ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atazanavir Krka 150 mg cápsulas
Atazanavir Krka 200 mg cápsulas
Atazanavir Krka 300 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Atazanavir Krka 150 mg cápsulas
Cada cápsula contém 150 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato).

Excipiente com efeito conhecido
Cada cápsula contém 79,43 mg de lactose mono-hidratada.

Atazanavir Krka 200 mg cápsulas
Cada cápsula contém 200 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato).

Excipiente com efeito conhecido
Cada cápsula contém 105,91 mg de lactose mono-hidratada.

Atazanavir Krka 300 mg cápsulas
Cada cápsula contém 300 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato).

Excipiente com efeito conhecido
Cada cápsula contém 158,86 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Atazanavir Krka 150 mg cápsulas
Cápsula de gelatina dura, tamanho nº 1. O corpo da cápsula é de cor branca ou quase branca, e a cabeça da cápsula é de cor castanho-alaranjado. Na cabeça da cápsula está impressa uma marca preta A150. O conteúdo da cápsula é um pó de cor amarelo ou amarelado a branco.

Atazanavir Krka 200 mg cápsulas
Cápsula de gelatina dura, tamanho nº 0. O corpo e a cabeça da cápsula são de cor castanho-alaranjado. A cabeça da cápsula tem impressa uma marca preta A200. O conteúdo da cápsula é um pó de cor amarelo ou amarelado a branco.

Atazanavir Krka 300 mg cápsulas
Cápsula de gelatina dura, tamanho nº 00. O corpo da cápsula é de cor branca ou quase branca, e a cabeça da cápsula é de cor castanho escuro. A cabeça da cápsula tem impressa uma marca branca A300. O conteúdo da cápsula é um pó de cor amarelo ou amarelado a branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Atazanavir Krka cápsulas, administrado concomitantemente com uma dose baixa de ritonavir, está indicado para o tratamento de doentes adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos, infetados pelo VIH-1, em associação com outros medicamentos antirretrovirais (ver secção 4.2).

Com base nos dados clínicos e virológicos disponíveis de doentes adultos, não se espera benefício em doentes com estirpes resistentes a múltiplos inibidores da protease (≥ 4 mutações a inibidores da protease).

A escolha de Atazanavir Krka no tratamento de doentes adultos e pediátricos previamente tratados deve ser baseada nos testes de resistência viral individual e na história de tratamento do doente (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção pelo VIH.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de Atazanavir Krka cápsulas é de 300 mg uma vez por dia com 100 mg de ritonavir uma vez por dia e com alimentos. Ritonavir é utilizado como potenciador da farmacocinética de atazanavir (ver secções 4.5 e 5.1). (Ver também secção 4.4 Suspensão de ritonavir apenas em condições restritivas).

Doentes pediátricos (6 anos até idade inferior a 18 anos e com peso corporal de pelo menos 15 kg)

A dose de atazanavir cápsulas para doentes pediátricos é baseada no peso corporal como se mostra na Tabela 1 e não deve exceder a dose recomendada para o adulto. Atazanavir Krka cápsulas tem de ser administrado com ritonavir e tomado com alimentos.

Tabela 1: Dose de Atazanavir Krka cápsulas com ritonavir para doentes pediátricos (desde os 6 anos até idade inferior a 18 anos e com peso corporal de pelo menos 15 kg)

Peso Corporal (kg)	Dose de Atazanavir Krka uma vez por dia	Dose de ritonavir uma vez por dia[a]
15 a menos de 35	200 mg	100 mg
Pelo menos 35	300 mg	100 mg

[a] Ritonavir cápsulas, comprimidos ou solução oral.

Doentes pediátricos (com pelo menos 3 meses de idade e com peso corporal de pelo menos 5 kg):

Poderão estar disponíveis outras formulações deste medicamento para doentes pediátricos com pelo menos 3 meses de idade e com peso corporal de pelo menos 5 kg (ver o Resumo das Características do Medicamento relevante para formas alternativas). É encorajada a troca de outras formulações para cápsulas assim que os doentes sejam capazes de engolir as cápsulas de forma consistente.

Ao fazer-se a transição entre formulações, poderá ser necessária uma alteração da dose. Consulte a tabela de dosagem para a formulação específica (ver o Resumo das Características do Medicamento para outras formulações).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário acerto posológico. Atazanavir Krka com ritonavir não é recomendado em doentes a fazer hemodiálise (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Atazanavir com ritonavir não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Atazanavir Krka com ritonavir deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro. Atazanavir Krka com ritonavir não pode ser usado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Em caso de suspensão de ritonavir no regime potenciado com ritonavir recomendado inicialmente (ver secção 4.4), Atazanavir Krka não potenciado pode ser mantido em doentes com compromisso hepático ligeiro na dose de 400 mg, e em doentes com compromisso hepático moderado, com uma dose

reduzida de 300 mg uma vez por dia com alimentos (ver secção 5.2). Atazanavir Krka não potenciado não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave.

Gravidez e pós-parto
Durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez:
Atazanavir Krka 300 mg com 100 mg de ritonavir pode não fornecer exposição suficiente a atazanavir, especialmente quando a atividade de atazanavir ou todo o regime possa estar comprometido devido a resistência aos fármacos. Uma vez que os dados disponíveis são limitados e devido à variabilidade entre doentes durante a gravidez, pode ser considerada a Monitorização Farmacológica da Terapêutica (TDM) para assegurar a exposição adequada.

É de esperar o risco de uma diminuição adicional na exposição a atazanavir quando atazanavir é administrado com medicamentos que se sabe que reduzem a sua exposição (por ex. tenofovir disoproxil ou antagonistas dos recetores H_2).

- Se for necessário tenofovir disoproxil ou um antagonista dos recetores H_2, pode ser considerado um aumento da dose para Atazanavir Krka 400 mg com 100 mg de ritonavir com monitorização farmacológica da terapêutica (ver secções 4.6 e 5.2).
- Não é recomendada a utilização de Atazanavir Krka com ritonavir nas doentes grávidas que estejam a receber tenofovir disoproxil e um antagonista dos recetores H_2.

(Ver secção 4.4 Suspensão de ritonavir apenas em condições restritivas).

Durante o pós-parto:
Após uma possível diminuição na exposição a atazanavir durante o segundo e terceiro trimestres, a exposição a atazanavir pode aumentar durante os primeiros dois meses após o parto (ver secção 5.2). Consequentemente, as doentes no pós-parto devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto a reações adversas.

- Durante este período, as doentes no pós-parto devem seguir as mesmas recomendações posológicas das doentes que não estejam grávidas, incluindo as recomendações para a coadministração de medicamentos que se sabe que afetam a exposição a atazanavir (ver secção 4.5).

Doentes pediátricos (com menos de 3 meses de idade)
Atazanavir Krka não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 meses de idade devido a preocupações de segurança, especialmente tendo em consideração o potencial risco de *kernicterus*.

Modo de administração:
Para utilização oral. As cápsulas devem ser deglutidas inteiras.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Atazanavir Krka está contraindicado em doentes com insuficiência hepática grave (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2). Atazanavir Krka com ritonavir está contraindicado em doentes com insuficiência hepática moderada (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

A administração concomitante com sinvastatina ou lovastatina (ver secção 4.5).

A associação do inibidor da PDE5 sildenafil quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) (ver secção 4.5). Para a administração concomitante do sildenafil no tratamento da disfunção eréctil ver secções 4.4 e 4.5.

A associação com medicamentos que sejam substratos da isoforma CYP3A4 do citocromo P450 e cujo intervalo terapêutico seja estreito (por ex., quetiapina, lurasidona, alfuzosina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo, triazolam, midazolam administrados por via oral (para precaução com o midazolam parentérico, ver secção 4.5), lomitapida e alcaloides da cravagem do

centeio, nomeadamente ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina, metilergonovina) (ver secção 4.5).

Coadministração com medicamentos que sejam indutores fortes da CYP3A4 devido ao potencial de perda de efeito terapêutico e à possibilidade de desenvolvimento de resistência (por ex., rifampicina, hipericão, apalutamida, encorafenib, ivosidenib, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) (ver secção 4.5).

Coadministração com medicamentos que contenham grazoprevir, incluindo a associação de dose fixa de elbasvir/grazoprevir (ver secção 4.5).

Coadministração com a associação de dose fixa de glecaprevir/pibrentasvir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não foi avaliada clinicamente a administração concomitante de atazanavir com ritonavir em doses superiores a 100 mg uma vez por dia. A utilização de doses superiores de ritonavir pode alterar o perfil de segurança de atazanavir (efeitos cardíacos, hiperbilirrubinemia) e, consequentemente, não é recomendada. Apenas quando atazanavir com ritonavir for administrado concomitantemente com efavirenz, pode ser considerado um aumento da dose de ritonavir para 200 mg uma vez por dia. Neste caso, é necessária uma rigorosa vigilância clínica (ver Interações com outros medicamentos abaixo).

<u>Doentes com condições clínicas coexistentes</u>

Compromisso hepático: Atazanavir é metabolizado principalmente por via hepática e foram observadas concentrações plasmáticas aumentadas nos doentes com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.3). A segurança e a eficácia de atazanavir não foram estabelecidas em doentes com afeções hepáticas subjacentes significativas. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica antirretroviral combinada têm um risco aumentado para reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para a hepatite B ou C, consultar o Resumo das Características do Medicamento para estes medicamentos (ver secção 4.8).

Os doentes com uma disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, apresentam uma frequência maior de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada e devem ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se houver evidência de agravamento da doença hepática em tais doentes, deverá ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento.

Compromisso renal: Não é necessário acerto posológico em doentes com compromisso renal. No entanto, Atazanavir Krka não é recomendado em doentes a fazer hemodiálise (ver secções 4.2 e 5.2).

Prolongamento do QT: Em estudos clínicos foram observados prolongamentos assintomáticos no intervalo PR relacionados com a dose de atazanavir. Deverá ter-se precaução com medicamentos que se sabe que induzem prolongamentos no intervalo PR. Em doentes com problemas pré-existentes de condução (bloqueio auriculoventricular ou de ramo, de segundo grau ou superior), Atazanavir Krka deverá ser utilizado com precaução e apenas se os benefícios excederem o risco (ver secção 5.1). Deverá ter-se precaução especial na prescrição de Atazanavir Krka em associação com medicamentos que tenham potencial para aumentar o intervalo QT e/ou em doentes com fatores de risco pré-existentes (bradicardia, QT longo congénito, desequilíbrio eletrolítico (ver secções 4.8 e 5.3)).

Doentes hemofílicos: Em doentes hemofílicos tipo A e B tratados com inibidores da protease foram relatados casos de aumento de hemorragia, incluindo o aparecimento espontâneo de hematomas cutâneos e hemartroses. Nalguns casos foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos relatados foi possível manter o tratamento com os inibidores da protease ou reintroduzir o tratamento nos casos em que tinha sido interrompido. Foi sugerida uma relação de causalidade embora

o mecanismo de ação não tenha sido esclarecido. Consequentemente, os doentes hemofílicos devem estar informados da possibilidade de aumento de hemorragias.

Peso e parâmetros metabólicos
Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento de peso não existe nenhuma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização de lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Em estudos clínicos, o atazanavir (com ou sem ritonavir) mostrou induzir dislipidemia numa menor extensão do que os comparadores.

Hiperbilirrubinemia
Em doentes medicados com atazanavir ocorreram elevações reversíveis da bilirrubina indireta (não conjugada) relacionadas com a inibição da UDP-glucuronosil transferase (UGT) (ver secção 4.8). As elevações das transaminases hepáticas que ocorrem com a bilirrubina elevada em doentes medicados com atazanavir devem ser avaliadas quanto a etiologias alternativas. Pode ser considerada uma terapêutica antirretroviral alternativa ao atazanavir se a icterícia, ou a icterícia escleral não forem aceitáveis para um doente. A redução da dose de atazanavir não é recomendada porque poderá causar perda de efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.

Indinavir está também associado com hiperbilirrubinemia indireta (não conjugada) devido à inibição da UGT. As associações de atazanavir e indinavir não foram estudadas e não é recomendada a administração concomitante destes medicamentos (ver secção 4.5).

Suspensão de ritonavir apenas em condições restritivas
O tratamento padrão recomendado é Atazanavir Krka potenciado com ritonavir, assegurando parâmetros farmacocinéticos ótimos e nível de supressão virológica.
Não está recomendada a suspensão de ritonavir do regime com Atazanavir Krka potenciado, mas pode ser considerado em doentes adultos na dose de 400 mg uma vez por dia com alimentos sob as seguintes condições restritivas associadas:
- ausência de falência virológica prévia,
- carga viral não detetável nos últimos 6 meses no regime atual,
- estirpes virais sem mutações associadas a resistência ao VIH ao regime atual.

Não deve ser considerada a administração de Atazanavir Krka sem ritonavir em doentes tratados com um regime de base contendo tenofovir disoproxil e com outras medicações concomitantes que reduzam a biodisponibilidade do atazanavir (ver secção 4.5 Em caso de suspensão de ritonavir do regime recomendado de atazanavir potenciado) ou em caso de ocorrer risco de incumprimento da adesão terapêutica.

Atazanavir Krka sem ritonavir não deve ser utilizado em doentes grávidas uma vez que pode resultar em exposição subótima de especial preocupação para a infeção materna e transmissão vertical.

Litíase biliar
Foi notificada litíase biliar em doentes medicados com atazanavir (ver secção 4.8). Alguns doentes necessitaram de hospitalização para controlo adicional e alguns tiveram complicações. Caso ocorram sinais ou sintomas de litíase biliar, deve ser considerada a interrupção temporária ou descontinuação do tratamento.

Doença renal crónica
Foi notificada durante a vigilância do medicamento na fase de pós-comercialização, doença renal crónica em doentes infetados com VIH e tratados com atazanavir, com ou sem ritonavir. Um estudo de grandes dimensões, observacional prospetivo, mostrou a associação entre o aumento da incidência da

doença renal crónica e a exposição cumulativa ao regime contendo atazanavir/ritonavir em doentes infetados com VIH, com uma eTFG inicial normal. Esta associação foi observada independentemente da exposição a tenofovir disoproxil. A monitorização regular da função renal dos doentes, deve ser mantida ao longo da duração do tratamento (ver secção 4.8.).

Nefrolitíase
Foi notificada nefrolitíase em doentes medicados com atazanavir (ver secção 4.8). Alguns doentes necessitaram de hospitalização para controlo adicional e alguns tiveram complicações. Em alguns casos, nefrolitíase foi associada com insuficiência renal aguda ou insuficiência renal. Caso ocorram sinais ou sintomas de nefrolitíase, deve ser considerada a interrupção temporária ou descontinuação do tratamento.

Síndrome de reativação imunológica
Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Osteonecrose
Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Erupção cutânea e síndromes associados
As erupções cutâneas são geralmente erupções maculopapulares ligeiras a moderadas que ocorrem nas primeiras 3 semanas após o início da terapia com atazanavir.

Em doentes a receber atazanavir foram notificados síndrome de *Stevens-Johnson*, eritema multiforme, erupções cutâneas tóxicas e síndrome de erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS). Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas e cuidadosamente monitorizados quanto a reações cutâneas. Atazanavir Krka deve ser interrompido em caso de erupção cutânea grave.

O diagnóstico precoce e a interrupção imediata de qualquer medicamento suspeito levam a melhores resultados na gestão destes acontecimentos. Atazanavir Krka não poderá ser retomado se o doente desenvolveu síndrome de *Stevens-Johnson* ou DRESS associados com a utilização de Atazanavir Krka.

Interações com outros medicamentos
A combinação de Atazanavir Krka com atorvastatina não é recomendada (ver secção 4.5).

A administração concomitante de Atazanavir Krka com nevirapina ou efavirenz não é recomendada (ver secção 4.5). Se for necessário a administração concomitante de Atazanavir Krka com um NNRTI (análogo não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa), pode ser considerado um aumento na dose de Atazanavir Krka e ritonavir para 400 mg e 200 mg, respetivamente, em combinação com efavirenz, com rigorosa vigilância clínica.

Atazanavir é metabolizado principalmente pela CYP3A4. A administração concomitante de Atazanavir Krka e medicamentos que induzam a CYP3A4 não é recomendada (ver secção 4.5).

Inibidores da PDE5 utilizados para o tratamento da disfunção eréctil: deve-se ter precaução especial quando se prescrever inibidores da PDE5 (sildenafil, tadalafil ou vardenafil) para o tratamento da disfunção eréctil em doentes a receber Atazanavir Krka. É esperado que a coadministração de Atazanavir Krka com estes medicamentos aumente substancialmente as suas concentrações, o que pode resultar em reações adversas associadas à PDE5 tais como hipotensão, alterações visuais e priapismo (ver secção 4.5).

A administração concomitante de voriconazol e Atazanavir Krka com ritonavir não é recomendada, a não ser que a avaliação do benefício/risco justifique a utilização de voriconazol.

Na maioria dos doentes é esperada uma redução na exposição tanto a voriconazol como a atazanavir. Num pequeno número de doentes sem um alelo CYP2C19 funcional, são esperadas exposições significativamente mais elevadas ao voriconazol (ver secção 4.5).

Não se recomenda a utilização concomitante de Atazanavir Krka /ritonavir com fluticasona ou outros glucocorticoides que são metabolizados pelo CYP3A4, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de *Cushing* e supressão suprarrenal (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de salmeterol e Atazanavir Krka pode resultar no aumento de acontecimentos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol. A administração concomitante de salmeterol e Atazanavir Krka não é recomendada (ver secção 4.5).

A absorção de atazanavir pode ser reduzida nas situações em que o pH gástrico esteja aumentado, independentemente da causa.

Não se recomenda a administração concomitante de Atazanavir Krka com inibidores da bomba de protões (ver secção 4.5). Se a associação de Atazanavir Krka com um inibidor da bomba de protões for considerada indispensável, é recomendada monitorização clínica cuidadosa juntamente com um aumento na dose de Atazanavir Krka para 400 mg com 100 mg de ritonavir; não devem ser excedidas doses de inibidores da bomba de protões comparáveis a 20 mg de omeprazol.

Não foi estudada a administração concomitante de Atazanavir Krka com outros contracetivos hormonais ou com contracetivos orais contendo outros progestagénios para além do norgestimato ou noretindrona, pelo que deve ser evitada (ver secção 4.5).

<u>População pediátrica</u>
Segurança
O prolongamento assintomático do intervalo PR foi mais frequente em doentes pediátricos do que em adultos. Foi notificado bloqueio AV assintomático do I grau e do II grau em doentes pediátricos (ver secção 4.8).
Deverá ter-se precaução com medicamentos que se sabe que induzem prolongamentos no intervalo PR. Nos doentes pediátricos com problemas pré-existentes de condução (bloqueio auriculoventricular ou de ramo, de segundo grau ou superior), Atazanavir Krka deverá ser utilizado com precaução e apenas se os benefícios excederem o risco. É recomendada a monitorização cardíaca com base na presença de dados clínicos (por ex. bradicardia).

Eficácia
Atazanavir /ritonavir não é eficaz em estirpes virais com múltiplas mutações de resistência.

<u>Excipientes</u>
Lactose
Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Quando Atazanavir Krka e ritonavir são coadministrados, o perfil de interação metabólico de ritonavir pode ser predominante porque ritonavir é um inibidor mais potente da CYP3A4 do que atazanavir. O Resumo das Características do Medicamento de ritonavir deve ser consultado antes do início da terapêutica com Atazanavir Krka e ritonavir.

Atazanavir é metabolizado no fígado pela CYP3A4. Inibe a CYP3A4. Consequentemente, Atazanavir Krka está contraindicado com medicamentos que sejam substratos da CYP3A4 e tenham índice terapêutico estreito: quetiapina, lurasidona, alfuzosina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo, triazolam, midazolam administrado por via oral, lomitapida e alcaloides da cravagem do centeio, nomeadamente ergotamina e di-hidroergotamina (ver secção 4.3).

A administração concomitante de atazanavir com medicamentos que contenham grazoprevir, incluindo a associação de dose fixa de elbasvir/grazoprevir está contraindicada devido ao aumento das concentrações plasmáticas de grazoprevir e elbasvir, e ao aumento potencial do risco de elevações de ALT associadas ao aumento das concentrações de grazoprevir (ver secção 4.3). A administração concomitante de atazanavir com a associação de dose fixa de glecaprevir/pibrentasvir está contraindicada devido a um potencial aumento do risco de elevações de ALT devido a um aumento significativo das concentrações plasmáticas de glecaprevir e pibrentasvir (ver secção 4.3).

Outras interações
As interações entre atazanavir e outros medicamentos estão apresentadas na tabela abaixo (aumento está indicado como "↑", diminuição como "↓", sem alteração como "↔"). Se disponíveis, os intervalos de confiança de 90% (IC) apresentam-se entre parêntesis. Os estudos apresentados na Tabela 2 foram realizados em indivíduos saudáveis, a não ser que seja dada outra informação. De realçar que, muitos estudos foram realizados com atazanavir não potenciado, o que não é o regime recomendado de atazanavir (ver secção 4.4).

Se a suspensão de ritonavir for clinicamente justificada em condições restritivas (ver secção 4.4), deve ser dada especial atenção às interações de atazanavir que podem ser diferentes na ausência de ritonavir (ver a informação na Tabela 2 abaixo).

As interações entre atazanavir e outros medicamentos, incluindo aqueles para os quais a coadministração está contraindicada, estão apresentadas no quadro abaixo:

Tabela 2: Interações entre atazanavir e outros medicamentos

Medicamentos por área terapêutica	**Interação**	**Recomendações relativas a administração concomitante**
AGENTES ANTI-VHC		
Grazoprevir 200 mg uma vez por dia (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg uma vez por dia)	Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C_{min} ↑23% (↑13% ↑134%) Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C_{max}: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C_{min}: ↑1064% (↑696% ↑1602%) As concentrações de grazoprevir aumentaram bastante quando co-administradas com atazanavir/ritonavir.	A administração concomitante de atazanavir e elbasvir/grazoprevir está contraindicada devido a um aumento significativo das concentrações plasmáticas de grazoprevir e ao aumento potencial associado ao risco de elevações de ALT (ver secção 4.3).

Elbasvir 50 mg uma vez por dia (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg uma vez por dia)	Atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C_{max} ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C_{min} ↑15% (↑2% ↑29%) Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C_{max}: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C_{min}: ↑545% (↑451% ↑654%) As concentrações de elbasvir aumentaram quando co-administradas com atazanavir/ritonavir.	
Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voxilaprevir 100 mg dose única* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg uma vez por dia)	Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%) Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%) Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%) *Falta de limites de interação farmacocinética 70-143% Não foi estudado o efeito da exposição a atazanavir e ritonavir. Esperado: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir O mecanismo de interação entre atazanavir/ritonavir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir é a inibição de OATP1B, gp-P e CYP3A.	Espera-se que a administração concomitante de atazanavir com medicamentos que contenham voxilaprevir aumente a concentração de voxilaprevir. Não é recomendada a coadministração de atazanavir com regimes que contenham voxilaprevir.
Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg uma vez por dia (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg uma vez por dia*)	Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%) * Foi notificado o efeito de atazanavir e ritonavir na primeira dose de glecaprevir e pibrentasvir.	A administração concomitante de atazanavir com glecaprevir/pibrentasvir está contraindicada devido a um potencial aumento do risco de elevações de ALT devido a um aumento significativo das concentrações plasmáticas de glecaprevir e pibrentasvir (ver secção 4.3)
ANTIPLAQUETÁRIOS		
Ticagrelor	O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.	A coadministração de atazanavir com ticagrelor não é recomendada devido a um potencial aumento da atividade antiplaquetária de ticagrelor.
Clopidogrel	O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.	A coadministração com clopidogrel não é recomendada devido a uma potencial redução da atividade antiplaquetária de clopidogrel.
Prasugrel	O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.	Não é necessário ajuste da dose quando prasugrel é coadministrado com atazanavir (com ou sem ritonavir).
ANTIRRETROVIRAIS		
Inibidores da protease: Não foi estudada a coadministração de atazanavir/ritonavir e outros inibidores da protease mas é expectável que aumente a exposição a outros inibidores da protease. Consequentemente, esta administração concomitante não é recomendada.		

Ritonavir 100 mg uma vez por dia (atazanavir 300 mg uma vez por dia) Estudos realizados em doentes infetados pelo VIH	Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C_{min}: ↑713% (↑359% ↑1339%)* * Numa análise combinada, atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg (n= 33) foi comparado a atazanavir 400 mg sem ritonavir (n= 28). O mecanismo da interação entre atazanavir e ritonavir é a inibição CYP3A4.	Ritonavir 100 mg uma vez por dia é usado como um potenciador da farmacocinética de atazanavir.
Indinavir	Indinavir está associado com hiperbilirrubinemia indireta não conjugada devido à inibição da UGT.	Não é recomendada a administração concomitante de atazanavir e indinavir (ver secção 4.4).
Análogos nucleosídeo/nucleotídeo inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)		
Lamivudina 150 mg duas vezes por dia + zidovudina 300 mg duas vezes por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia)	Não foi observado efeito significativo nas concentrações de lamivudina e zidovudina.	Com base nestes dados e não sendo expectável que ritonavir tenha um impacto significativo na farmacocinética dos NRTIs, não se espera que a coadministração destes medicamentos e atazanavir altere significativamente a exposição dos fármacos coadministrados.
Abacavir	Não se espera que a coadministração de abacavir e atazanavir altere significativamente a exposição do abacavir.	
Didanosina (comprimidos tamponados) 200 mg/estavudina 40 mg, ambos dose única (atazanavir 400 mg dose única)	Atazanavir, administração simultânea com ddI+d4T (sem alimentos) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanavir, administrado 1 hora após ddI+d4T (sem alimentos) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) As concentrações de atazanavir diminuíram muito quando coadministrado com didanosina (comprimidos tamponados) e estavudina. O mecanismo da interação é uma solubilidade reduzida de atazanavir com o aumento do pH relacionado com a presença de agentes antiácidos nos comprimidos tamponados de didanosina. Não foram observados efeitos significativos nas concentrações de didanosina e estavudina.	A didanosina deve ser administrada sem alimentos 2 horas depois de atazanavir tomado com alimentos. Não é expectável que a coadministração de estavudina com atazanavir altere significativamente a exposição à estavudina.

Didanosina (cápsulas revestimento entérico) 400 mg dose única (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)	Didanosina (com alimentos) Didanosina AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosina C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosina C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%) Não foram observados efeitos significativos nas concentrações de atazanavir quando administrado com a didanosina com revestimento entérico, mas a administração com os alimentos diminuiu as concentrações de didanosina.	
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia) 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato é equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil. Estudos realizados em doentes infetados com VIH	Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanavir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%) * * Numa análise combinada de vários estudos clínicos, atazanavir/ritonavir 300/100 mg administrado concomitantemente com tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (n= 39) foi comparado a atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n= 33). A eficácia de atazanavir /ritonavir em associação com tenofovir disoproxil fumarato em doentes previamente tratados foi demonstrada no estudo clínico 045 e em doentes sem tratamento prévio no estudo clínico 138 (ver secções 4.8 e 5.1). O mecanismo da interação entre atazanavir e tenofovir disoproxil fumarato é desconhecido.	Quando administrado concomitantemente com tenofovir disoproxil fumarato, é recomendado que atazanavir 300 mg seja administrado com ritonavir 100 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (todos em administração única com alimentos).
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia) 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato é equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil.	Tenofovir disoproxil fumarato AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir disoproxil fumarato C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir disoproxil fumarato C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)	Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para as reações associadas a tenofovir disoproxil fumarato, incluindo alterações renais.
Análogos não nucleosídeo inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg uma vez por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)	Atazanavir (pm): todos administrados com alimentos Atazanavir AUC ↔0%(↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min} ↓42%(↓51% ↓31%)*	Não é recomendada a administração concomitante de efavirenz e atazanavir (ver secção 4.4).
Efavirenz 600 mg uma vez por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 200 mg uma vez por dia)	Atazanavir (pm): todos administrados com alimentos Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Quando comparado ao atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia à noite sem efavirenz. Esta diminuição na C_{min} de atazanavir pode afetar negativamente a eficácia de atazanavir. O mecanismo da interação efavirenz/atazanavir é a indução CYP3A4. ** Baseado na comparação histórica.	

Nevirapina 200 mg duas vezes por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia) Estudo realizado em doentes infetados com 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%) * * Quando comparado ao atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg sem nevirapina. Esta diminuição na C_{min} de atazanavir pode afetar negativamente a eficácia de atazanavir. O mecanismo da interação nevirapina/atazanavir é a indução CYP3A4.	Não é recomendada a administração concomitante de nevirapina e atazanavir (ver secção 4.4).
Inibidores da integrase		
Raltegravir 400 mg duas vezes por dia (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC ↑41% Raltegravir C_{max} ↑24% Raltegravir C_{12hr} ↑77% O mecanismo de interação é a inibição da UGT1A1.	Não é necessário ajuste posológico para o raltegravir.
ANTIBIÓTICOS		
Claritromicina 500 mg duas vezes por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia)	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%) Uma redução da dose de claritromicina pode produzir concentrações subterapêuticas de 14-OH claritromicina. O mecanismo da interação claritromicina/atazanavir é a inibição CYP3A4.	Não se pode fazer recomendação de redução da dose; como tal, recomenda-se precaução se atazanavir for administrado concomitantemente com claritromicina.
ANTIFÚNGICOS		
Cetoconazol 200 mg uma vez por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia)	Não foi observado efeito significativo nas concentrações de atazanavir.	Cetoconazol e itraconazol devem ser usados com precaução com atazanavir /ritonavir. Não são recomendadas doses altas de cetoconazol e itraconazol (> 200 mg/dia).
Itraconazol	O itraconazol, tal como o cetoconazol, é um inibidor forte assim como um substrato da CYP3A4.	

	Com base em dados obtidos com outros IPs potenciados e cetoconazol, em que a AUC de cetoconazol aumentou 3 vezes, é esperado que atazanavir /ritonavir aumente as concentrações de cetoconazol ou itraconazol.	
Voriconazol 200 mg duas vezes por dia (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia) Indivíduos com pelo menos um 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%) Na maioria dos doentes com pelo menos um alelo CYP2C19 funcional é esperada uma redução na exposição tanto ao voriconazol como ao atazanavir.	Não é recomendada a administração concomitante de voriconazol e atazanavir com ritonavir, a não ser que uma avaliação do benefício/risco para o doente justifique o uso de voriconazol (ver secção 4.4). Na altura em que o tratamento com voriconazol é necessário, deve ser determinado, se possível, o genótipo CYP2C19 do doente. Assim sendo, se a combinação não pode ser evitada, são feitas as seguintes recomendações de acordo com a determinação do alelo CYP2C19: – em doentes com pelo menos um alelo CYP2C19 funcional, recomenda-se cuidadosa monitorização clínica para perda de eficácia tanto do voriconazol (sinais clínicos) como de atazanavir (resposta virológica). – em doentes sem um alelo CYP2C19 funcional, recomenda-se monitorização clínica e laboratorial cuidadosa para acontecimentos adversos associados ao voriconazol. Se a genotipagem não é possível, deve ser efetuada uma monitorização completa da segurança e da eficácia.
Voriconazol 50 mg duas vezes por dia (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia) Indivíduos sem 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%) Num pequeno número de doentes sem um alelo CYP2C19 funcional, são esperadas exposições significativamente mais elevadas ao voriconazol	
Fluconazol 200 mg uma vez por dia (atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez por dia)	As concentrações de atazanavir e fluconazol não foram modificadas significativamente quando atazanavir /ritonavir foi administrado concomitantemente com fluconazol.	Não são necessários ajustes da dose para fluconazol e atazanavir.
ANTIMICOBACTERIANOS		

Rifabutina 150 mg duas vezes por semana (atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez por dia)	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%) ** ** Quando comparado com rifabutina 150 mg uma vez por dia em monoterapia. AUC total da rifabutina e 25-O-desacetil-rifabutina: ↑119% (↑78% ↑169%). Em estudos anteriores, a farmacocinética do atazanavir não foi alterada pela rifabutina.	Quando administrada com atazanavir, a dose recomendada de rifabutina é de 150 mg 3 vezes por semana em dias definidos (por exemplo Segunda feira-Quarta feira-Sexta feira). É necessária uma maior monitorização para as reações adversas associadas à rifabutina incluindo neutropenia e uveíte devido a um aumento esperado na exposição à rifabutina. É recomendada uma redução adicional da dose de rifabutina para 150 mg duas vezes por semana em dias definidos para os doentes nos quais a dose de 150 mg 3 vezes por semana não é tolerada. Deve ser tido em atenção que a dose de 150 mg duas vezes por semana pode não fornecer uma exposição ótima à rifabutina, levando ao risco de resistência à rifamicina e à falência do tratamento. Não é necessário ajuste da dose para atazanavir.
Rifampicina	A rifampicina é um indutor potente da CYP3A4 e foi demonstrado que provoca uma diminuição de 72% na AUC de atazanavir, o que pode resultar em falência virológica e desenvolvimento de resistências. Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de atazanavir ou de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reações hepáticas.	Está contraindicada a associação de rifampicina e atazanavir (ver secção 4.3).
ANTIPSICÓTICOS		
Quetiapina	Devido à inibição da CYP3A4 por atazanavir, é esperada uma diminuição das concentrações de quetiapina.	A administração concomitante de quetiapina com atazanavir está contraindicada, uma vez que atazanavir pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina. O aumento das concentrações plasmáticas de quetiapina podem resultar em coma (ver secção 4.3).
Lurasidona	Espera-se que atazanavir aumente os níveis plasmáticos de lurasidona, por inibição da CYP3A4.	É contraindicada a coadministração de lurasidona com atazanavir uma vez que pode aumentar a toxicidade relacionada com a lurasidona (ver secção 4.3).
FÁRMACOS REDUTORES DOS ÁCIDOS		
Antagonistas dos recetores H_2		
Sem Tenofovir disoproxil		
Em doentes infetados pelo VIH com atazanavir/ritonavir na dose recomendada de 300/100 mg uma vez por dia		Nos doentes que não estejam a tomar tenofovir disoproxil, se atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg forem coadministrados com antagonistas dos recetores H_2, não
Famotidina 20 mg duas vezes por dia	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C_{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C_{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	

Famotidina 40 mg duas vezes por dia	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C_{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C_{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	deverá ser excedida uma dose equivalente a 20 mg duas vezes por dia de famotidina. Se for necessária uma dose superior de um antagonista dos recetores H_2 (por ex. 40 mg duas vezes por dia de famotidina ou equivalente) pode ser considerado um aumento da dose de atazanavir /ritonavir de 300/100 mg para 400/100 mg.
Em voluntários saudáveis com atazanavir/ritonavir numa dose aumentada de 400/100 mg uma vez por dia		
Famotidina 40 mg duas vezes por dia	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C_{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C_{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Com tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil)		
Em doentes infetados pelo VIH com atazanavir/ritonavir na dose recomendada de 300/100 mg uma vez por dia		**Nos doentes que estejam a tomar tenofovir disoproxil,** se for coadministrada a associação de atazanavir /ritonavir com ambos tenofovir disoproxil e um antagonista dos recetores H_2, é recomendado um aumento na dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir. A dose equivalente a 40 mg de famotidina duas vezes ao dia não deve ser excedida.
Famotidina 20 mg duas vezes por dia	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanavir C_{max} ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanavir C_{min} ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotidina 40 mg duas vezes por dia	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%) * Atazanavir C_{max} ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanavir C_{min} ↓25% (↓47% ↑7%) *	
Em doentes infetados pelo VIH com atazanavir/ritonavir com uma dose aumentada de 400/100 mg uma vez ao dia		
Famotidina 20 mg duas vezes por dia	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C_{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%) * Atazanavir C_{min} ↑24 % (↑10% ↑39%) *	
Famotidina 40 mg duas vezes por dia	Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C_{min} ↔1,3% (↓10% ↑15%) *	
	* Quando comparado com atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, todos em dose única com alimentos. Quando comparado com atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg *sem tenofovir disoproxil fumarato*, espera-se que as concentrações de atazanavir tenham uma diminuição adicional de aproximadamente 20%. O mecanismo da interação é a diminuição da solubilidade de atazanavir uma vez que o pH intragástrico aumenta com os bloqueadores H_2.	
Inibidores da bomba de protões		
Omeprazol 40 mg uma vez por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)	Atazanavir (am): 2 hora após omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C_{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C_{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	Não é recomendada a coadministração de atazanavir com ritonavir e inibidores da bomba de protões. Se a associação é considerada inevitável, recomenda-se monitorização clínica cuidadosa

Omeprazol 20 mg uma vez por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)	Atazanavir (am): 1 hora após omeprazol Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%) * *Quando comparado a atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia. A diminuição na AUC, C_{max}, e C_{min} não foi mitigada quando uma dose aumentada de atazanavir /ritonavir (400/100 mg uma vez ao dia) foi temporariamente separada do omeprazol por 12 horas. Apesar de não estudada, são esperados resultados semelhantes com outros inibidores da bomba de protões. Esta redução na exposição de atazanavir pode ter impacto negativo na eficácia de atazanavir. O mecanismo é uma diminuição da solubilidade de atazanavir, porque o pH intragástrico aumenta com os inibidores da bomba de protões.	em combinação com aumento da dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir; não devem ser excedidas doses de inibidores da bomba de protões comparáveis a 20 mg de omeprazol (ver secção 4.4).
Antiácidos		
Antiácidos e medicamentos contendo tampões	As concentrações plasmáticas reduzidas de atazanavir podem ser consequência do pH gástrico aumentado, se os antiácidos, incluindo medicamentos tamponados, forem administrados com atazanavir.	Atazanavir deve ser administrado 2 horas antes ou 1 hora após os antiácidos ou medicamentos tamponados.
ANTAGONISTAS DOS RECETORES ALFA 1 ADRENÉRGICOS		
Alfuzosina	Potencial para concentrações da alfuzosina aumentadas, o que pode causar hipotensão. O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 pelo atazanavir e/ou ritonavir.	É contraindicada a administração concomitante de alfuzosina com atazanavir (ver secção 4.3).
ANTICOAGULANTES		
Anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD)		
Apixabano **Rivaroxabano**	Potencial para concentrações aumentadas de apixabano e rivaroxabano, que podem resultar num risco aumentado de hemorragia. O mecanismo de interação é a inibição do CYP3A4/ e gp-P pelo atazanavir/ritonavir. O ritonavir é um forte inibidor do CYP3A4 e da gp-P. Atazanavir é um inibidor do CYP3A4. O potencial de inibição da gp-P pelo atazanavir é desconhecido e não pode ser excluído.	A coadministração de apixabano ou rivaroxabano e atazanavir com ritonavir não é recomendada.

Dabigatrano	Potencial para concentrações aumentadas de dabigatrano, que podem resultar num risco aumentado de hemorragia. O mecanismo de interação é a inibição da gp-P. O ritonavir é um forte inibidor da gp-P. O potencial de inibição da gp-P pelo atazanavir é desconhecido e não pode ser excluído.	A coadministração de dabigatrano e atazanavir com ritonavir não é recomendada.
Edoxabano	Potencial para concentrações aumentadas de edoxabano, que podem resultar num risco aumentado de hemorragia. O mecanismo de interação é a inibição da gp-P pelo atazanavir /ritonavir. O ritonavir é um forte inibidor da gp-P. O potencial de inibição da gp-P pelo atazanavir é desconhecido e não pode ser excluído.	Tenha cuidado quando o edoxabano for utilizado com atazanavir. Consulte as secções 4.2 e 4.5 do RCM de edoxabano para obter recomendações adequadas acerca da dosagem de edoxabano para coadministração com inibidores da gp-P.
Antagonistas da vitamina K		
Varfarina	A administração concomitante com atazanavir tem potencial para aumentar ou reduzir as concentrações de varfarina.	Recomenda-se que a Razão Normalizada Internacional (INR) seja cuidadosamente monitorizada durante o tratamento com atazanavir, especialmente no início da terapêutica.
ANTIEPILÉTICOS		
Carbamazepina	Atazanavir pode aumentar os níveis plasmáticos de carbamazepina, por inibição da CYP3A4. Devido ao efeito indutor da carbamazepina, uma redução na exposição ao atazanavir não pode ser excluída.	Carbamazepina quando em associação com atazanavir (com ou sem ritonavir) é contraindicada devido ao risco de perda de resposta virológica e desenvolvimento de resistência (ver secção 4.3). A resposta virológica do doente deverá ser cuidadosamente monitorizada.
Fenitoína, Fenobarbital	Ritonavir pode diminuir os níveis plasmáticos de fenitoína e/ou fenobarbital devido a indução da CYP2C9 e CYP2C19. Devido ao efeito indutor da fenitoína/fenobarbital, uma redução na exposição ao atazanavir não pode ser excluída.	Fenobarbital e fenitoína quando em associação com atazanavir (com ou sem ritonavir) estão contraindicados devido ao risco de perda de resposta virológica e desenvolvimento de resistência (ver secção 4.3). A resposta virológica do doente deverá ser cuidadosamente monitorizada.
Lamotrigina	A administração concomitante de lamotrigina e atazanavir /ritonavir poderá diminuir as concentrações plasmáticas de lamotrigina, devido a indução de UGT1A4.	Lamotrigina deve ser utilizada com precaução quando em associação com atazanavir /ritonavir. Se necessário, monitorizar as concentrações de lamotrigina e ajustar a dose em conformidade.
ANTINEOPLÁSICOS E IMUNOSSUPRESSORES		

Antineoplásicos		
Apalutamida	O mecanismo da interação é a indução CYP3A4 por apalutamida a inibição CYP3A4 por atazanavir/ritonavir.	A coadministração com atazanavir (com ou sem ritonavir) é contraindicada devido ao potencial de diminuição da concentração plasmática de atazanavir e ritonavir com subsequente perda de resposta virológica e possível resistência à classe de inibidores da protease (ver secção 4.3). Além disso, as concentrações séricas de apalutamida podem ser aumentadas se esta for coadministrada com atazanavir/ritonavir, resultando num potencial risco de acontecimentos adversos graves, incluindo convulsões.
Encorafenib	O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.	A coadministração de encorafenib com atazanavir (com ou sem ritonavir) é contraindicada devido ao potencial de perda de resposta virológica, de desenvolvimento de resistência, de aumento da concentração plasmática de encorafenib e subsequente risco de acontecimentos adversos graves, como o prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.3).
Ivosidenib	O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.	A coadministração de ivosidenib com atazanavir (com ou sem ritonavir) é contraindicada devido ao potencial de perda de resposta virológica, de desenvolvimento de resistência, de aumento da concentração plasmática de ivosidenib e subsequente risco de acontecimentos adversos graves, como o prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.3).
Irinotecano	Atazanavir inibe UGT e pode interferir com o metabolismo do irinotecano, resultando no aumento da toxicidade do irinotecano.	Se atazanavir for administrado concomitantemente com irinotecano, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para as reações adversas relacionadas com o irinotecano.
Imunossupressores		
Ciclosporina **Tacrolimus** **Sirolimus**	As concentrações destes imunossupressores podem estar aumentadas quando são coadministrados com atazanavir devido a inibição CYP3A4.	Recomenda-se a monitorização mais frequente das concentrações terapêuticas destes medicamentos até estarem estabilizados os níveis plasmáticos.
MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES		

Antiarrítmicos		
Amiodarona, **Lidocaína sistémica,** **Quinidina**	As concentrações destes antiarrítmicos podem estar aumentadas quando administrados concomitantemente com atazanavir. O mecanismo da interação amiodarona ou lidocaína sistémica/atazanavir é a inibição CYP3A. A quinidina tem um intervalo terapêutico estreito e está contraindicada devido à inibição potencial da CYP3A pelo atazanavir.	Recomenda-se precaução e, quando disponível, monitorização da concentração terapêutica. A utilização concomitante de quinidina está contraindicada (ver secção 4.3).
Bloqueadores dos canais do cálcio		
Bepridilo	Atazanavir não deve ser usado em associação com medicamentos que são substratos da CYP3A4 e que têm um intervalo terapêutico estreito.	Está contraindicada a administração concomitante com bepridilo (ver secção 4.3).
Diltiazem 180 mg uma vez por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia)	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%) Não foi observado efeito significativo nas concentrações de atazanavir. Houve um aumento no intervalo PR máximo comparado com atazanavir em monoterapia. Não foi estudada a administração concomitante de diltiazem e atazanavir /ritonavir. O mecanismo da interação de diltiazem/atazanavir é a inibição CYP3A4.	É recomendada uma redução da dose inicial de diltiazem em 50%, com titulação subsequente conforme necessário, e monitorização do ECG.
Verapamilo	As concentrações séricas de verapamilo podem ser aumentadas pelo atazanavir devido a inibição CYP3A4.	Deverá ter-se precaução quando o verapamilo for coadministrado com atazanavir.
CORTICOSTEROIDES		

Dexametasona e outros corticosteroides (todas as vias de administração)	A coadministração com dexametasona ou outros corticosteroides que induzam a CYP3A pode resultar na perda do efeito terapêutico de atazanavir e no desenvolvimento de resistência a atazanavir e/ou ritonavir. Devem ser considerados corticosteroides alternativos. O mecanismo da interação é a indução CYP3A4 por dexametasona e a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.	A coadministração com corticosteroides (todas as vias de administração) que sejam metabolizados pela CYP3A, particularmente para a utilização a longo prazo, pode aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal. Deve ser considerado o benefício potencial do tratamento *versus* o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides. Para a coadministração de corticosteroides administrados por via cutânea sensíveis à inibição CYP3A, consultar o Resumo das Características do Medicamento do corticosteroide para as condições ou utilizações que aumentam a sua absorção sistémica.
Propionato de fluticasona intranasal 50 µg 4 vezes por dia durante 7 dias (ritonavir 100 mg cápsulas duas vezes por dia) E **Corticosteroides inalados/nasais**	Os níveis plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto que os níveis de cortisol intrínseco decresceram aproximadamente 86% (intervalo de confiança de 90% 82-89%). Pode esperar-se uma exacerbação dos efeitos quando o propionato de fluticasona é inalado. Foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de *Cushing* e supressão suprarrenal em doentes a fazer tratamento com ritonavir e propionato de fluticasona, administrado por via inalatória ou nasal; estes efeitos podem igualmente verificar-se com outros corticosteroides metabolizados via P450 3A, como por ex., a budesonida. Ainda não se conhecem os efeitos da elevada exposição sistémica da fluticasona nos níveis plasmáticos de ritonavir. O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4. Espera-se que a utilização concomitante de atazanavir (com ou sem ritonavir) e outros corticosteroides inalados/nasais produza os mesmos efeitos.	Não é recomendada a administração concomitante de atazanavir /ritonavir e estes glucocorticoides metabolizados pela CYP3A4, a não ser que o benefício potencial do tratamento ultrapasse o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). Uma redução da dose do glucocorticoide deve ser considerada com rigorosa monitorização dos efeitos locais e sistémicos ou uma mudança para um glucocorticoide, que não seja um substrato para CYP3A4 (por ex., beclometasona). Além disso, no caso de suspensão dos glucocorticoides, a redução progressiva da dose poderá ter de realizar-se por um período de tempo mais longo. A utilização concomitante de corticosteroides inalados/nasais e atazanavir (com ou sem ritonavir) pode aumentar as concentrações plasmáticas de corticosteroides inalados/nasais. Utilizar com precaução. Considerar alternativas aos corticosteroides inalados/nasais, particularmente para a utilização a longo prazo.
DISFUNÇÃO ERÉTIL		
Inibidores PDE5		

Sildenafil, tadalafil, vardenafil	O sildenafil, o tadalafil e o vardenafil são metabolizados pela CYP3A4. A administração concomitante com atazanavir pode produzir concentrações aumentadas do inibidor PDE5 e um aumento nos acontecimentos adversos associados ao inibidor PDE5, incluindo hipotensão, alterações visuais e priapismo. O mecanismo desta interação é a inibição CYP3A4.	Os doentes devem ser advertidos sobre estes possíveis efeitos indesejáveis quando se utilizar inibidores PDE5 para a disfunção eréctil com atazanavir (ver secção 4.4). Ver também HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR nesta tabela para informação adicional sobre a administração concomitante de atazanavir com sildenafil.
ANTAGONISTAS DOS RECETORES DA HORMONA LIBERTADORA DE GONADOTROPINA (GnRH)		
Elagolix	O mecanismo da interação é o aumento previsto da exposição a elagolix na presença de inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.	Não se recomenda a utilização concomitante de elagolix 200 mg duas vezes por dia com atazanavir (com ou sem ritonavir) durante mais de 1 mês devido ao potencial risco de acontecimentos adversos, tais como perda óssea e elevações da transaminase hepática. Limitar a utilização concomitante de elagolix 150 mg uma vez por dia com atazanavir (com ou sem ritonavir) a 6 meses.
INIBIDORES DA CINASE		
Fostamatinib	O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.	A utilização concomitante de fostamatinib com atazanavir (com ou sem ritonavir) pode aumentar a concentração plasmática de R406, o metabolito ativo de fostamatinib. Monitorizar as toxicidades da exposição a R406 que resultem em acontecimentos adversos relacionados com a dose, tais como hepatotoxicidade e neutropenia. Pode ser necessária uma redução da dose de fostamatinib.
PRODUTOS À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (*Hypericum perforatum*)	Da utilização concomitante de hipericão com atazanavir pode esperar-se que resulte uma redução significativa dos valores plasmáticos de atazanavir. Este efeito pode ser devido à indução da CYP3A4. Há um risco de perda de efeito terapêutico e de desenvolvimento de resistência (ver secção 4.3).	Está contraindicada a administração concomitante de atazanavir com produtos contendo hipericão.
CONTRACETIVOS HORMONAIS		

Etinilestradiol 25 µg + norgestimato (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)	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%) Apesar da concentração de etinilestradiol ter aumentado com a administração de atazanavir em monoterapia, devido à inibição da UGT e da CYP3A4 pelo atazanavir, o efeito real de atazanavir/ritonavir é uma diminuição nos níveis de etinilestradiol devido ao efeito indutor de ritonavir. O aumento na exposição a progestina pode levar a efeitos indesejáveis relacionados (por ex. insulinorresistência, dislipidemia, acne e pequenas perdas de sangue), possivelmente afetando a adesão ao tratamento.	Se um contracetivo oral for administrado com atazanavir/ritonavir, recomenda-se que o contracetivo oral contenha, pelo menos, 30 µg de etinilestradiol e que o doente seja recordado para seguir rigorosamente a posologia deste regime contracetivo. Não foi estudada a administração concomitante de atazanavir/ritonavir com outros contracetivos hormonais ou com contracetivos orais contendo outros progestagénios para além do norgestimato, pelo que deve ser evitada. É recomendado um método de contraceção fiável alternativo.
Etinilestradiol 35 µg + noretindrona (atazanavir 400 mg uma vez por dia)	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%) O aumento na exposição a progestina pode levar a efeitos indesejáveis relacionados (por ex. insulinorresistência, dislipidemia, acne e pequenas perdas de sangue), possivelmente afetando a adesão ao tratamento.	
AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS		
Inibidores da redutase da HMG-CoA		
Sinvastatina **Lovastatina**	A sinvastatina e a lovastatina dependem grandemente da CYP3A4 para o seu metabolismo e a administração concomitante com atazanavir pode aumentar as suas concentrações.	É contraindicada a administração concomitante de sinvastatina ou lovastatina com atazanavir devido ao risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.3).
Atorvastatina	O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado também com a atorvastatina, a qual é metabolizada pela CYP3A4.	Não é recomendada a administração concomitante de atorvastatina com atazanavir. Se a utilização de atorvastatina for considerada estritamente necessária, deve ser administrada a menor dose possível com monitorização clínica cuidadosa (ver secção 4.4).
Pravastatina **Fluvastatina**	Apesar de não estudado, quando administrado concomitantemente com inibidores da protease, existe um potencial para o aumento da exposição à pravastatina ou à fluvastatina. A pravastatina não é metabolizada pelo CYP3A4. A fluvastatina é parcialmente metabolizada pelo CYP2C9.	Recomenda-se precaução.

Outros agentes modificadores dos lípidos		
Lomitapida	A lomitapida é altamente dependente do CYP3A4 para o metabolismo e a coadministração de atazanavir com ritonavir pode resultar em concentrações aumentadas.	A coadministração de lomitapida e atazanavir com ritonavir é contraindicada devido a um risco potencial de níveis marcadamente aumentados de transaminases e hepatotoxicidade (ver secção 4.3).
AGONISTAS BETA PARA INALAÇÃO		
Salmeterol	A administração concomitante com atazanavir pode resultar em concentrações aumentadas de salmeterol e num aumento de acontecimentos adversos associados ao salmeterol. O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.	Não é recomendada a administração concomitante de salmeterol com atazanavir (ver secção 4.4).
OPIÁCEOS		
Buprenorfina, uma vez por dia, dose de manutenção estável (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)	Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C_{max} ↑37% Buprenorfina C_{min} ↑69% Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C_{max} ↑61% Norbuprenorfina C_{min} ↑101% O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 e UGT1A1. As concentrações de atazanavir (quando administrado com ritonavir) não foram afetadas significativamente.	A administração concomitante com atazanavir com ritonavir requer monitorização clínica da sedação e efeitos cognitivos. Pode ser considerada uma redução da dose de buprenorfina.
Metadona, dose de manutenção estável (atazanavir 400 mg uma vez por dia)	Não foi observado um efeito significativo nas concentrações de metadona. Dado que a dose baixa de ritonavir (100 mg duas vezes por dia) mostrou não ter efeito significativo nas concentrações de metadona, com base nestes dados, não é esperado haver interação se a metadona for administrada concomitantemente com atazanavir.	Não é necessário o acerto da dose se a metadona for administrada concomitantemente com atazanavir.
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR		
Inibidores PDE5		
Sildenafil	A administração concomitante com atazanavir pode resultar em concentrações aumentadas do inibidor PDE5 e num aumento dos acontecimentos adversos associados ao inibidor PDE5. O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.	Não foi estabelecida uma dose segura e eficaz para o sildenafil em associação com atazanavir, quando utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar. O sildenafil é contraindicado quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).
SEDATIVOS		
Benzodiazepinas		

Midazolam **Triazolam**	Midazolam e triazolam são extensamente metabolizados pela CYP3A4. A administração concomitante com atazanavir pode levar a um grande aumento na concentração destas benzodiazepinas. Não foram realizados estudos de interação para a administração concomitante de atazanavir com benzodiazepinas. Com base nos dados observados com outros inibidores da CYP3A4, espera-se que as concentrações plasmáticas de midazolam sejam significativamente superiores quando midazolam é administrado por via oral. Os dados da utilização concomitante de midazolam parentérico com outros inibidores da protease sugerem um possível aumento de 3-4 vezes nas concentrações plasmáticas de midazolam.	Está contraindicada a administração concomitante de atazanavir com triazolam ou midazolam oral (ver secção 4.3), e recomenda-se precaução na administração concomitante de atazanavir e midazolam parentérico. A administração concomitante de atazanavir com midazolam parentérico deve ser feita em unidade de cuidados intensivos (UCI), ou semelhante, que permita rigorosa monitorização clínica e apoio médico apropriado no caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado o acerto da dose, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.

Em caso de suspensão de ritonavir do regime recomendado de atazanavir potenciado (ver secção 4.4)
Aplicam-se as mesmas recomendações para interações medicamentosas, exceto:

- que não é recomendada a administração concomitante com tenofovir, inibidores da bomba de protões e buprenorfina e é contraindicada com carbamazepina, fenitoína e fenobarbital.
- que não é recomendada a administração concomitante com famotidina, mas se necessário, atazanavir sem ritonavir deve ser administrado 2 horas após famotidina ou 12 horas antes. Não deve ser excedida a dose única de famotidina de 20 mg, e a dose diária total de famotidina não deve exceder os 40 mg.
- a necessidade de considerar que
  - a coadministração de apixabano, dabigatrano ou rivaroxabano e atazanavir sem ritonavir pode afetar as concentrações de apixabano, dabigatrano ou rivaroxabano
  - a administração concomitante de voriconazol e atazanavir sem ritonavir pode afetar as concentrações de atazanavir,
  - a administração concomitante de fluticasona e atazanavir sem ritonavir pode aumentar as concentrações de fluticasona relativamente à fluticasona administrada em monoterapia,
  - se um contracetivo oral for administrado com atazanavir sem ritonavir, é recomendado que o contracetivo oral não contenha mais de 30 µg de etinilestradiol,
  - não é necessário ajuste de dose de lamotrigina.

População pediátrica
Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300-1000 resultados de gravidezes) não indicou toxicidade de atazanavir relacionada com malformações. Os estudos em animais não indicaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A utilização de Atazanavir Krka com ritonavir pode ser considerada na gravidez apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco.

No ensaio clínico AI424-182 atazanavir/ ritonavir (300/100 mg ou 400/100 mg) em associação com zidovudina/lamivudina foi administrado a 41 mulheres grávidas durante o segundo ou terceiro trimestres. Seis de 20 (30%) mulheres a receber atazanavir/ritonavir 300/100 mg e 13 de 21 (62%) mulheres a receber atazanavir/ritonavir 400/100 mg tiveram hiperbilirrubinemia de grau 3 a 4. No ensaio clínico AI424-182 não foram observados casos de acidose láctica.

O estudo avaliou 40 lactentes que receberam tratamento antirretroviral profilático (que não incluiu atazanavir) e que eram negativos para ADN VIH-1 na altura do parto e/ou durante os primeiros 6 meses após o parto. Três dos 20 lactentes (15%) nascidos de mulheres tratadas com

atazanavir/ritonavir 300/100 mg e quatro dos 20 lactentes (20%) nascidos de mulheres tratadas com atazanavir/ritonavir 400/100 mg tiveram bilirrubina de grau 3-4. Não houve evidência de icterícia patológica e seis dos 40 lactentes neste estudo receberam fototerapia durante um máximo de 4 dias. Não houve casos de kernicterus notificados nos recém-nascidos.

Para recomendações posológicas ver secção 4.2 e para dados farmacocinéticos ver secção 5.2.

Desconhece-se se a administração de atazanavir com ritonavir à mulher grávida irá exacerbar a hiperbilirrubinemia fisiológica e causar kernicterus no recém-nascido e no lactente. No período pré-parto deverá ser considerada monitorização adicional.

Amamentação
Atazanavir foi detetado no leite humano. De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos.

Fertilidade
Num estudo não clínico de fertilidade e de desenvolvimento embrionário precoce em ratos, atazanavir alterou o ciclo de estrogénios sem efeito no acasalamento ou fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser informados que foram notificados casos de tonturas durante o tratamento com regimes contendo atazanavir (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
Atazanavir foi avaliado quanto à segurança numa terapêutica combinada com outros medicamentos antirretrovirais, em ensaios clínicos controlados em 1.806 doentes adultos, que receberam atazanavir 400 mg uma vez por dia (1.151 doentes, duração mediana de 52 semanas e 152 semanas de duração máxima) ou atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia (655 doentes, duração mediana de 96 semanas e 108 semanas de duração máxima).

As reações adversas foram consistentes entre os doentes que receberam atazanavir 400 mg uma vez por dia e os doentes que receberam atazanavir 300 mg com 100 mg de ritonavir uma vez por dia, excetuando icterícia e elevação dos valores de bilirrubina total que foram notificadas mais frequentemente com atazanavir /ritonavir.

Entre os doentes que receberam atazanavir 400 mg uma vez por dia ou atazanavir 300 mg com 100 mg de ritonavir uma vez por dia, as únicas reações adversas, de qualquer gravidade, notificadas muito frequentemente e com, pelo menos, uma possível relação com os regimes contendo atazanavir e um ou mais NRTIs foram: náuseas (20%), diarreia (10%) e icterícia (13%). Entre os doentes a receber 300 mg de atazanavir com 100 mg de ritonavir, a frequência da icterícia foi de 19%. Na maioria dos casos a icterícia foi relatada de poucos dias a poucos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Foi notificada durante a vigilância do medicamento na fase de pós-comercialização, doença renal crónica em doentes infetados com VIH e tratados com atazanavir, com ou sem ritonavir. Um estudo de grandes dimensões, observacional prospetivo, mostrou a associação entre o aumento da incidência da doença renal crónica e a exposição cumulativa ao regime contendo atazanavir/ritonavir em doentes infetados com VIH, com uma eTFG inicial normal. Esta associação foi observada independentemente da exposição a tenofovir disoproxil. A monitorização regular da função renal dos doentes, deve ser mantida ao longo da duração do tratamento (ver secção 4.4.).

Lista tabelar de reações adversas
A avaliação das reações adversas para atazanavir é baseada em dados de segurança de estudos clínicos e na experiência do pós-comercialização. A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida

utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000) ou muito raras (< 1/10000). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sistema imunitário:	pouco frequentes: hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição:	pouco frequentes: perda de peso, ganho de peso, anorexia, aumento do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico:	pouco frequentes: depressão, desorientação, ansiedade, insónia, perturbação do sono, sonhos estranhos
Doenças do sistema nervoso:	frequentes: cefaleia; pouco frequentes: neuropatia periférica, síncope, amnésia, tonturas, sonolência, disgeusia
Afeções oculares:	frequentes: icterícia ocular
Cardiopatias:	pouco frequentes: *torsades de pointes*[a] raras: intervalo QTc prolongado[a], edema, palpitação
Vasculopatias:	pouco frequentes: hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:	pouco frequentes: dispneia
Doenças gastrointestinais:	frequentes: vómitos, diarreia, dor abdominal, náuseas, dispepsia; pouco frequentes: pancreatite, gastrite, distensão abdominal, estomatite aftosa, flatulência, boca seca
Afeções hepatobiliares:	frequentes: icterícia; pouco frequentes: hepatite, litíase biliar[a], colestase[a] raras: hepatosplenomegalia, colecistite[a]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	frequentes: erupção cutânea; pouco frequentes: eritema multiforme[a,b], erupções cutâneas tóxicas[a,b], síndrome de erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos[a,b], angioedema[a], urticária, alopecia, prurido; raras: síndrome de *Stevens-Johnson*[a,b], erupção cutânea vesiculobolhosa, eczema, vasodilatação
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	pouco frequentes: atrofia muscular, artralgia, mialgia; raras: miopatia
Doenças renais e urinárias:	pouco frequentes: nefrolitíase, hematúria, proteinúria, polaquiúria, nefrite intersticial, doença renal crónica[a]; raras: dor renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama:	pouco frequentes: ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	frequentes: fadiga; pouco frequentes: dor torácica, mal-estar geral, pirexia, astenia; raras: perturbação da marcha

[a] Estas reações adversas foram identificadas pela vigilância pós-comercialização, contudo, as frequências foram estimadas por cálculo estatístico com base no número total de doentes expostos a atazanavir em ensaios clínicos aleatorizados e controlados e outros disponíveis (n = 2321).
[b] Ver descrição de reações adversas selecionadas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Parâmetros metabólicos
O peso e os níveis de lípidos no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Erupção cutânea e síndromes associados
As erupções cutâneas são geralmente erupções cutâneas maculopapulares ligeiras a moderadas que ocorrem nas primeiras 3 semanas após o início da terapia com atazanavir.

Em doentes a receber atazanavir foram notificados síndrome de *Stevens-Johnson (SJS)*, eritema multiforme, erupções cutâneas tóxicas e síndrome de erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (ver secção 4.4).

Alterações laboratoriais
As alterações laboratoriais mais frequentemente notificadas em doentes a receber regimes contendo atazanavir e um ou mais NRTIs foram elevação da bilirrubina total relatadas predominantemente como bilirrubina indireta (não conjugada) elevada (87% de Grau 1, 2, 3 ou 4). Foi observada elevação de Grau 3 ou 4 da bilirrubina total em 37% (6% de Grau 4). Entre os doentes envolvidos na experiência tratados com 300 mg de atazanavir uma vez por dia com 100 mg de ritonavir uma vez por dia, durante uma mediana de 95 semanas, 53% apresentavam elevações da bilirrubina total de Grau 3-4. Entre os doentes sem terapêutica prévia tratados com 300 mg de atazanavir uma vez por dia com 100 mg de ritonavir uma vez por dia durante uma mediana de 96 semanas, 48% apresentaram elevações da bilirrubina total de Grau 3-4 (ver secção 4.4).

Outras alterações laboratoriais clínicas acentuadas (Grau 3 ou 4) relatadas em ≥ 2% dos doentes a receber regimes contendo atazanavir e um ou mais NRTIs incluem: creatina cinase elevada (7%), alanina aminotransferase/transaminase glutâmica-pirúvica sérica (ALT/SGPT) elevada (5%), neutrófilos baixos (5%), aspartato aminotransferase/transaminase glutâmica-oxaloacética (AST/SGOT) elevada (3%) e lipase elevada (3%).

Dois por cento de doentes tratados com atazanavir tiveram elevações concomitantes de Grau 3-4 das ALT/AST e de Grau 3-4 da bilirrubina total.

<u>População pediátrica</u>
No estudo clínico AI424-020, a duração média do tratamento com atazanavir nos doentes pediátricos com idade superior a 3 meses e inferior a 18 anos, aos quais foi administrado o pó oral ou a formulação em cápsula, foi de 115 semanas. O perfil de segurança neste estudo foi, na globalidade, comparável ao observado nos adultos. Nos doentes pediátricos foi notificado bloqueio auriculoventricular assintomático de 1º grau (23%) e de 2º grau (1%). A alteração laboratorial mais frequentemente notificada em doentes pediátricos a receber atazanavir foi a elevação da bilirrubina total (≥ 2,6 vezes limite superior normal, Grau 3-4) que ocorreu em 45% dos doentes.

Nos estudos clínicos AI424-397 e AI424-451, os doentes pediátricos com idade entre 3 meses a menos de 11 anos, tiveram uma duração média de tratamento, com atazanavir pó oral, de 80 semanas. Não foram notificadas mortes. O perfil de segurança nestes estudos foi, na globalidade, comparável ao previamente observado em estudos prévios pediátricos e em adultos. As alterações laboratoriais notificadas com maior frequência nos doentes pediátricos a ser administrado atazanavir pó oral foram a elevação da bilirrubina total (≥ 2,6 vezes limite superior normal, Grau 3-4; 16%) e a elevação da amilase (Grau 3-4; 33%), geralmente de origem não pancreática. Nestes estudos, o aumento nos níveis de ALT foi notificado mais frequentemente em doentes pediátricos que em adultos.

<u>Outras populações especiais</u>
Doentes coinfetados com vírus da hepatite B e/ou hepatite C

Entre os 1151 doentes que receberam 400 mg de atazanavir uma vez por dia, 177 doentes estavam co-infetados com hepatite B ou C crónica, e dos 655 doentes que receberam 300 mg de atazanavir uma vez por dia com 100 mg de ritonavir uma vez por dia, 97 doentes estavam coinfetados com hepatite B ou C crónica. Os doentes coinfetados estavam mais suscetíveis de ter elevações dos valores basais das transaminases hepáticas do que os doentes sem hepatite viral crónica. Entre estes doentes e os doentes sem hepatite viral não foram observadas diferenças na frequência das elevações da bilirrubina. A frequência de hepatite emergente com o tratamento ou de elevações da transaminase nos doentes coinfetados foi comparável entre atazanavir e os regimes comparadores (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A experiência da sobredosagem aguda com atazanavir no ser humano é limitada. Doses únicas até 1200 mg foram ingeridas por voluntários saudáveis sem efeitos sintomáticos indesejáveis. Com doses elevadas que levam a exposições elevadas ao fármaco pode observar-se icterícia devida a hiperbilirrubinemia indireta (não conjugada) (sem alterações dos testes da função hepática associadas) ou prolongamentos dos intervalos PR (ver secções 4.4 e 4.8).

O tratamento da sobredosagem com Atazanavir Krka deve consistir em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e eletrocardiograma (ECG) e observações do estado clínico do doente. Se indicado, a eliminação de atazanavir não absorvido deve ser conseguida por emese ou lavagem gástrica. A administração de carvão ativado também pode ser utilizada para auxiliar a remoção do fármaco não absorvido. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Atazanavir Krka. Uma vez que atazanavir é extensamente metabolizado pelo fígado e se liga grandemente às proteínas plasmáticas, não é provável que a diálise seja benéfica na remoção significativa deste medicamento.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico, inibidores da protease, código ATC: J05AE08.

Mecanismo de ação
Atazanavir é um azapeptido inibidor da protease do VIH-1 (IP). O composto inibe seletivamente o processamento específico pelo vírus das proteínas virais Gag-Pol nas células infetadas pelo VIH-1, impedindo, consequentemente, a formação de viriões maturos e a infeção de outras células.

Atividade antiviral in vitro: atazanavir exibe atividade anti-VIH-1 (incluindo todos os clados testados) e atividade anti-VIH-2 em culturas celulares.

Resistência
Tratamento antirretroviral em doentes adultos sem terapêutica prévia
Nos ensaios clínicos de doentes sem tratamento antirretroviral prévio tratados com atazanavir não potenciado, a substituição I50L, por vezes em associação a uma alteração A71V, é a substituição de resistência característica para atazanavir. Os níveis de resistência ao atazanavir variaram de 3,5 a 29 vezes sem evidência de resistência cruzada fenotípica a outros IPs. Nos ensaios clínicos de doentes sem tratamento antirretroviral prévio tratados com atazanavir potenciado, a substituição I50L não surgiu em qualquer doente sem substituições IP no basal. A substituição N88S raramente tem sido observada em doentes com falência virológica a atazanavir (com ou sem ritonavir). Apesar de poder

contribuir para uma suscetibilidade diminuída a atazanavir quando ocorre com outras substituições da protease, em estudos clínicos, o N88S por si próprio nem sempre conduz a resistência fenotípica a atazanavir ou tem um impacto consistente na eficácia clínica.

Tabela 3. Substituições de novo nos doentes sem tratamento prévio com falência terapêutica com atazanavir + ritonavir (Estudo 138, 96 semanas)

Frequência	substituição IP de novo (n= 26)[a]
> 20%	nenhuma
10-20%	nenhuma

[a] Número de doentes com pares de genótipo classificados como falências virológicas (ARN VIH ≥ 400 cópias/ml).

A substituição M184I/V surgiu em 5/26 doentes com falência virológica tratados com atazanavir /ritonavir e em 7/26 doentes com falência virológica tratados com lopinavir/ritonavir.

Tratamento antirretroviral em doentes adultos com terapêutica prévia
Nos doentes previamente tratados com antirretrovirais dos Estudos 009, 043 e 045, 100 isolados de doentes designados como falência virológica com terapêutica que incluía ou atazanavir, atazanavir + ritonavir, ou atazanavir + saquinavir foram determinados como tendo desenvolvido resistência ao atazanavir. Dos 60 isolados dos doentes tratados com atazanavir ou atazanavir + ritonavir, 18 (30%) mostraram o fenótipo I50L descrito antes nos doentes sem terapêutica prévia.

Tabela 4. Substituições de novo nos doentes com tratamento prévio em falência terapêutica com atazanavir + ritonavir (Estudo 045, 48 semanas)

Frequência	substituição 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 doentes com pares de genótipo classificados como falências virológicas (ARN VIH ≥ 400 cópias/ml).
[b] Dez doentes tinham resistência fenotípica no basal a atazanavir + ritonavir (alteração > 5,2 na razão entre a CI50 da amostra e a CI_{50} da estirpe selvagem; CI_{50} é a concentração necessária para inibir a replicação viral em 50%). A alteração na suscetibilidade ao fármaco foi avaliada em cultura de células, relativa à estirpe selvagem utilizando PhenoSense™ (*Monogram Biosciences, South San Francisco, California*, USA)

Nenhuma das substituições de novo (ver Tabela 4) são específicas de atazanavir e podem refletir o reaparecimento de resistências pré-existentes a atazanavir + ritonavir na população do Estudo 045 com tratamento prévio.

A resistência nos doentes previamente tratados com antirretrovirais ocorre principalmente por acumulação das substituições de resistência principais e menores previamente descritas como estando envolvidas na resistência aos inibidores da protease.

Resultados clínicos
Em doentes adultos sem terapêutica antirretroviral prévia
O *Estudo 138* é um ensaio prospetivo, multicêntrico, sem ocultação, aleatorizado, internacional de doentes sem tratamento prévio, comparando o atazanavir /ritonavir (300 mg/100 mg uma vez por dia) a lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg duas vezes ao dia), cada um em combinação com uma dose fixa de tenofovir disoproxil /emtricitabina (300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia). O braço de atazanavir /ritonavir mostrou eficácia antiviral semelhante (não inferior) comparado com o braço de lopinavir/ritonavir, avaliado pela proporção de doentes com ARN VIH < 50 cópias/ml na Semana 48 (Tabela 5).

As análises de dados de 96 semanas de tratamento demonstraram durabilidade da atividade antiviral (Tabela 5).

Tabela 5: Resultados de eficácia no Estudo 138[a]

Parâmetro	atazanavir /ritonavir[b] (300 mg/100 mg uma vez dia) n= 440		Lopinavir/ritonavir[c] (400 mg/100 mg duas vezes dia) n= 443	
	Semana 48	Semana 96	Semana 48	Semana 96
ARN VIH < 50 cópias/ml, %				

Todos os doentes[d]	78	74	76	68
Diferença estimada [IC de 95%][d]	Semana 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Semana 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Análise por protocolo[e]	86 (n= 392[f])	91 (n= 352)	89 (n= 372)	89 (n= 331)
Diferença estimada[e] [IC de 95%]	Semana 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Semana 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
ARN VIH < 50 cópias/ml, % por característica no basal[d]				
ARN VIH < 100,000 cópias/ml	82 (n= 217)	75 (n= 217)	81 (n= 218)	70 (n= 218)
≥ 100,000 cópias/ml	74 (n= 223)	74 (n= 223)	72 (n= 225)	66 (n= 225)
Contagem 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)
Alteração média de ARN VIH no basal, $\log_{10}$ cópias/ml				
Todos os doentes	-3,09 (n= 397)	-3,21 (n= 360)	-3,13 (n= 379)	-3,19 (n= 340)
Alteração média de CD4 no basal, células/mm^3				
Todos os doentes	203 (n= 370)	268 (n= 336)	219 (n= 363)	290 (n= 317)
Alteração média de CD4 no basal, células/mm^3 por característica basais				
ARN VIH < 100.000 cópias/ml	179 (n= 183)	243 (n= 163)	194 (n= 183)	267 (n= 152)
≥ 100.000 cópias/ml	227 (n= 187)	291 (n= 173)	245 (n= 180)	310 (n= 165)

[a] A contagem média de células CD4 no basal foi 214 células/mm^3 (intervalo 2 a 810 células/mm^3) e o ARN VIH-1 plasmático médio no basal foi 4,94 $\log_{10}$ cópias/ml (intervalo 2,6 a 5,88 $\log_{10}$ cópias/ml).
[b] Atazanavir /RTV com tenofovir disoproxil fumarato /emtricitabina (dose fixa 300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia).
[c] Lopinavir/RTV com tenofovir disoproxil fumarato /emtricitabina (dose fixa 300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia).
[d] Análise de intenção para tratar, com valores em falta considerados como falências.
[e] Análise por protocolo: Excluindo os doentes que não completaram e os doentes com desvios grandes ao protocolo.
[f] Número de doentes avaliáveis.

Dados sobre a suspensão de ritonavir do regime de atazanavir potenciado (ver também secção 4.4)
Estudo 136 (INDUMA)
Num estudo comparativo, aleatorizado, sem ocultação, após uma fase de indução de 26 a 30 semanas com atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg uma vez por dia e dois NRTI, atazanavir 400 mg não potenciado uma vez por dia e dois NRTI administrados durante uma fase de manutenção de 48 semanas (n=87) apresentaram eficácia antiviral semelhante relativamente a atazanavir + ritonavir e dois NRTI (n=85) em doentes infetados com replicação do VIH totalmente suprimida, avaliada pela proporção de indivíduos com ARN VIH < 50 cópias/ml: 78% dos indivíduos com atazanavir não potenciado e dois NRTI em comparação com 75% com atazanavir + ritonavir e dois NRTI.

Onze doentes (13%) no grupo de atazanavir não potenciado e 6 (7%) no grupo de atazanavir + ritonavir tiveram recidiva virológica. Quatro doentes no grupo de atazanavir não potenciado e 2 no grupo de atazanavir + ritonavir apresentaram ARN VIH > 500 cópias/ml durante a fase de manutenção. Nenhum doente em qualquer dos grupos apresentou a emergência de resistência ao inibidor da protease. A substituição M184V na transcritase reversa, que confere resistência à lamivudina e emtricitabina, foi detetada em 2 doentes no grupo atazanavir não potenciado e 1 doente no grupo atazanavir + ritonavir.

As descontinuações de tratamento foram reduzidas no grupo atazanavir não potenciado (1 vs. 4 doentes no grupo atazanavir + ritonavir). Houve menos hiperbilirrubinemia e icterícia no grupo atazanavir em comparação com o grupo atazanavir + ritonavir (18 e 28 doentes, respetivamente).

Em doentes adultos com terapêutica antirretroviral prévia
O *Estudo 045* é um ensaio multicêntrico, aleatorizado, que compara atazanavir/ritonavir (300/100 mg uma vez por dia) e atazanavir/saquinavir (400/1.200 mg uma vez por dia), a lopinavir + ritonavir (associação de dose fixa de 400/100 mg duas vezes por dia), cada em associação com tenofovir disoproxil (ver secções 4.5 e 4.8) e um NRTI, em doentes com falência virológica em dois ou mais

regimes prévios contendo, pelo menos um IP, NRTI e NNRTI. Para os doentes aleatorizados, o tempo médio de exposição antirretroviral prévia foi 138 semanas para IP, 281 semanas para NRTI e 85 semanas para NNRTI. No basal, 34% dos doentes estavam a receber um IP e 60% um NNRTI. Quinze dos 120 doentes (13%) no braço de tratamento com atazanavir + ritonavir e 17 dos 123 doentes (14%) no braço de lopinavir + ritonavir, tinham quatro, ou mais das substituições IP L10, M46, I54, V82, I84 e L90. Trinta e dois por cento dos doentes no estudo tinham uma estirpe viral com menos do que duas substituições a NRTI.

O objetivo primário foi a diferença média no tempo a partir do valor basal para os níveis de ARN VIH ao longo das 48 semanas (Tabela 6).

Tabela 6: Resultados de eficácia na semana 48[a] e na semana 96 (Estudo 045)

Parâmetro	**ATV/RTV[b] (300 mg/ 100 mg uma vez por dia) n= 120**		**LPV/RTV[c] (400 mg/ 100 mg duas vezes por dia) n= 123**		**Diferença média no tempo ATV/RTV-LPV/RTV [IC[d] de 97,5%]**	
	Semana 48	**Semana 96**	**Semana 48**	**Semana 96**	**Semana 48**	**Semana 96**
Alteração média de ARN VIH no basal, log_{10} cópias/ml						
Todos os doentes	-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 cópias/ml, %[f] (respondedor/avaliável)						
Todos os doentes	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
ARN VIH < 50 cópias/ml por substituições aos IP selecionadas no basal,[f, g] % (respondedor/avaliável)						
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
Alteração média de CD4 no basal, células/mm^3						
Todos os doentes	110 (n= 83)	122 (n= 60)	121 (n= 94)	154 (n= 60)	NA	NA

[a] A contagem média de células CD4 no basal foi 337 células/mm^3 (intervalo: 14 a 1.543 células/mm^3) e o ARN VIH-1 plasmático médio no basal foi 4,4 log_{10} cópias/ml (intervalo: 2,6 a 5,88 log_{10} cópias/ml).
[b] ATV/RTV com tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fixa 300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia).
[c] LPV/RTV com tenofovir disoproxil fumarato /emtricitabina (dose fixa 300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia).
[d] Intervalo de confiança.
[e] Número de doentes avaliáveis.
[f] Análise de intenção para tratar, com valores em falta considerados como falências. Os respondedores a LPV/RTV que completaram o tratamento antes da Semana 96 são excluídos da análise à semana 96. A proporção de doentes com ARN VIH < 400 cópias/ml foi 53% e 43% para ATV/RTV e 54% e 46% para LPV/RTV nas Semanas 48 e 96, respetivamente.
[g] Substituições selecionadas incluem qualquer alteração no basal nas posições L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, e L90 (0-2, 3, 4 ou mais).
NA = não aplicável.

Ao longo das 48 semanas de tratamento, as alterações médias no basal nos níveis de ARN VIH para atazanavir + ritonavir e lopinavir + ritonavir foi similar (não inferior). Foram obtidos resultados consistentes utilizando o método de análise da última observação acumulada (diferença média no tempo de 0,11; intervalo de confiança 97,5% [-0,15; 0,36]). Pela análise como tratada, excluindo os valores em falta, as proporções de doentes com ARN VIH < 400 cópias/ml (< 50 cópias/ml) no braço de atazanavir /ritonavir e no braço de lopinavir/ritonavir foram de 55% (40%) e 56% (46%), respetivamente.

Ao longo das 96 semanas de tratamento, as alterações médias no basal nos níveis de ARN VIH para atazanavir + ritonavir e lopinavir + ritonavir cumpriu os critérios de não inferioridade com base nos casos observados. Foram obtidos resultados consistentes com a última observação efetuada pelo método de análise. Pela análise como tratada, excluindo os valores em falta, a proporção de doentes com ARN-VIH < 400 cópias/ml (< 50 cópias/ml) para atazanavir /ritonavir foi de 84% (72%) e para lopinavir/ritonavir foi de 82% (72%). É importante ter em consideração que na altura da análise às 96 semanas, 48% dos doentes permaneceram no estudo.

Atazanavir/saquinavir mostrou ser inferior a lopinavir/ritonavir.

População pediátrica
A avaliação da farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de atazanavir é baseada nos dados do ensaio clínico AI424-020, multicêntrico, sem ocultação, realizado em doentes com idade de 3 meses a 21 anos. Neste estudo, na globalidade, 182 doentes pediátricos (81 sem terapêutica antirretroviral prévia e 101 com terapêutica antirretroviral prévia) receberam atazanavir uma vez por dia (formulação cápsulas ou pó), com ou sem ritonavir, em associação com dois NRTIs.

Os dados clínicos deste estudo não são adequados para suportar a utilização de atazanavir (com ou sem ritonavir) em crianças de idade inferior a 6 anos.

Os dados de eficácia observados nos 41 doentes pediátricos com idade de 6 anos a menos de 18 anos que receberam atazanavir cápsulas sem ritonavir estão apresentados no Tabela 7. Para os doentes pediátricos sem terapêutica prévia, a contagem média de células CD4 no basal foi 344 células/mm^3 (intervalo: 2 a 800 células/mm^3) e a média plasmática de ARN VIH-1 no basal foi 4,67 $\log_{10}$ cópias/ml (intervalo: 3,70 a 5,00 $\log_{10}$ cópias/ml). Para os doentes pediátricos com terapêutica prévia, a contagem média de células CD4 no basal foi 522 células/mm^3 (intervalo: 100 a 1.157 células/mm^3) e a média plasmática de ARN VIH-1 no basal foi 4,09 $\log_{10}$ cópias/ml (intervalo: 3,28 a 5,00 $\log_{10}$ cópias/ml).

Tabela 7: Resultados de eficácia (doentes pediátricos com idade de 6 anos a menos de 18 anos) na semana 48 (Estudo AI424-020)

Parâmetro	**Doentes sem tratamento prévio com atazanavir cápsulas/ritonavir (300 mg/100 mg uma vez por dia) n= 16**	**Com terapêutica prévia atazanavir cápsulas/ritonavir (300 mg/100 mg uma vez por dia) n= 25**
ARN VIH < 50 cópias/ml, % [a]		
Todos os doentes	81 (13/16)	24 (6/25)
ARN VIH < 400 cópias/ml, % [a]		
Todos os doentes	88 (14/16)	32 (8/25)
Alteração média de CD4 no basal, células/mm^3		
Todos os doentes	293 (n= 14[b])	229 (n= 14[b])
ARN VIH < 50 cópias/ml por substituições aos IP selecionadas no basal,[c] % (respondedor/avaliável [d])		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

[a] Análise de intenção para tratar, com valores em falta considerados como falências.
[b] Número de doentes avaliáveis.
[c] IP principais L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY,I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; IP menores: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.
[d] Inclui doentes com dados de resistência no basal.
NA = não aplicável.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de atazanavir foi avaliada em voluntários adultos saudáveis e em doentes infetados pelo VIH; foram observadas diferenças substanciais entre os dois grupos. A farmacocinética de atazanavir tem uma disponibilidade não linear.

Absorção: em doentes infetados pelo VIH (n= 33, estudos combinados), múltiplas doses de 300 mg de atazanavir uma vez por dia com 100 mg de ritonavir uma vez por dia com alimentos levou a uma média geométrica (CV%) da C_{max} de atazanavir de 4466 ng/ml (42%), com o tempo para C_{max} aproximadamente 2,5 horas. A média geométrica (CV%) para C_{min} e AUC de atazanavir foi 654 ng/ml (76%) e 44185 ng.h/ml (51%), respetivamente.

Em doentes infetados com VIH (n=13), múltiplas doses de 400 mg de atazanavir (sem ritonavir) uma vez por dia com alimentos levou a uma média geométrica (CV%) da C_{max} de atazanavir de 2298 ng/ml

(71), com tempo para C_{max} de aproximadamente 2,0 horas. A média geométrica (CV%) para C_{min} e AUC de atazanavir foi 120 ng/ml (109) e 14874 ng•h/ml (91), respetivamente.

Efeito dos alimentos: a administração concomitante de atazanavir com ritonavir com alimentos otimiza a biodisponibilidade de atazanavir. A coadministração de uma dose única de 300 mg de atazanavir e 100 mg de ritonavir com uma refeição ligeira resultou num aumento de 33% na AUC e num aumento de 40% tanto na C_{max} como na concentração de atazanavir às 24 horas em relação ao estado de jejum. A administração concomitante com uma refeição rica em gorduras não afetou a AUC de atazanavir em relação às condições em jejum e a C_{max} estava nos 11% dos valores em jejum. A concentração às 24 horas após uma refeição rica em gorduras foi aumentada de aproximadamente 33% devido à absorção retardada; a mediana do T_{max} aumentou de 2,0 para 5,0 horas. A administração de atazanavir com ritonavir, tanto com uma refeição ligeira como com refeição rica em gorduras, diminuiu o coeficiente de variação da AUC e C_{max} por cerca de 25% em comparação com o estado de jejum. Para melhorar a biodisponibilidade e minimizar a variabilidade, atazanavir deve ser tomado com alimentos.

Distribuição: atazanavir ligou-se em cerca de 86% às proteínas séricas humanas num intervalo de concentrações de 100 a 10000 ng/ml. Atazanavir liga-se à alfa-1-ácido glicoproteína (AAG) e albumina numa extensão semelhante (89% e 86%, respetivamente, a 1000 ng/ml). Num estudo de dose múltipla em doentes infetados pelo VIH, com a administração de 400 mg de atazanavir uma vez por dia com uma refeição ligeira durante 12 semanas, foi detetado atazanavir no líquido cerebrospinal e no sémen.

Metabolismo: estudos em humanos e estudos *in vitro* utilizando microssomas hepáticos humanos demonstraram que atazanavir é principalmente metabolizado pela isoenzima CYP3A4 em metabolitos oxigenados. Os metabolitos são depois excretados na bílis como metabolitos livres ou glucuronados. As vias metabólicas secundárias adicionais consistem em N-desalquilação e hidrólise. Foram caracterizados dois metabolitos indesejáveis de atazanavir no plasma. Nenhum metabolito demonstrou atividade antiviral *in vitro*.

Eliminação: após uma dose única de 400 mg de ^{14}C-atazanavir, 79% e 13% da radioatividade total foi recuperada das fezes e urina, respetivamente. O fármaco inalterado detetado nas fezes e urina correspondeu a aproximadamente 20% e 7% da dose administrada, respetivamente. A excreção urinária média do fármaco inalterado foi de 7% após 2 semanas com administração de 800 mg uma vez por dia. Em doentes adultos infetados pelo VIH (n= 33, estudos combinados), a semivida média de eliminação no intervalo das doses para atazanavir foi 12 horas no estado estacionário após a administração de uma dose de 300 mg diários com 100 mg de ritonavir diários com uma refeição ligeira.

Populações especiais

Compromisso renal: em indivíduos saudáveis, a eliminação renal de atazanavir inalterado foi de aproximadamente 7% da dose administrada. Não há dados farmacocinéticos disponíveis para atazanavir com ritonavir em doentes com insuficiência renal. Atazanavir (sem ritonavir) foi estudado em doentes adultos com compromisso renal grave (n = 20), incluindo os doentes em hemodiálise, com doses múltiplas de 400 mg uma vez por dia. Apesar deste estudo apresentar algumas limitações (i.e. não foram estudadas as concentrações do fármaco não ligado), os resultados sugeriram que os parâmetros farmacocinéticos de atazanavir diminuíram em 30% a 50% nos doentes a fazer hemodiálise em comparação com os doentes com função renal normal. O mecanismo desta diminuição não é conhecido (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático: atazanavir é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. atazanavir (sem ritonavir) foi estudado em adultos com infeção VIH, com compromisso hepático moderado a grave (14 doentes de classe B de *Child-Pugh* e 2 doentes de classe C de *Child-Pugh*) após uma dose única de 400 mg. A $AUC_{(0-\infty)}$ foi 42% superior em doentes com compromisso hepático em comparação com indivíduos saudáveis. A semivida de atazanavir em doentes com compromisso hepático foi 12,1 horas em comparação com 6,4 horas em indivíduos saudáveis. Não foram estudados os efeitos do

compromisso hepático na farmacocinética de atazanavir após uma dose de 300 mg com ritonavir. Espera-se que as concentrações de atazanavir, com ou sem ritonavir, sejam aumentadas nos doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Idade/Sexo: foi realizado um estudo sobre a farmacocinética de atazanavir em 59 indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino (29 jovens, 30 idosos). Não houve diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de atazanavir relativamente à idade ou sexo.

Raça: a análise farmacocinética da população de amostras dos ensaios clínicos de Fase II não indicou efeito da raça na farmacocinética de atazanavir.

Gravidez:
Os dados farmacocinéticos de mulheres grávidas infetadas pelo VIH a receber atazanavir cápsulas com ritonavir estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Farmacocinética de atazanavir com ritonavir no estado estacionário em mulheres grávidas infetadas pelo VIH após ingestão de alimentos

	atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg		
Parâmetro farmacocinético	**2º trimestre** (n= 9)	**3º trimestre** (n= 20)	**Pós-parto[a]** (n= 36)
C_{max} ng/ml Média geométrica (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Média geométrica (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C_{min} ng/ml[b] Média geométrica (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

[a] As concentrações de pico e as AUC de atazanavir foram cerca de 26-40% superiores no período pós-parto (4-12 semanas) relativamente às observadas historicamente nas doentes infetadas pelo VIH não grávidas. As concentrações plasmáticas de vale de atazanavir foram cerca de 2 vezes superiores no período pós-parto em comparação com as observadas historicamente nas doentes infetadas pelo VIH não grávidas.
[b] C_{min} é a concentração 24 horas após a dose.

População pediátrica
Há uma tendência para uma depuração superior em crianças jovens quando ajustada para o peso corporal. Como resultado, é observado um pico-vale superior, contudo a doses recomendadas, é expectável que as médias geométricas de exposições a atazanavir (C_{min}, C_{max} e AUC) em doentes pediátricos sejam semelhantes às observadas em adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade por dose repetida, realizados em ratinhos, ratos e cães, os resultados relacionados com atazanavir foram geralmente confinados ao fígado e geralmente incluíram aumentos mínimos a ligeiros na bilirrubina sérica e enzimas hepáticas, vacuolização e hipertrofia hepatocelular e, apenas nos ratinhos fêmea, necrose das células hepáticas. As exposições sistémicas a atazanavir em ratinhos (machos), ratos e cães em doses associadas a alterações hepáticas foram pelo menos iguais às observadas em humanos aos quais foi administrada a dose recomendada de 400 mg uma vez por dia. No ratinho fêmea, a exposição a atazanavir com doses que produzem necrose das células hepáticas foi 12 vezes superior à exposição em humanos a quem foi administrada a dose de 400 mg uma vez por dia. O colesterol sérico e a glucose foram minimamente a ligeiramente aumentados em ratos, mas não em ratinhos ou cães.

Durante os estudos *in vitro*, o canal cardíaco de potássio humano clonado (hERG), foi inibido em 15% numa concentração (30 μM) de atazanavir correspondente a 30 vezes a concentração de fármaco livre na C_{max} em humanos. Concentrações semelhantes de atazanavir, no estudo com fibras de *Purkinje* de coelho, aumentaram em 13% a duração do potencial de ação (APD_{90}). As alterações eletrocardiográficas (bradicardia sinusal, prolongamento do intervalo PR, prolongamento do intervalo

QT, e prolongamento do complexo QRS) foram observadas apenas num estudo inicial de toxicidade oral de 2 semanas realizado em cães. Estudos de toxicidade oral subsequentes de 9 meses em cães não mostraram alterações eletrocardiográficas relacionadas com o fármaco. Desconhece-se a relevância clínica destes dados pré-clínicos. Não podem ser excluídos os potenciais efeitos cardíacos deste medicamento no ser humano (ver secções 4.4 e 4.8). O potencial para prolongamento PR deve ser considerado em casos de sobredosagem (ver secção 4.9).

Num estudo de desenvolvimento embrionário precoce e de fertilidade em ratos, atazanavir alterou o ciclo estral sem efeitos no acasalamento ou fertilidade. Não foram observados efeitos teratogénicos no rato ou coelho com doses maternalmente tóxicas. Nos coelhos fêmea grávidos foram observadas lesões graves do estômago e intestino no coelho fêmea morto ou moribundo com doses maternas 2 e 4 vezes superiores à dose mais elevada administrada no estudo definitivo de desenvolvimento embrionário. Na avaliação do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, atazanavir produziu uma redução transitória no peso corporal das ninhadas com doses maternas tóxicas. A exposição sistémica a atazanavir com doses que resultam em toxicidade materna foi, pelo menos, igual ou ligeiramente superior à observada em humanos a quem foi administrada a dose de 400 mg uma vez por dia.

Atazanavir foi negativo num teste de Ames de mutação reversa mas induziu aberrações cromossómicas *in vitro* na ausência e na presença de ativação metabólica. Nos estudos *in vivo* em ratos, atazanavir não induziu micronúcleos na medula óssea, lesões no ADN no duodeno (*comet assay*) nem alterou a reparação do ADN no fígado com concentrações plasmáticas e tecidulares que excedem as que foram clastogénicas *in vitro*.

Nos estudos de carcinogenicidade a longo prazo de atazanavir em ratinhos e ratos, foi observada, apenas em ratinhos fêmea, uma incidência aumentada de adenomas hepáticos benignos. A incidência aumentada de adenomas hepáticos benignos no ratinho fêmea foi considerada como provavelmente secundária às alterações hepáticas citotóxicas manifestadas por necrose da célula hepática e não foi considerada como tendo relevância para o ser humano nas exposições terapêuticas desejadas. Não houve achados tumorigénicos no ratinho macho nem em ratos.

Atazanavir aumentou a opacidade da córnea de bovinos num estudo *in vitro*, indicando que pode ser irritante ocular em contacto direto com o olho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

<u>Conteúdo da cápsula</u>
Lactose mono-hidratada
Crospovidona (tipo A)
Estearato de magnésio

<u>Invólucro da cápsula de Atazanavir Krka 150 mg cápsulas</u>
Corpo:
Dióxido de titânio (E 171)
Gelatina

Cabeça:
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Gelatina
Tinta:
- Shellac
- Óxido de ferro preto (E 172)
- Hidróxido de potássio

Invólucro da cápsula de Atazanavir Krka 200 mg cápsulas
Corpo:
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Gelatina

Cabeça:
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Gelatina
Tinta:
Shellac
Óxido de ferro preto (E 172)
Hidróxido de potássio

Invólucro da cápsula de Atazanavir Krka 300 mg cápsulas
Corpo:
Dióxido de titânio (E 171)
Gelatina

Cabeça:
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Óxido de ferro preto (E 172)
Gelatina
Tinta:
Shellac
Óxido de ferro preto (E 172)
Hidróxido de potássio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Prazo de validade após primeira abertura é de 2 meses, se conservado a temperatura inferior de 25ºC.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30ºC.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Atazanavir Krka 150 mg e 200 mg cápsulas
Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, com exsicante: caixa contendo 60 cápsulas.

Atazanavir Krka 300 mg cápsulas

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, com exsicante: caixa contendo 30 e 90 (3 x 30) cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cápsulas de 150 mg:
60 cápsulas: EU/1/19/1353/001

Cápsulas de 200 mg:
60 cápsulas: EU/1/19/1353/002

Cápsulas de 300 mg:
30 cápsulas: EU/1/19/1353/003
90 (3 x 30) cápsulas: EU/1/19/1353/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de março de 2019.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Eslovénia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da autorização no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atazanavir Krka 150 mg cápsulas

atazanavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 150 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose mono-hidratada.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
As cápsulas devem ser deglutidas inteiras.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Prazo de validade após primeira abertura é de 2 meses, se conservado a temperatura inferior de 25ºC.
Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30ºC.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1353/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

atazanavir krka 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atazanavir Krka 150 mg cápsulas

atazanavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 150 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose mono-hidratada.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
As cápsulas devem ser deglutidas inteiras.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Prazo de validade após primeira abertura é de 2 meses, se conservado a temperatura inferior de 25ºC.
Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30ºC.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1353/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atazanavir Krka 200 mg cápsulas

atazanavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 200 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose mono-hidratada.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
As cápsulas devem ser deglutidas inteiras.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Prazo de validade após primeira abertura é de 2 meses, se conservado a temperatura inferior de 25ºC.
Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30ºC.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1353/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

atazanavir krka 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atazanavir Krka 200 mg cápsulas

atazanavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 200 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose mono-hidratada.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
As cápsulas devem ser deglutidas inteiras.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Prazo de validade após primeira abertura é de 2 meses, se conservado a temperatura inferior de 25ºC.
Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30ºC.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1353/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atazanavir Krka 300 mg cápsulas

atazanavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 300 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose mono-hidratada.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

30 cápsulas
90 (3 x 30) cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
As cápsulas devem ser deglutidas inteiras.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Prazo de validade após primeira abertura é de 2 meses, se conservado a temperatura inferior de 25ºC.
Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30ºC.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1353/003 30 cápsulas
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

atazanavir krka 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atazanavir Krka 300 mg cápsulas

atazanavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 300 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose mono-hidratada.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
As cápsulas devem ser deglutidas inteiras.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Prazo de validade após primeira abertura é de 2 meses, se conservado a temperatura inferior de 25ºC.
Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30ºC.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1353/003 30 cápsulas
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Atazanavir Krka 150 mg cápsulas
Atazanavir Krka 200 mg cápsulas
Atazanavir Krka 300 mg cápsulas
atazanavir

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Atazanavir Krka e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Atazanavir Krka
3. Como tomar Atazanavir Krka
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Atazanavir Krka
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Atazanavir Krka e para que é utilizado

Atazanavir Krka é um medicamento antivírico (ou antirretroviral). Pertence a um grupo de medicamentos designados de *inibidores da protease*. Estes medicamentos controlam a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) parando uma proteína de que o VIH necessita para se multiplicar. Eles atuam reduzindo a quantidade de VIH no organismo, o que fortalece o sistema imunitário. Deste modo, Atazanavir Krka reduz o risco do desenvolvimento de doenças relacionadas com a infeção pelo VIH.

Atazanavir Krka cápsulas pode ser utilizado por adultos e crianças de idade igual ou superior a 6 anos. O seu médico receitou-lhe Atazanavir Krka porque tem uma infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). É usado habitualmente em associação com outros medicamentos anti-VIH. O seu médico discutirá consigo qual a associação destes medicamentos com Atazanavir Krka que é mais adequada para si.

2. O que precisa de saber antes de tomar Atazanavir Krka

Não tome Atazanavir Krka
- **se tem alergia** a atazanavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **se tem problemas hepáticos moderados a graves.** O seu médico irá avaliar a gravidade da sua doença do fígado antes de decidir se pode tomar Atazanavir Krka.
- **se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:** ver também *Outros medicamentos e Atazanavir Krka.*
  - rifampicina (um antibiótico utilizado no tratamento da tuberculose).
  - astemizol ou terfenadina (habitualmente utilizados no tratamento dos sintomas de alergias, estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica); cisaprida (utilizado no tratamento do refluxo gástrico, por vezes chamado de azia); pimozida (utilizado no tratamento da esquizofrenia); quinidina ou bepridilo (utilizados para corrigir o ritmo cardíaco); ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina,

metilergonovina (utilizado para tratar dores de cabeça); e alfuzosina (utilizada para tratar a próstata aumentada).
- quetiapina (utilizada no tratamento da esquizofrenia, perturbação bipolar e perturbação depressiva major); lurasidona (utilizada no tratamento da esquizofrenia).
- produtos contendo Hipericão (uma preparação à base de plantas contendo *Hypericum perforatum*).
- triazolam e midazolam oral (administrado pela boca) (utilizados para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade).
- lomitapida, sinvastatina e lovastatina (utilizados para reduzir o colesterol sanguíneo).
- medicamentos que contenham grazoprevir, incluindo a associação de dose fixa de elbasvir/grazoprevir e a associação de dose fixa de glecaprevir/pibrentasvir (utilizada para tratar a infeção por hepatite C crónica).
- apalutamida (utilizada no tratamento do cancro da próstata), encorafenib (utilizado no tratamento do cancro) e ivosidenib (utilizado no tratamento do cancro).
- carbamazepina, fenobarbital e fenitoína (utilizado no tratamento de convulsões).

Não tome sildenafil com Atazanavir Krka, quando o sildenafil é utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar. O sildenafil também é utilizado para o tratamento da disfunção erétil. Informe o seu médico se estiver a utilizar sildenafil para o tratamento da disfunção erétil.

Informe o seu médico se alguma das situações acima mencionadas se aplicar.

Advertências e precauções

Atazanavir Krka não é uma cura para a infeção pelo VIH. Poderá continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção pelo VIH.

Algumas pessoas irão necessitar de atenção especial antes ou durante a administração de Atazanavir Krka. Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Atazanavir Krka e certifique-se que o seu médico sabe:
- se tem hepatite B ou C
- se desenvolveu sinais ou sintomas de cálculos biliares (dor no lado direito do seu estômago)
- se tem hemofilia do tipo A ou B
- se necessita de fazer hemodiálise

O Atazanavir Krka pode afetar o funcionamento dos seus rins.

Em doentes a tomar atazanavir foram comunicadas pedras nos rins. Se desenvolver sinais ou sintomas de pedras nos rins (dor no seu lado, sangue na urina, dor quando urina), informe o seu médico imediatamente.

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e história de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, informe imediatamente o seu médico. Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Alguns doentes em terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de afluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de

álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

A hiperbilirrubinemia (um aumento do nível de bilirrubina no sangue) tem ocorrido em doentes a tomar atazanavir. Os sinais podem ser um ligeiro amarelecimento da pele ou dos olhos. Se notar algum destes sintomas, informe o seu médico.

Em doentes a tomar atazanavir foi comunicada erupção na pele grave, incluindo síndrome de Stevens-Johnson. Se desenvolver uma erupção cutânea informe o seu médico imediatamente.

Se notar uma alteração no modo como o seu coração bate (alterações no ritmo cardíaco), informe o seu médico.
As crianças a tomar Atazanavir Krka podem necessitar que o coração seja monitorizado. Esta decisão será tomada pelo médico da criança.

Crianças
Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 3 meses e a pesar menos de 5 kg. O uso de Atazanavir Krka em crianças com menos de 3 meses de idade e com peso inferior a 5 kg não foi ainda estudado devido ao risco de complicações sérias.

Outros medicamentos e Atazanavir Krka
Não pode tomar Atazanavir Krka com alguns medicamentos. Estes medicamentos estão listados em Não tome Atazanavir Krka, no início da Secção 2.

Há outros medicamentos que não se devem misturar com Atazanavir Krka. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. É especialmente importante mencionar os seguintes:
- outros medicamentos para o tratamento da infeção pelo VIH (por exemplo, indinavir, nevirapina e efavirenz),
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (utilizados para tratar a hepatite C),
- sildenafil, vardenafil ou tadalafil (utilizado pelos indivíduos do sexo masculino para tratar a impotência (disfunção erétil)),
- se estiver a tomar um contracetivo oral (**"pílula"**) com Atazanavir Krka para prevenir a gravidez, assegure-se que o toma exatamente de acordo com as instruções do seu médico e que toma todas as doses,
- medicamentos utilizados para tratar doenças relacionadas com a acidez gástrica (por ex. antiácidos a serem tomados uma hora antes da toma de Atazanavir Krka ou 2 horas depois de tomar Atazanavir Krka, bloqueadores H_2 como a famotidina e inibidores da bomba de protões, como o omeprazol),
- medicamentos para baixar a pressão sanguínea, para reduzir a frequência cardíaca ou para corrigir o ritmo cardíaco (amiodarona, diltiazem, lidocaína sistémica, verapamilo),
- atorvastatina, pravastatina e fluvastatina (utilizados para reduzir o colesterol sanguíneo),
- salmeterol (utilizado para tratar a asma),
- ciclosporina, tacrolimus e sirolimus (medicamentos para diminuir os efeitos do sistema imunitário do organismo),
- alguns antibióticos (rifabutina, claritromicina),
- cetoconazol, itraconazol e voriconazol (antifúngicos),
- apixabano, dabigatrano, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel, prasugrel e ticagrelor (utilizados para reduzir coágulos sanguíneos),
- lamotrigina (antiepiléticos),
- irinotecano (utilizado para tratar o cancro),
- elagolix (antagonistas dos recetores da hormona libertadora de gonadotropina, utilizados para tratar a dor intensa associada à endometriose),
- fostamatinib (utilizado para tratar a trombocitopenia imune crónica),
- fármacos sedativos (por ex., midazolam administrado por injeção),

- buprenorfina (utilizado para tratar a dependência opioide e a dor),
- corticosteroides (todas as vias de administração; incluindo a dexametasona).

Alguns medicamentos podem interagir com ritonavir, um medicamento que é tomado com Atazanavir Krka. É importante informar o médico no caso de estar a tomar um corticosteroide inalado ou nasal (administrado pelo nariz), incluindo fluticasona ou budesonida (administrados para tratar sintomas alérgicos ou asma).

Atazanavir Krka com alimentos e bebidas
É importante que tome Atazanavir Krka com alimentos (uma refeição ou um lanche substancial) uma vez que tal irá ajudar o organismo a absorver o medicamento.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou que planeia engravidar, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

Atazanavir, a substância ativa de Atazanavir Krka, é excretada no leite humano. As doentes não devem amamentar enquanto estiverem a tomar Atazanavir Krka.

A amamentação ***não é recomendada*** em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, ***deve falar com*** o seu médico o ***mais rapidamente possível***.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Se sentir tonturas ou sensação de cabeça leve, não conduza ou utilize máquinas e contacte imediatamente o médico.

Atazanavir Krka contém lactose mono-hidratada
Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento

3. Como tomar Atazanavir Krka

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. Deste modo poderá garantir que o medicamento é eficaz e reduzir o risco do vírus desenvolver resistência ao tratamento.

A dose recomendada de Atazanavir Krka cápsulas no adulto é de 300 mg uma vez por dia com 100 mg de ritonavir uma vez por dia e com alimentos, em associação com outros medicamentos para o tratamento do VIH. O seu médico poderá ajustar a dose de Atazanavir Krka de acordo com a terapêutica para o tratamento do VIH.

Para as crianças (idade de 6 anos a menos de 18 anos), a dose correta será determinada pelo médico da criança com base no peso corporal da criança. A dose de Atazanavir Krka cápsulas para crianças é calculada pelo peso corporal e tomada uma vez por dia com alimentos e 100 mg de ritonavir como mostrado abaixo:

Peso corporal (kg)	Dose de Atazanavir Krka uma vez por dia (mg)	Dose* de ritonavir uma vez por dia (mg)
15 a menos de 35	200	100
pelo menos 35	300	100

*Pode ser utilizado ritonavir cápsulas, comprimidos ou solução oral.

Outras formulações deste medicamento estão disponíveis para doentes pediátricos com pelo menos 3 meses de idade e com peso igual ou superior a 5 kg (ver o Resumo das Características do Medicamento relevante para formas alternativas). É encorajada a troca de outras formulações para cápsulas assim que os doentes sejam capazes de engolir as cápsulas de forma contínua.

Tome Atazanavir Krka cápsulas com alimentos (uma refeição ou um lanche substancial). Engula as cápsulas inteiras.
Não abra as cápsulas.

Se tomar mais Atazanavir Krka do que deveria
Caso tome ou caso a sua criança tome demasiado Atazanavir Krka, poderá ocorrer amarelecimento da pele e/ou dos olhos (icterícia) e batimento cardíaco irregular (prolongamento do intervalo QTc).
Se, por acidente, tiver tomado mais Atazanavir Krka cápsulas do que o recomendado pelo médico, contacte, de imediato, o médico que o está a acompanhar no tratamento do VIH ou o hospital mais próximo para se aconselhar.

Caso se tenha esquecido de tomar Atazanavir Krka
Se não tomou uma dose, tome a dose em falta, com alimentos, logo que possível e depois tome a dose seguinte à hora prevista. Se está quase na hora da dose seguinte, não tome a dose em falta. Espere e tome a dose seguinte à hora prevista. **Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar**.

Se parar de tomar Atazanavir Krka
Não pare de tomar Atazanavir Krka sem indicação do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Ao tratar a infeção pelo VIH nem sempre é fácil saber quais os efeitos indesejáveis causados por Atazanavir Krka, por outros medicamentos que esteja a tomar ou pela própria infeção pelo VIH. Informe o seu médico de quaisquer alterações na sua saúde.

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Fale com o seu médico imediatamente se desenvolver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- Erupção cutânea, foi notificado prurido (comichão) que pode ser ocasionalmente grave. A erupção geralmente desaparece dentro de 2 semanas sem qualquer alteração ao tratamento de atazanavir. A erupção grave pode ocorrer em associação com outros sintomas que podem ser graves. Páre de tomar Atazanavir Krka e fale com o seu médico imediatamente, caso desenvolva erupção grave ou erupção com sintomas de doença gripal, bolhas, febre, úlceras na boca, dores musculares e nas articulações, inchaço da face, inflamação dos olhos que causam vermelhidão (conjuntivite), nódulos dolorosos, quentes ou avermelhados.
- Foram notificados frequentemente amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos causada por níveis elevados de bilirrubina no sangue. Estes efeitos indesejáveis geralmente não são perigosos em adultos e crianças com idade superior a 3 meses de idade; mas podem ser um sintoma de problema grave. Caso a sua pele ou a parte branca dos seus olhos fique amarela, fale imediatamente com o seu médico.
- Poderão ocasionalmente ocorrer alterações na maneira como o seu coração bate (alterações do ritmo cardíaco). Fale imediatamente com o seu médico se ficar tonto, se sentir a cabeça leve, ou se de repente desmaiar. Poderão ser sintomas associados a um problema cardíaco grave.

- Poderão ocorrer com pouca frequência problemas de fígado. O seu médico deverá efetuar testes ao sangue antes de começar o tratamento e durante o tratamento com Atazanavir Krka. Caso tenha problemas de fígado, incluindo hepatite B ou C, poderá ocorrer o agravamento dos seus problemas de fígado. Fale com o seu médico imediatamente caso tenha urina escura (cor de chá), prurido (comichão), amarelecimento da pele ou da parte branca dos seus olhos, dor em torno do estômago, fezes pálidas ou náuseas.
- Poderão ocorrer com pouca frequência problemas da vesícula biliar em pessoas a tomar atazanavir. Os sintomas de problemas da vesícula biliar podem incluir dor na zona direita ou na zona média alta do estômago, náuseas, vómitos, febre, ou amarelecimento da sua pele ou da parte branca dos seus olhos.
- O Atazanavir Krka pode afetar o funcionamento dos seus rins.
- Poderão ocorrer com pouca frequência pedras nos rins em pessoas a tomar atazanavir. Fale com o seu médico imediatamente se tiver sintomas de pedras de rins o que poderá incluir, dores na zona lombar das costas ou na zona inferior do seu estômago, sangue na urina ou dor ao urinar.

Outros efeitos indesejáveis notificados em doentes tratados com atazanavir são os seguintes:
Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- dor de cabeça
- vómitos, diarreia, dor abdominal (dor no estômago ou desconforto), náuseas, dispepsia (indigestão)
- fadiga (cansaço extremo)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- neuropatia periférica (dormência, fraqueza, formigueiro ou dor nos braços e pernas)
- hipersensibilidade (reação alérgica)
- astenia (cansaço não habitual ou fraqueza)
- perda de peso, ganho de peso, anorexia (perda de apetite), apetite aumentado
- depressão, ansiedade, perturbação do sono
- desorientação, amnésia (perda de memória), tonturas, sonolência (adormecimento), sonhos estranhos
- síncope (desmaio), hipertensão (pressão arterial elevada)
- dispneia (dificuldade em respirar)
- pancreatite (inflamação do pâncreas), gastrite (inflamação do estômago), estomatite aftosa (úlceras na boca e bolhas), disgeusia (perturbação do paladar), flatulência (gases), boca seca, distensão abdominal
- angioedema (inchaço grave da pele e de outros tecidos, na maioria das vezes os lábios ou os olhos)
- alopecia (queda de cabelo não habitual ou enfraquecimento), prurido (comichão)
- atrofia muscular (redução dos músculos), artralgia (dor nas articulações), mialgia (dor muscular contínua)
- nefrite intersticial (inflamação do rim), hematúria (sangue na urina), proteinúria (excesso de proteína na urina), polaquiúria (urinar com maior frequência)
- ginecomastia (aumento da mama no homem)
- dor no peito, mal-estar (não se sentir bem), febre
- insónia (dificuldade em dormir)

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):
- perturbação da marcha (maneira de caminhar alterada)
- edema (inchaço)
- hepatosplenomegalia (aumento do fígado e baço)
- miopatia (dor muscular contínua, fadiga ou fraqueza muscular, não causada pelo exercício)
- dor renal.

Comunicação de efeitos indesejáveis
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

5. Como conservar Atazanavir Krka

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.
Prazo de validade após primeira abertura é de 2 meses, se não conservado acima de 25ºC.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Atazanavir Krka

- A substância ativa é o atazanavir.
  Atazanavir Krka 150 mg cápsulas
  Cada cápsula contém 150 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato).
  Atazanavir Krka 200 mg cápsulas
  Cada cápsula contém 200 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato).
  Atazanavir Krka 300 mg cápsulas
  Cada cápsula contém 300 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato).

- Os outros componentes são:
  Conteúdo da cápsula: lactose mono-hidratada, crospovidona (tipo A), estearato de magnésio. Ver secção 2 "Atazanavir Krka contém lactose mono-hidratada".

  Invólucro da cápsula de Atazanavir Krka 150 mg cápsulas:
  Corpo: dióxido de titânio (E171) e gelatina
  Cabeça: dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E 172), óxido de ferro vermelho (E172), gelatina e tinta (shellac, óxido de ferro preto (E 172), hidróxido de potássio)

  Invólucro da cápsula de Atazanavir Krka 200 mg cápsulas:
  Corpo: dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro amarelo (E 172), óxido de ferro vermelho (E172) e gelatina
  Cabeça: dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), gelatina e tinta (shellac, óxido de ferro preto (E172) e hidróxido de potássio)

  Invólucro da cápsula de Atazanavir Krka 300 mg cápsulas:
  Corpo: dióxido de titânio (E171), gelatina
  Cabeça: dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172), gelatina e tinta (shellac, óxido de ferro preto (E172), hidróxido de potássio)

Qual o aspeto de Atazanavir Krka e conteúdo da embalagem

Atazanavir Krka 150 mg cápsulas
Cápsula de gelatina dura, tamanho nº 1. O corpo da cápsula é de cor branca ou quase branca, e a cabeça da cápsula é de cor castanho-alaranjado. Na cabeça da cápsula está impressa uma marca preta A150. O conteúdo da cápsula é um pó de cor amarelo ou amarelado a branco.

Atazanavir Krka 200 mg cápsulas

Cápsula de gelatina dura, tamanho nº 0. O corpo e a cabeça da cápsula são de cor castanho-alaranjado. A cabeça da cápsula tem impressa uma marca preta A200. O conteúdo da cápsula é um pó de cor amarelo ou amarelado a branco.

Atazanavir Krka 300 mg cápsulas
Cápsula de gelatina dura, tamanho nº 00. O corpo da cápsula é de cor branca ou quase branca, e a cabeça da cápsula é de cor castanho escuro. A cabeça da cápsula tem impressa uma marca preta A300. O conteúdo da cápsula é um pó de cor amarelo ou amarelado a branco.

Atazanavir Krka 150 mg e 200 mg cápsulas estão disponíveis em frascos contendo 60 cápsulas; numa caixa.
Atazanavir Krka 300 mg cápsulas estão disponíveis em frascos contendo 30 cápsulas ou 90 (3 x 30) cápsulas; numa caixa.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

Fabricantes
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България
КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.