

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

REYATAZ 200 mg cápsulas

REYATAZ 300 mg cápsulas

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### REYATAZ 200 mg cápsulas

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

Excipiente com efeito conhecido: 109,57 mg de lactose por cápsula.

### REYATAZ 300 mg cápsulas

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

Excipiente com efeito conhecido: 164,36 mg de lactose por cápsula.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

### REYATAZ 200 mg cápsulas

Cápsula opaca, azul, impressa com tinta branca, com "BMS 200 mg" numa metade e "3631" na outra metade.

### REYATAZ 300 mg cápsulas

Cápsula opaca, vermelha e azul, impressa com tinta branca, com "BMS 300 mg" numa metade e "3622" na outra metade.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

REYATAZ cápsulas, coadministrado 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 ( $\geq 4$  mutações a inibidores da protease).

A escolha de REYATAZ 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 REYATAZ 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 no Quadro 1 e não deve exceder a dose recomendada para o adulto. REYATAZ cápsulas tem de ser administrado com ritonavir e tomado com alimentos.

**Quadro 1: Dose de REYATAZ cápsulas com ritonavir para doentes pediátricos (6 anos até idade inferior a 18 anos e com peso corporal de pelo menos 15 kg)**

| <b>Peso corporal (kg)</b> | <b>Dose de REYATAZ uma vez por dia</b> | <b>Dose de ritonavir<sup>a</sup> uma vez por dia</b> |
|---------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 15 a menos de 35          | 200 mg                                 | 100 mg                                               |
| pelo menos 35             | 300 mg                                 | 100 mg                                               |

<sup>a</sup> Ritonavir cápsulas, comprimidos ou solução oral.

*Doentes pediátricos (com idade inferior a 3 meses de idade e com peso corporal de pelo menos 5 kg):* Reyataz pó oral está disponível para doentes pediátricos com idade inferior a 3 meses de idade e com peso corporal de pelo menos 5 kg (ver o Resumo das Características do Medicamento de REYATAZ pó oral). É encorajada a troca de REYATAZ pó oral para REYATAZ cápsulas assim que os doentes sejam capazes de engolir as cápsulas de forma contínua.

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

### *Populações especiais*

#### *Compromisso renal*

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

#### *Compromisso hepático*

REYATAZ com ritonavir não foi estudado em doentes com compromisso hepático. REYATAZ com ritonavir deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro. REYATAZ 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), REYATAZ 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). REYATAZ não potenciado não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave.

#### *Gravidez e pós-parto*

Durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez:

REYATAZ 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 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<sub>2</sub>).

- Se for necessário tenofovir disoproxil ou um antagonista dos recetores H<sub>2</sub>, pode ser considerado um aumento da dose para REYATAZ 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 REYATAZ com ritonavir nas doentes grávidas que estejam a receber tenofovir disoproxil e um antagonista dos recetores H<sub>2</sub>.

(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 pelo menos 3 meses de idade)*

REYATAZ 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.

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

A coadministração 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 coadministração do sildenafil no tratamento da disfunção erétil ver a 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, pimizida, 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, hiperico, 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 coadministração de REYATAZ 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 coadministrado 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 medicamentosas abaixo).

##### Doentes com condições clínicas coexistentes

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 REYATAZ não foram estabelecidas em doentes com afeções hepáticas significativas subjacentes. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica antirretroviral combinada estão em 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 ativa crónica, 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, REYATAZ 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 REYATAZ. Deverá ter-se precaução com medicamentos que se sabe que induzem prolongamentos no intervalo PR. Em doentes com problemas pré-existent de condução (bloqueio auriculoventricular ou de ramo, de segundo grau ou superior), REYATAZ 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 REYATAZ em associação com medicamentos que tenham potencial para aumentar o intervalo QT e/ou em doentes com fatores de risco pré-existent (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 REYATAZ com ritonavir mostrou induzir dislipidemia numa menor extensão do que lopinavir com ritonavir em doentes sem terapêutica prévia (Estudo 138) ou doentes previamente tratados (Estudo 045) (ver secção 5.1).

#### Hiperbilirrubinemia

Em doentes medicados com REYATAZ ocorreram elevações reversíveis da bilirrubina indireta (não conjugada) relacionadas com a inibição da UDP-glucuronosil transferase (UGT) (ver secção 4.8). As elevações da transaminase hepática que ocorrem com a bilirrubina elevada em doentes medicados com REYATAZ devem ser avaliadas quanto a etiologias alternativas. Pode ser considerada uma terapêutica antirretroviral alternativa ao REYATAZ 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 REYATAZ e indinavir não foram estudadas e não é recomendada a coadministração destes medicamentos (ver secção 4.5).

#### Suspensão de ritonavir apenas em condições restritivas

O tratamento padrão recomendado é REYATAZ potenciado com ritonavir, assegurando parâmetros farmacocinéticos ótimos e nível de supressão virológica.

Não está recomendada a suspensão de ritonavir do regime com REYATAZ 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 REYATAZ sem ritonavir em doentes tratados com um regime de base contendo tenofovir disoproxil e com outras medicações concomitantes que reduzam a biodisponibilidade do de 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.

REYATAZ 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 REYATAZ (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 REYATAZ (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 cutâneas maculopapulares ligeiras a moderadas que ocorrem nas primeiras 3 semanas após o início da terapia com REYATAZ.

Em doentes a receber REYATAZ foram notificados síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupções cutâneas tóxicas e síndrome de erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas e cuidadosamente monitorizados quanto a reações cutâneas. REYATAZ 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. REYATAZ não poderá ser retomado se o doente desenvolveu síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome de erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos associados com a utilização de REYATAZ.

### Interações com outros medicamentos

A combinação de REYATAZ com atorvastatina não é recomendada (ver secção 4.5).

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

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

Inibidores da PDE5 utilizados para o tratamento da disfunção erétil: deve-se ter precaução especial quando se prescrever inibidores da PDE5 (sildenafil, tadalafil ou vardenafil) no tratamento da disfunção erétil em doentes a receber REYATAZ. Espera-se que a coadministração de REYATAZ com estes medicamentos aumente substancialmente as suas concentrações e pode resultar em reações adversas associadas à PDE5 tais como hipotensão, alterações visuais e priapismo (ver secção 4.5).

A coadministração de voriconazol e REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ pode resultar no aumento de acontecimentos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol. A coadministração de salmeterol e REYATAZ 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 coadministração de REYATAZ com inibidores da bomba de protões (ver secção 4.5). Se a associação de REYATAZ com um inibidor da bomba de protões for considerada indispensável, é recomendada monitorização clínica cuidadosa juntamente com um aumento na dose de REYATAZ 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 coadministração de REYATAZ com outros contraceptivos hormonais ou com contraceptivos orais contendo outros progestagénios para além do norgestimato ou noretindrona, pelo que deve ser evitada (ver secção 4.5).

### População pediátrica

#### *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), REYATAZ 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.

## Excipientes

### *Lactose*

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência lactase de Lapp, ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Quando REYATAZ 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 REYATAZ e ritonavir.

Atazanavir é metabolizado no fígado pela CYP3A4. Inibe a CYP3A4. Consequentemente, REYATAZ está contraindicado com medicamentos que sejam substratos da CYP3A4 e tenham índice terapêutico estreito: quetiapina, lurasidona, alfuzosina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimizida, 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 coadministração de REYATAZ 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 coadministração de REYATAZ 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 no quadro abaixo (aumento está indicado como “↑”, diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”). Se disponível, os intervalos de confiança de 90% (IC) apresentam-se entre parêntesis. Os estudos apresentados no Quadro 2 foram realizados em indivíduos saudáveis, a não ser que outra informação seja dada. De realçar, muitos estudos foram realizados com atazanavir não potenciado, o qual 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 a 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:

**Quadro 2: Interações entre REYATAZ e outros medicamentos**

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                                   | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AGENTES ANTI-VHC</b>                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Grazoprevir 200 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia)                                   | <p>Atazanavir AUC: ↑43% (↑30% ↑57%)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑12% (↑1% ↑24%)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%)<br/> Grazoprevir C<sub>max</sub>: ↑524% (↑342% ↑781%)<br/> Grazoprevir C<sub>min</sub>: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>As concentrações de grazoprevir aumentaram bastante quando co-administradas com atazanavir/ritonavir.</p>                                                                                                                                                                                                  | A coadministração de REYATAZ 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). |
| <b>Elbasvir 50 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia)                                       | <p>Atazanavir AUC: ↑7% (↓2% ↑17%)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑2% (↓4% ↑8%)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%)<br/> Elbasvir C<sub>max</sub>: ↑315% (↑246% ↑397%)<br/> Elbasvir C<sub>min</sub>: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>As concentrações de elbasvir aumentaram quando co-administradas com atazanavir/ritonavir.</p>                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg dose única*</b><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia) | <p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%)<br/> Sofosbuvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%)<br/> Velpatasvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%)<br/> Voxilaprevir C<sub>max</sub>: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Falta de limites de interação farmacocinética 70-143%</p> <p>Não foi estudado o efeito da exposição a atazanavir e ritonavir.<br/> Esperado:<br/> ↔ Atazanavir<br/> ↔ Ritonavir</p> <p>O mecanismo de interação entre REYATAZ/ritonavir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir é a inibição de OATP1B, gp-P e CYP3A.</p> | Espera-se que a coadministração de REYATAZ com medicamentos que contenham voxilaprevir aumente a concentração de voxilaprevir. Não é recomendada a coadministração de REYATAZ com regimes que contenham voxilaprevir.                  |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                                                                                                                                                          | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia*)                                                                                                                                     | Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%)<br>Glecaprevir C <sub>max</sub> : ↑306% (↑215% ↑423%)<br>Glecaprevir C <sub>min</sub> : ↑1330% (↑885% ↑1970%)<br><br>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%)<br>Pibrentasvir C <sub>max</sub> : ↑29% (↑15% ↑45%)<br>Pibrentasvir C <sub>min</sub> : ↑129% (↑95% ↑168%)<br><br>*Foi notificado o efeito de atazanavir e ritonavir na primeira dose de glecaprevir e pibrentasvir. | A coadministração de REYATAZ 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).      |
| <b>ANTIPLAQUETÁRIOS</b>                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Ticagrelor</b>                                                                                                                                                                                                                                          | O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | A coadministração de REYATAZ com ticagrelor não é recomendada devido a um potencial aumento da atividade antiplaquetária de ticagrelor.                                                                                                                       |
| <b>Clopidogrel</b>                                                                                                                                                                                                                                         | 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.                                                                                                                               |
| <b>Prasugrel</b>                                                                                                                                                                                                                                           | O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Não é necessário ajuste da dose quando prasugrel é coadministrado com REYATAZ (com ou sem ritonavir).                                                                                                                                                         |
| <b>ANTIRRETROVIRAIS</b>                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Inibidores da protease:</i> Não foi estudada a coadministração de REYATAZ/ritonavir e outros inibidores da protease mas é expectável que aumente a exposição a outros inibidores da protease. Consequentemente, esta coadministração não é recomendada. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Ritonavir 100 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 300 mg uma vez por dia)<br><br>Estudos realizados em doentes infetados pelo VIH                                                                                                                     | Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑120% (↑56% ↑211%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑713% (↑359% ↑1339%)*<br><br>*Numa análise combinada, atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg (n = 33) foi comparado a atazanavir 400 mg sem ritonavir (n = 28).<br><br>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.                                                                                                                                                                |
| <b>Indinavir</b>                                                                                                                                                                                                                                           | Indinavir está associado com hiperbilirrubinemia indireta não conjugada devido à inibição da UGT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Não é recomendada a coadministração de REYATAZ e indinavir (ver secção 4.4).                                                                                                                                                                                  |
| <i>Análogos nucleosídeo/nucleotídeo inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)</i>                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Lamivudina 150 mg duas vezes por dia + zidovudina 300 mg duas vezes por dia</b><br>(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 REYATAZ altere significativamente a exposição dos fármacos coadministrados. |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                                                | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Abacavir</b>                                                                                                                                  | Não se espera que a coadministração de abacavir e REYATAZ altere significativamente a exposição do abacavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Didanosina (comprimidos tamponados) 200 mg/estavudina 40 mg, ambos dose única</b><br>(atazanavir 400 mg dose única)                           | <p>Atazanavir, administração simultânea com ddI+d4T (sem alimentos)<br/> Atazanavir AUC: ↓87% (↓92% ↓79%)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓89% (↓94% ↓82%)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, administrado 1 hora após ddI+d4T (sem alimentos)<br/> Atazanavir AUC: ↔3% (↓36% ↑67%)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑12% (↓33% ↑18%)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>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.</p> <p>Não foram observados efeitos significativos nas concentrações de didanosina e estavudina.</p> | A didanosina deve ser administrada sem alimentos 2 horas depois de REYATAZ tomado com alimentos. Não é expectável que a coadministração de estavudina com REYATAZ altere significativamente a exposição à estavudina. |
| <b>Didanosina (cápsulas revestimento entérico) 400 mg dose única</b><br>(atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia) | <p>Didanosina (com alimentos)<br/> Didanosina AUC: ↓34% (↓41% ↓27%)<br/> Didanosina C<sub>max</sub>: ↓38% (↓48% ↓26%)<br/> Didanosina C<sub>min</sub>: ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                       |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                                                                                                                                                                                             | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)<br><br>300 mg de tenofovir disoproxil fumarato é equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil.<br><br>Estudos realizados em doentes infetados com VIH | Atazanavir AUC: ↓22% (↓35% ↓6%) *<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓16% (↓30% ↔0%) *<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓23% (↓43% ↑2%) *<br><br>* Numa análise combinada de vários estudos clínicos, atazanavir/ritonavir 300/100 mg coadministrado com tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (n = 39) foi comparado a atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n = 33).<br><br>A eficácia de REYATAZ/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 coadministrado com tenofovir disoproxil fumarato, é recomendado que REYATAZ 300 mg seja administrado com ritonavir 100 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (todos em administração única com alimentos). |
| <b>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)<br><br>300 mg de tenofovir disoproxil fumarato é equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil.                                                        | Tenofovir disoproxil fumarato AUC: ↑37% (↑30% ↑45%)<br>Tenofovir disoproxil fumarato C <sub>max</sub> : ↑34% (↑20% ↑51%)<br>Tenofovir disoproxil fumarato C <sub>min</sub> : ↑29% (↑21% ↑36%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para as reações associadas a tenofovir disoproxil fumarato, incluindo alterações renais.                                                                            |
| <i>Análogos não nucleosídeo inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)</i>                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Efavirenz 600 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)                                                                                                                                                                           | Atazanavir (pm): todos administrados com alimentos<br>Atazanavir AUC: ↔0% (↓9% ↑10%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑17% (↑8% ↑27%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓42% (↓51% ↓31%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Não é recomendada a coadministração de efavirenz e REYATAZ (ver secção 4.4).                                                                                                                                          |
| <b>Efavirenz 600 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 200 mg uma vez por dia)                                                                                                                                                                           | Atazanavir (pm): todos administrados com alimentos<br>Atazanavir AUC: ↔6% (↓10% ↑26%)*/**<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔9% (↓5% ↑26%)*/**<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↔12% (↓16% ↑49%)*/**<br>*Quando comparado ao REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia à noite sem efavirenz. Esta diminuição na C <sub>min</sub> de atazanavir pode afetar negativamente a eficácia de atazanavir. O mecanismo da interação efavirenz/atazanavir é a indução CYP3A4.<br><br>**Baseado na comparação histórica.                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                       |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                                                                             | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nevirapina 200 mg duas vezes por dia</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)<br><br>Estudo realizado em doentes infetados com VIH. | Nevirapina AUC: ↑26% (↑17% ↑36%)<br>Nevirapina C <sub>max</sub> : ↑21% (↑11% ↑32%)<br>Nevirapina C <sub>min</sub> : ↑35% (↑25% ↑47%)<br><br>Atazanavir AUC: ↓19% (↓35% ↑2%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔2% (↓15% ↑24%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓59% (↓73% ↓40%)*<br><br>*Quando comparado ao REYATAZ 300 mg e ritonavir 100 mg sem nevirapina. Esta diminuição na C <sub>min</sub> de atazanavir pode afetar negativamente a eficácia de atazanavir. O mecanismo da interação nevirapina/atazanavir é a indução CYP3A4.                                                                                                                                                           | Não é recomendada a coadministração de nevirapina e REYATAZ (ver secção 4.4).                                                                                  |
| <i>Inibidores da integrase</i>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                |
| <b>Raltegravir 400 mg duas vezes por dia</b><br>(atazanavir/ritonavir)                                                                                                        | Raltegravir AUC: ↑41%<br>Raltegravir C <sub>max</sub> : ↑24%<br>Raltegravir C <sub>12hr</sub> : ↑77%<br><br>O mecanismo de interação é a inibição da UGT1A1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Não é necessário ajuste posológico para o raltegravir.                                                                                                         |
| <b>ANTIBIÓTICOS</b>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                |
| <b>Claritromicina 500 mg duas vezes por dia</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia)                                                                                        | Claritromicina AUC: ↑94% (↑75% ↑116%)<br>Claritromicina C <sub>max</sub> : ↑50% (↑32% ↑71%)<br>Claritromicina C <sub>min</sub> : ↑160% (↑135% ↑188%)<br><br>14-OH claritromicina<br>14-OH claritromicina AUC: ↓70% (↓74% ↓66%)<br>14-OH claritromicina C <sub>max</sub> : ↓72% (↓76% ↓67%)<br>14-OH claritromicina C <sub>min</sub> : ↓62% (↓66% ↓58%)<br><br>Atazanavir AUC: ↑28% (↑16% ↑43%)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔6% (↓7% ↑20%)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑91% (↑66% ↑121%)<br><br>Uma redução da dose de claritromicina pode produzir concentrações subterapêuticas de 14-OH claritromicina.<br><br>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 REYATAZ for coadministrado com claritromicina.                          |
| <b>ANTIFÚNGICOS</b>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                |
| <b>Cetoconazol 200 mg uma vez por dia</b><br>(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 REYATAZ /ritonavir. Não são recomendadas doses altas de cetoconazol e itraconazol (> 200 mg/dia). |
| <b>Itraconazol</b>                                                                                                                                                            | O itraconazol, tal como o cetoconazol, é um inibidor forte assim como um substrato da CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                                                              | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                | Com base em dados obtidos com outros IPs potenciados e cetoconazol, em que a AUC de cetoconazol aumentou 3 vezes, é esperado que REYATAZ/ritonavir aumente as concentrações de cetoconazol ou itraconazol.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Voriconazol 200 mg duas vezes por dia</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia)<br><br>Indivíduos com pelo menos um alelo CYP2C19 funcional. | <p>Voriconazol AUC: ↓33% (↓42% ↓22%)<br/> Voriconazol C<sub>max</sub>: ↓10% (↓22% ↓4%)<br/> Voriconazol C<sub>min</sub>: ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC: ↓12% (↓18% ↓5%)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓13% (↓20% ↓4%)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC: ↓12% (↓17% ↓7%)<br/> Ritonavir C<sub>max</sub>: ↓9% (↓17% ↔0%)<br/> Ritonavir C<sub>min</sub>: ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Na maioria dos doentes com pelo menos um alelo CYP2C19 funcional é esperada uma redução na exposição tanto ao voriconazol como ao atazanavir.</p>       | <p>Não é recomendada a coadministração de voriconazol e REYATAZ com ritonavir, a não ser que uma avaliação do benefício/risco para o doente justifique o uso de voriconazol (ver secção 4.4).</p> <p>Na altura em que o tratamento com voriconazol é necessário, deve ser determinado, se possível, o genótipo CYP2C19 do doente.</p> <p>Assim sendo, se a combinação não pode ser evitada, são feitas as seguintes recomendações de acordo com a determinação do alelo CYP2C19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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)</li> <li>- em doentes sem um alelo CYP2C19 funcional, recomenda-se monitorização clínica e laboratorial cuidadosa para acontecimentos adversos associados ao voriconazol</li> </ul> <p>Se a genotipagem não é possível, deve ser efetuada uma monitorização completa da segurança e da eficácia.</p> |
| <b>Voriconazol 50 mg duas vezes por dia</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia)<br><br>Indivíduos sem alelo CYP2C19 funcional.                | <p>Voriconazol AUC: ↑561% (↑451% ↑699%)<br/> Voriconazol C<sub>max</sub>: ↑438% (↑355% ↑539%)<br/> Voriconazol C<sub>min</sub>: ↑765% (↑571% ↑1020%)</p> <p>Atazanavir AUC: ↓20% (↓35% ↓3%)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓19% (↓34% ↔0,2%)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC: ↓11% (↓20% ↓1%)<br/> Ritonavir C<sub>max</sub>: ↓11% (↓24% ↑4%)<br/> Ritonavir C<sub>min</sub>: ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Num pequeno número de doentes sem um alelo CYP2C19 funcional, são esperadas exposições significativamente mais elevadas ao voriconazol</p> | <p>Se a genotipagem não é possível, deve ser efetuada uma monitorização completa da segurança e da eficácia.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Fluconazol 200 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez por dia)                                                             | As concentrações de atazanavir e fluconazol não foram modificadas significativamente quando REYATAZ /ritonavir foi coadministrado com fluconazol.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Não são necessários ajustes da dose para fluconazol e REYATAZ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                        | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Rifabutina 150 mg duas vezes por semana</b><br>(atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez por dia) | <p>Rifabutina AUC: ↑48% (↑19% ↑84%)**<br/> Rifabutina C<sub>max</sub>: ↑149% (↑103% ↑206%)**<br/> Rifabutina C<sub>min</sub>: ↑40% (↑5% ↑87%)**</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑990% (↑714% ↑1361%)**<br/> 25-O-desacetil-rifabutina C<sub>max</sub>: ↑677% (↑513% ↑883%)**<br/> 25-O-desacetil-rifabutina C<sub>min</sub>: ↑1045% (↑715% ↑1510%)**</p> <p>**Quando comparado com rifabutina 150 mg uma vez por dia em monoterapia. AUC total da rifabutina e 25-O-desacetil-rifabutina: ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Em estudos anteriores, a farmacocinética do atazanavir não foi alterada pela rifabutina.</p> | Quando administrada com REYATAZ, 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 REYATAZ. |
| <b>Rifampicina</b>                                                                                       | 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 REYATAZ ou de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reações hepáticas.                                                                                                                                                                                                | Está contraindicada a associação de rifampicina e REYATAZ (ver secção 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ANTIPSICÓTICOS</b>                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Quetiapina</b>                                                                                        | Devido à inibição da CYP3A4 por REYATAZ, é esperada uma diminuição das concentrações de quetiapina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | A coadministração de quetiapina com REYATAZ está contraindicada, uma vez que REYATAZ pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina. O aumento das concentrações plasmáticas de quetiapina podem resultar em coma (ver secção 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Lurasidona</b>                                                                                        | Espera-se que REYATAZ aumente os níveis plasmáticos de lurasidona, por inibição da CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | É contraindicada a coadministração de lurasidona com REYATAZ uma vez que pode aumentar a toxicidade relacionada com a lurasidona (ver secção 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                          | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FÁRMACOS REDUTORES DOS ÁCIDOS                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Antagonistas dos recetores H <sub>2</sub>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Sem tenofovir                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 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, se REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg forem coadministrados com antagonistas dos recetores H <sub>2</sub> , não 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 <sub>2</sub> (por ex. 40 mg duas vezes por dia de famotidina ou equivalente) pode ser considerado um aumento da dose de REYATAZ/ritonavir de 300/100 mg para 400/100 mg. |
| Famotidina 20 mg duas vezes por dia                                                                        | Atazanavir AUC: ↓18% (↓25% ↑1%)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓20% (↓32% ↓7%)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↔1% (↓16% ↑18%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Famotidina 40 mg duas vezes por dia                                                                        | Atazanavir AUC: ↓23% (↓32% ↓14%)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓23% (↓33% ↓12%)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓20% (↓31% ↓8%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 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%)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔2% (↓13% ↑8%)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓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 fumarato, se for coadministrada a associação de REYATAZ/ritonavir com ambos tenofovir disoproxil fumarato e um antagonista dos recetores H <sub>2</sub> , é recomendado um aumento na dose de REYATAZ 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%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓21% (↓36% ↓4%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓19% (↓37% ↑5%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Famotidina 40 mg duas vezes por dia                                                                        | Atazanavir AUC: ↓24% (↓36% ↓11%) *<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓23% (↓36% ↓8%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓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%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑18% (↑6,7% ↑31%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑24% (↑10% ↑39%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Famotidina 40 mg duas vezes por dia                                                                        | Atazanavir AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔5% (↓17% ↑8,4%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↔1,3% (↓10% ↑15%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                            | <p>*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 <i>sem tenofovir disoproxil fumarato</i>, espera-se que as concentrações de atazanavir tenham uma diminuição adicional de aproximadamente 20%.</p> <p>O mecanismo da interação é a diminuição da solubilidade de atazanavir uma vez que o pH intragástrico aumenta com os bloqueadores H<sub>2</sub>.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                  | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inibidores da bomba de protões                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Omeprazol 40 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia) | Atazanavir (am): 2 hora após omeprazol<br>Atazanavir AUC: ↓61% (↓65% ↓55%)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓66% (↓62% ↓49%)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓65% (↓71% ↓59%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Não é recomendada a coadministração de REYATAZ com ritonavir e inibidores da bomba de protões. Se a associação é considerada inevitável, recomenda-se monitorização clínica cuidadosa em combinação com aumento da dose de REYATAZ 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). |
| <b>Omeprazol 20 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia) | Atazanavir (am): 1 hora após omeprazol<br>Atazanavir AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓31% (↓42% ↓17%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓31% (↓46% ↓12%)*<br><br>*Quando comparado a atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia.<br><br>A diminuição na AUC, C <sub>max</sub> , e C <sub>min</sub> não foi mitigada quando uma dose aumentada de REYATAZ/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 da interação é diminuída solubilidade de atazanavir, porque o pH intragástrico aumenta com os inibidores da bomba de protões. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Antiácidos                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Antiácidos e medicamentos contendo tampões</b>                                                                  | As concentrações plasmáticas reduzidas de atazanavir podem ser consequência do pH gástrico aumentado, se os antiácidos, incluindo medicamentos tamponados, são administrados com REYATAZ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | REYATAZ deve ser administrado 2 horas antes ou 1 hora após os antiácidos ou medicamentos tamponados.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ANTAGONISTA DOS RECETORES ALFA 1 ADRENÉRGICOS                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Alfuzosina</b>                                                                                                  | Potencial para concentrações da alfuzosina aumentadas, o que pode causar hipotensão. O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 pelo REYATAZ e/ou ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | É contraindicada a coadministração de alfuzosina com REYATAZ (ver secção 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| ANTICOAGULANTES                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Anticoagulantes orais de ação direta (ACOD)                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Apixabano<br/>Rivaroxabano</b>                                                                                  | Potencial para concentrações aumentadas de apixabano e rivaroxabano, que podem resultar num risco aumentado de hemorragia.<br><br>O mecanismo de interação é a inibição do CYP3A4/ e gp-P pelo REYATAZ/ritonavir.<br><br>O ritonavir é um forte inibidor do CYP3A4 e da gp-P.<br><br>REYATAZ é um inibidor do CYP3A4. O potencial de inibição da gp-P pelo REYATAZ é desconhecido e não pode ser excluído.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | A coadministração de apixabano ou rivaroxabano e REYATAZ com ritonavir não é recomendada.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| <b>Medicamentos por área terapêutica</b> | <b>Interação</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Recomendações relativas a coadministração</b>                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dabigatrano</b>                       | <p>Potencial para concentrações aumentadas de dabigatrano, que podem resultar num risco aumentado de hemorragia. O mecanismo de interação é a inibição da gp-P.</p> <p>O ritonavir é um forte inibidor da gp-P.</p> <p>O potencial de inibição da gp-P pelo REYATAZ é desconhecido e não pode ser excluído.</p>                      | A coadministração de dabigatrano e REYATAZ com ritonavir não é recomendada.                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Edoxabano</b>                         | <p>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 REYATAZ/ritonavir.</p> <p>O ritonavir é um forte inibidor da gp-P.</p> <p>O potencial de inibição da gp-P pelo REYATAZ é desconhecido e não pode ser excluído.</p> | <p>Tenha cuidado quando o edoxabano for utilizado com REYATAZ.</p> <p>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.</p>                                                     |
| <i>Antagonistas da vitamina K</i>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Varfarina</b>                         | A coadministração com REYATAZ 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 REYATAZ, especialmente no início da terapêutica.                                                                                                                            |
| <b>ANTIEPILEPTICOS</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Carbamazepina</b>                     | <p>REYATAZ pode aumentar os níveis plasmáticos de carbamazepina, por inibição da CYP3A4.</p> <p>Devido ao efeito indutor da carbamazepina, uma redução na exposição ao REYATAZ não pode ser excluída.</p>                                                                                                                            | <p>Carbamazepina quando em associação com REYATAZ (com ou sem ritonavir) é contraindicada devido ao risco de perda de resposta virológica e desenvolvimento de resistência (ver secção 4.3).</p> <p>A resposta virológica do doente deverá ser cuidadosamente monitorizada.</p>                |
| <b>Fenitoína, Fenobarbital</b>           | <p>Ritonavir pode diminuir os níveis plasmáticos de fenitoína e/ou fenobarbital devido a indução da CYP2C9 e CYP2C19.</p> <p>Devido ao efeito indutor da fenitoína/fenobarbital, uma redução na exposição ao REYATAZ não pode ser excluída.</p>                                                                                      | <p>Fenobarbital e fenitoína quando em associação com REYATAZ (com ou sem ritonavir) estão contraindicados devido ao risco de perda de resposta virológica e desenvolvimento de resistência (ver secção 4.3)</p> <p>A resposta virológica do doente deverá ser cuidadosamente monitorizada.</p> |
| <b>Lamotrigina</b>                       | Coadministração de lamotrigina e REYATAZ/ritonavir poderá diminuir as concentrações plasmáticas de lamotrigina, devido a indução de UGT1A4.                                                                                                                                                                                          | <p>Lamotrigina deve ser utilizada com precaução quando em associação com REYATAZ/ritonavir.</p> <p>Se necessário, monitorizar as concentrações de lamotrigina e ajustar a dose em conformidade.</p>                                                                                            |

| Medicamentos por área terapêutica                | Interação                                                                                                                          | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTINEOPLÁSTICOS E IMUNOSSUPRESSORES</b>      |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Antineoplásicos</i>                           |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Apalutamida</b>                               | O mecanismo da interação é a indução CYP3A4 por apalutamida a inibição CYP3A4 por atazanavir/ritonavir.                            | A coadministração com REYATAZ (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. |
| <b>Encorafenib</b>                               | O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.                                                        | A coadministração de encorafenib com REYATAZ (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).                                                                                                                                                             |
| <b>Ivosidenib</b>                                | O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.                                                        | A coadministração de ivosidenib com REYATAZ (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).                                                                                                                                                               |
| <b>Irinotecano</b>                               | Atazanavir inibe UGT e pode interferir com o metabolismo do irinotecano, resultando no aumento da toxicidade do irinotecano.       | Se REYATAZ for coadministrado com irinotecano, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para as reações adversas relacionadas com o irinotecano.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Imunossuppressores</i>                        |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Ciclosporina<br/>Tacrolimus<br/>Sirolimus</b> | As concentrações destes imunossuppressores podem estar aumentadas quando são coadministrados com REYATAZ devido a inibição CYP3A4. | Recomenda-se a monitorização mais frequente das concentrações terapêuticas destes medicamentos até estarem estabilizados os níveis plasmáticos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Medicamentos por área terapêutica                                              | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |
| <i>Antiarrítmicos</i>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |
| <b>Amiodarona, Lidocaína sistêmica, Quinidina</b>                              | As concentrações destes antiarrítmicos podem estar aumentadas quando coadministrados com REYATAZ. O mecanismo da interação amiodarona ou lidocaína sistêmica/atazanavir é a inibição CYP3A. A quinidina tem um intervalo terapêutico estreito e está contraindicada devido à inibição potencial da CYP3A pelo REYATAZ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Recomenda-se precaução e, quando disponível, monitorização da concentração terapêutica. A utilização concomitante de quinidina está contraindicada (ver secção 4.3). |
| <i>Bloqueadores dos canais do cálcio</i>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |
| <b>Bepridilo</b>                                                               | REYATAZ não deve ser usado em associação com medicamentos que são substratos da CYP3A4 e que têm um intervalo terapêutico estreito.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Está contraindicada a coadministração com bepridilo (ver secção 4.3).                                                                                                |
| <b>Diltiazem 180 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia) | <p>Diltiazem AUC: ↑125% (↑109% ↑141%)<br/> Diltiazem C<sub>max</sub>: ↑98% (↑78% ↑119%)<br/> Diltiazem C<sub>min</sub>: ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Desacetil-diltiazem AUC: ↑165% (↑145% ↑187%)<br/> Desacetil-diltiazem C<sub>max</sub>: ↑172% (↑144% ↑203%)<br/> Desacetil-diltiazem C<sub>min</sub>: ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>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 coadministração de diltiazem e REYATAZ/ritonavir.</p> <p>O mecanismo da interação de diltiazem/atazanavir é a inibição CYP3A4.</p> | É recomendada uma redução da dose inicial de diltiazem em 50%, com titulação subsequente conforme necessário, e monitorização do ECG.                                |
| <b>Verapamilo</b>                                                              | As concentrações séricas de verapamilo podem ser aumentadas pelo REYATAZ devido a inibição CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Deverá ter-se precaução quando o verapamilo for coadministrado com REYATAZ.                                                                                          |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                                                                                                  | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CORTICOSTEROIDES</b>                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Dexametasona e outros corticosteroides</b> (todas as vias de administração)</p>                                                                                                              | <p>A coadministração com dexametasona ou outros corticosteroides que induzam a CYP3A pode resultar na perda do efeito terapêutico de REYATAZ e no desenvolvimento de resistência a atazanavir e/ou ritonavir. Devem ser considerados corticosteroides alternativos.</p> <p>O mecanismo da interação é a indução CYP3A4 por dexametasona e a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>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 sistêmicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal. Deve ser considerado o benefício potencial do tratamento <i>versus</i> o risco dos efeitos sistêmicos dos corticosteroides.</p> <p>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 sistêmica.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Propionato de fluticasona intranasal 50 µg 4 vezes por dia durante 7 dias</b><br/>(ritonavir 100 mg cápsulas duas vezes por dia)</p> <p>E</p> <p><b>Corticosteroides inalados/nasais</b></p> | <p>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 sistêmicos 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 sistêmica da fluticasona nos níveis plasmáticos de ritonavir. O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4.</p> <p>Espera-se que a utilização concomitante de REYATAZ (com ou sem ritonavir) e outros corticosteroides inalados/nasais produza os mesmos efeitos.</p> | <p>Não é recomendada a coadministração de REYATAZ/ritonavir e estes glucocorticoides metabolizados pela CYP3A4, a não ser que o benefício potencial do tratamento ultrapasse o risco dos efeitos sistêmicos dos corticosteroides (ver secção 4.4).</p> <p>Uma redução da dose do glucocorticoide deve ser considerada com rigorosa monitorização dos efeitos locais e sistêmicos 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.</p> <p>A utilização concomitante de corticosteroides inalados/nasais e REYATAZ (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.</p> |

| Medicamentos por área terapêutica                                                | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DISFUNÇÃO ERÉTIL</b>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Inibidores PDE5</i>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b>                                         | O sildenafil, o tadalafil e o vardenafil são metabolizados pela CYP3A4. A coadministração com REYATAZ 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 secundários quando se utilizar inibidores PDE5 para a disfunção erétil com REYATAZ (ver secção 4.4).<br>Ver também HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR nesta tabela para informação adicional sobre a coadministração de REYATAZ com sildenafil.                                                                             |
| <b>ANTAGONISTAS DOS RECETORES DA HORMONA LIBERTADORA DE GONADOTROPINA (GnRH)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Elagolix</b>                                                                  | 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 REYATAZ (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 REYATAZ (com ou sem ritonavir) a 6 meses.       |
| <b>INIBIDORES DA CINASE</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Fostamatinib</b>                                                              | O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                | A utilização concomitante de fostamatinib com REYATAZ (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. |
| <b>PRODUTOS À BASE DE PLANTAS</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>                                   | Da utilização concomitante de hipericão com REYATAZ 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 coadministração de REYATAZ com produtos contendo hipericão.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                       | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CONTRACETIVOS HORMONAIS</b>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Etinilestradiol 25 µg + norgestimato</b><br>(atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia) | <p>Etinilestradiol AUC: ↓19% (↓25% ↓13%)<br/>Etinilestradiol C<sub>max</sub>: ↓16% (↓26% ↓5%)<br/>Etinilestradiol C<sub>min</sub>: ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimato AUC: ↑85% (↑67% ↑105%)<br/>Norgestimato C<sub>max</sub>: ↑68% (↑51% ↑88%)<br/>Norgestimato C<sub>min</sub>: ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>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.</p> <p>O aumento na exposição a progestina pode levar a efeitos secundários relacionados (por ex., insulinoresistência, dislipidemia, acne e pequenas perdas de sangue), possivelmente afetando a adesão ao tratamento.</p> | Se um contraceptivo oral for administrado com REYATAZ/ritonavir, recomenda-se que o contraceptivo oral contenha, pelo menos, 30 µg de etinilestradiol e que o doente seja recordado para seguir rigorosamente a posologia deste regime contraceptivo. Não foi estudada a coadministração de REYATAZ/ritonavir com outros contraceptivos hormonais ou com contraceptivos orais contendo outros progestagénios para além do norgestimato, pelo que deve ser evitada. É recomendado um método de contraceção fiável alternativo. |
| <b>Etinilestradiol 35 µg + noretindrona</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia)                                      | <p>Etinilestradiol AUC: ↑48% (↑31% ↑68%)<br/>Etinilestradiol C<sub>max</sub>: ↑15% (↓1% ↑32%)<br/>Etinilestradiol C<sub>min</sub>: ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindrona AUC: ↑110% (↑68% ↑162%)<br/>Noretindrona C<sub>max</sub>: ↑67% (↑42% ↑196%)<br/>Noretindrona C<sub>min</sub>: ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>O aumento na exposição a progestina pode levar a efeitos secundários relacionados (por ex., insulinoresistência, dislipidemia, acne e pequenas perdas de sangue), possivelmente afetando a adesão ao tratamento.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS</b>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Inibidores da redutase da HMG-CoA</i>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Sinvastatina</b><br><b>Lovastatina</b>                                                                               | A sinvastatina e a lovastatina dependem grandemente da CYP3A4 para o seu metabolismo e a coadministração com REYATAZ pode aumentar as suas concentrações.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | É contraindicada a coadministração de sinvastatina ou lovastatina com REYATAZ devido ao risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Atorvastatina</b>                                                                                                    | O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado também com a atorvastatina, a qual é metabolizada pela CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Não é recomendada a coadministração de atorvastatina com REYATAZ. Se a utilização de atorvastatina for considerada estritamente necessária, deve ser administrada a menor dose possível com monitorização clínica cuidadosa (ver secção 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| <b>Medicamentos por área terapêutica</b>                                                                                                     | <b>Interação</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Recomendações relativas a coadministração</b>                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pravastatina<br/>Fluvastatina</b>                                                                                                         | Apesar de não estudado, quando coadministrado 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.                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Outros agentes modificadores dos lípidos</i>                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Lomitapida</b>                                                                                                                            | A lomitapida é altamente dependente do CYP3A4 para o metabolismo e a coadministração de REYATAZ com ritonavir pode resultar em concentrações aumentadas.                                                                                                                                                                                                                                                   | A coadministração de lomitapida e REYATAZ com ritonavir é contraindicada devido a um risco potencial de níveis marcadamente aumentados de transaminases e hepatotoxicidade (ver secção 4.3).                                                                                 |
| <b>AGONISTAS BETA PARA INALAÇÃO</b>                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Salmeterol</b>                                                                                                                            | A coadministração com REYATAZ pode resultar em concentrações aumentadas de salmeterol e num aumento de acontecimentos adversos associados ao salmeterol.<br><br>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.                                                                                                                                                                | Não é recomendada a coadministração de salmeterol com REYATAZ (ver secção 4.4).                                                                                                                                                                                              |
| <b>OPIÁCEOS</b>                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Buprenorfina, uma vez por dia, dose de manutenção estável</b><br>(atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia) | Buprenorfina AUC: ↑67%<br>Buprenorfina C <sub>max</sub> : ↑37%<br>Buprenorfina C <sub>min</sub> : ↑69%<br><br>Norbuprenorfina AUC: ↑105%<br>Norbuprenorfina C <sub>max</sub> : ↑61%<br>Norbuprenorfina C <sub>min</sub> : ↑101%<br><br>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 e UGT1A1.<br>As concentrações de atazanavir (quando administrado com ritonavir) não foram afetadas significativamente. | A coadministração com REYATAZ com ritonavir requer monitorização clínica da sedação e efeitos cognitivos. Pode ser considerada uma redução da dose de buprenorfina.                                                                                                          |
| <b>Metadona, dose de manutenção estável</b><br>(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 coadministrada com REYATAZ.                                                                                            | Não é necessário o acerto da dose se a metadona for coadministrada com REYATAZ.                                                                                                                                                                                              |
| <b>HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR</b>                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Inibidores PDE5</i>                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Sildenafil</b>                                                                                                                            | A coadministração com REYATAZ pode resultar em concentrações aumentadas do inibidor PDE5 e num aumento dos acontecimentos adversos associados ao inibidor PDE5.<br><br>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 REYATAZ, 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). |

| Medicamentos por área terapêutica    | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SEDATIVOS</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Benzodiazepinas</i>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Midazolam</b><br><b>Triazolam</b> | Midazolam e triazolam são extensamente metabolizados pela CYP3A4. A coadministração com REYATAZ pode levar a um grande aumento na concentração destas benzodiazepinas. Não foram realizados estudos de interação para a coadministração de REYATAZ 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 coadministração de REYATAZ com triazolam ou midazolam oral (ver secção 4.3), e recomenda-se precaução na coadministração de REYATAZ e midazolam parentérico. A coadministração de REYATAZ 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 coadministração com tenofovir, inibidores da bomba de protões e buprenorfina e é contraindicada com carbamazepina, fenitoína e fenobarbital.
- que não é recomendada a coadministração 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, dabigatran ou rivaroxabano e REYATAZ sem ritonavir pode afetar as concentrações de apixabano, dabigatran ou rivaroxabano
  - a coadministração de voriconazol e REYATAZ sem ritonavir pode afetar as concentrações de atazanavir
  - a coadministração de fluticasona e REYATAZ sem ritonavir pode aumentar as concentrações de fluticasona relativamente à fluticasona administrada em monoterapia
  - se um contraceptivo oral for administrado com REYATAZ sem ritonavir, é recomendado que o contraceptivo 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 elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 2000 gravidezes expostas) não indicou aumento na toxicidade de atazanavir relacionada com malformações. Os estudos em animais também não indicaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A utilização de REYATAZ pode ser considerada na gravidez, se necessário.

No ensaio clínico AI424-182 REYATAZ/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 REYATAZ/ritonavir 300/100 mg e 13 de 21 (62%)

mulheres a receber REYATAZ/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 REYATAZ) 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 REYATAZ/ritonavir 300/100 mg e quatro dos 20 lactentes (20%) nascidos de mulheres tratadas com REYATAZ/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 REYATAZ 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 REYATAZ (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

REYATAZ foi avaliado quanto à segurança numa terapêutica combinada com outros medicamentos antirretrovirais, em ensaios clínicos controlados em 1.806 doentes adultos, que receberam REYATAZ 400 mg uma vez por dia (1.151 doentes, duração mediana de 52 semanas e 152 semanas de duração máxima) ou REYATAZ 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 REYATAZ 400 mg uma vez por dia e os doentes que receberam REYATAZ 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 REYATAZ/ritonavir.

Entre os doentes que receberam REYATAZ 400 mg uma vez por dia ou REYATAZ 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 REYATAZ e um ou mais NRTIs foram: náuseas (20%), diarreia (10%) e icterícia (13%). Entre os doentes a receber 300 mg de REYATAZ 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 prospectivo, mostrou a associação entre o aumento da incidência da doença renal crônica e a exposição cumulativa ao regime contendo atazanavir/ritonavir em doentes infectados 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 tabular de reações adversas

A avaliação das reações adversas para REYATAZ 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 ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) ou muito raras ( $< 1/10.000$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

<sup>a</sup> 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 REYATAZ em ensaios clínicos aleatorizados e controlados e outros disponíveis (n = 2321).

<sup>b</sup> 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 REYATAZ.

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

#### *Alterações laboratoriais*

As alterações laboratoriais mais frequentemente notificadas em doentes a receber regimes contendo REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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  $\geq 2\%$  dos doentes a receber regimes contendo REYATAZ 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 REYATAZ tiveram elevações concomitantes de Grau 3-4 das ALT/AST e de Grau 3-4 da bilirrubina total.

### População pediátrica

No estudo clínico AI424-020, a duração média do tratamento com REYATAZ 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 I grau (23%) e de II grau (1%). A alteração laboratorial mais frequentemente notificada em doentes pediátricos a receber REYATAZ foi a elevação da bilirrubina total ( $\geq 2,6$  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 REYATAZ 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 REYATAZ pó oral foram a elevação da bilirrubina total ( $\geq 2,6$  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.

#### Outra população especial

##### *Doentes coinfectados com vírus da hepatite B e/ou hepatite C*

Entre os 1.151 doentes que receberam 400 mg de atazanavir uma vez por dia, 177 doentes estavam coinfectados 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 coinfectados com hepatite B ou C crónica. Os doentes coinfectados 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 coinfectados foi comparável entre REYATAZ 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 REYATAZ no ser humano é limitada. Doses únicas até 1.200 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 REYATAZ 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 REYATAZ. 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 maduros e a infeção de outras células.

*Atividade antiviral in vitro:* atazanavir exibe atividade anti-VIH1 (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.

### **Quadro 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) <sup>a</sup> |
|------------|-----------------------------------------------|
| > 20%      | nenhuma                                       |
| 10-20%     | nenhuma                                       |

<sup>a</sup> Número de doentes com pares de genótipo classificados como falências virológicas (ARN VIH  $\geq$  400 cópias/ml).

A substituição M184I/V surgiu em 5/26 doentes com falência virológica tratados com REYATAZ/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.

### **Quadro 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) <sup>a,b</sup>       |
|------------|-------------------------------------------------------|
| > 20%      | M36, M46, I54, A71, V82                               |
| 10-20%     | L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90 |

<sup>a</sup> Número de doentes com pares de genótipo classificados como falências virológicas (ARN VIH  $\geq$  400 cópias/ml).

<sup>b</sup> Dez doentes tinham resistência fenotípica no basal a atazanavir + ritonavir (alteração  $> 5,2$  na razão entre a  $CI_{50}$  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 Quadro 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 REYATAZ/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 fumarato/emtricitabina (300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia). O braço de REYATAZ/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 (Quadro 5).

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

**Quadro 5: Resultados de eficácia no Estudo 138<sup>a</sup>**

| Parâmetro                                                                          | REYATAZ/ritonavir <sup>b</sup><br>(300 mg/100 mg uma vez dia)<br>n = 440 |                 | Lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg<br>duas vezes dia)<br>n = 443 |                 |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                                    | Semana 48                                                                | Semana 96       | Semana 48                                                                     | Semana 96       |
| ARN VIH < 50 cópias/ml, %                                                          |                                                                          |                 |                                                                               |                 |
| Todos os doentes <sup>d</sup>                                                      | 78                                                                       | 74              | 76                                                                            | 68              |
| Diferença estimada<br>[IC de 95%] <sup>d</sup>                                     | Semana 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%]<br>Semana 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]           |                 |                                                                               |                 |
| Análise por protocolo <sup>e</sup>                                                 | 86 (n = 392 <sup>f</sup> )                                               | 91 (n = 352)    | 89 (n = 372)                                                                  | 89 (n = 331)    |
| Diferença estimada <sup>e</sup><br>[IC de 95%]                                     | Semana 48: -3% [-7,6%, 1,5%]<br>Semana 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]            |                 |                                                                               |                 |
| ARN VIH < 50 cópias/ml, % por característica no basal <sup>d</sup>                 |                                                                          |                 |                                                                               |                 |
| ARN VIH<br>< 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<br>< 50 células/mm <sup>3</sup>                                       | 78 (n = 58)                                                              | 78 (n = 58)     | 63 (n = 48)                                                                   | 58 (n = 48)     |
| 50 a < 100 células/mm <sup>3</sup>                                                 | 76 (n = 45)                                                              | 71 (n = 45)     | 69 (n = 29)                                                                   | 69 (n = 29)     |
| 100 a < 200<br>células/mm <sup>3</sup>                                             | 75 (n = 106)                                                             | 71 (n = 106)    | 78 (n = 134)                                                                  | 70 (n = 134)    |
| ≥ 200 células/mm <sup>3</sup>                                                      | 80 (n = 222)                                                             | 76 (n = 222)    | 80 (n = 228)                                                                  | 69 (n = 228)    |
| Alteração média de ARN VIH no basal, log <sub>10</sub> 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 <sup>3</sup>                           |                                                                          |                 |                                                                               |                 |
| Todos os doentes                                                                   | 203 (n = 370)                                                            | 268 (n = 336)   | 219 (n = 363)                                                                 | 290 (n = 317)   |
| Alteração média de CD4 no basal, células/mm <sup>3</sup> por característica basais |                                                                          |                 |                                                                               |                 |
| ARN VIH<br>< 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)   |

<sup>a</sup> A contagem média de células CD4 no basal foi 214 células/mm<sup>3</sup> (intervalo 2 a 810 células/mm<sup>3</sup>) e o ARN VIH-1 plasmático médio no basal foi 4,94 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo 2,6 a 5,88 log<sub>10</sub> cópias/ml).

<sup>b</sup> REYATAZ/RTV com tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fixa 300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia).

<sup>c</sup> Lopinavir/RTV com tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fixa 300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia).

<sup>d</sup> Análise de intenção para tratar, com valores em falta considerados como falências.

<sup>e</sup> Análise por protocolo: Excluindo os doentes que não completaram e os doentes com desvios grandes ao protocolo.

<sup>f</sup> 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 REYATAZ 300 mg + ritonavir 100 mg uma vez por dia e dois NRTI, REYATAZ 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 REYATAZ + 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 REYATAZ não potenciado e dois NRTI em comparação com 75% com REYATAZ + ritonavir e dois NRTI.

Onze doentes (13%) no grupo de REYATAZ não potenciado e 6 (7%) no grupo de REYATAZ + ritonavir tiveram recidiva virológica. Quatro doentes no grupo de REYATAZ não potenciado e 2 no grupo de REYATAZ + 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 transcriptase reversa, que confere resistência à lamivudina e emtricitabina, foi detetada em 2 doentes no grupo REYATAZ não potenciado e 1 doente no grupo REYATAZ + ritonavir.

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

#### *Em doentes adultos com terapêutica antirretroviral prévia*

O Estudo 045 é um ensaio multicêntrico, aleatorizado, que compara REYATAZ/ritonavir (300/100 mg uma vez por dia) e REYATAZ/saquinavir (400/1200 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 fumarato (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 REYATAZ + 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 (Quadro 6).

**Quadro 6: Resultados de eficácia na semana 48<sup>a</sup> e na semana 96 (Estudo 045)**

| Parâmetro                                                                                                                | ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/ 100 mg<br>uma vez por dia)<br>n = 120 |                | LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/ 100 mg<br>duas vezes por dia)<br>n = 123 |                | Diferença média no tempo<br>ATV/RTV-LPV/RTV<br>[IC <sup>d</sup> de 97,5%] |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                          | Semana 48                                                           | Semana 96      | Semana 48                                                              | Semana 96      | Semana 48                                                                 | Semana 96          |
| <b>Alteração média de ARN VIH no basal, log<sub>10</sub> cópias/ml</b>                                                   |                                                                     |                |                                                                        |                |                                                                           |                    |
| Todos os doentes                                                                                                         | -1,93 (n = 90 <sup>e</sup> )                                        | -2,29 (n = 64) | -1,87 (n = 99)                                                         | -2,08 (n = 65) | 0,13 [-0,12; 0,39]                                                        | 0,14 [-0,13; 0,41] |
| <b>ARN VIH &lt; 50 cópias/ml, %<sup>f</sup> (respondedor/avaliável)</b>                                                  |                                                                     |                |                                                                        |                |                                                                           |                    |
| Todos os doentes                                                                                                         | 36 (43/120)                                                         | 32 (38/120)    | 42 (52/123)                                                            | 35 (41/118)    | NA                                                                        | NA                 |
| <b>ARN VIH &lt; 50 cópias/ml por substituições aos IP selecionadas no basal,<sup>f,g</sup> % (respondedor/avaliável)</b> |                                                                     |                |                                                                        |                |                                                                           |                    |
| 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                 |

| Parâmetro                                                      | ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/ 100 mg<br>uma vez por dia)<br>n = 120 |              | LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/ 100 mg<br>duas vezes por dia)<br>n = 123 |              | Diferença média no tempo<br>ATV/RTV-LPV/RTV<br>[IC <sup>d</sup> de 97,5%] |           |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
|                                                                | Semana 48                                                           | Semana 96    | Semana 48                                                              | Semana 96    | Semana 48                                                                 | Semana 96 |
| <b>Alteração média de CD4 no basal, células/mm<sup>3</sup></b> |                                                                     |              |                                                                        |              |                                                                           |           |
| Todos os doentes                                               | 110 (n = 83)                                                        | 122 (n = 60) | 121 (n = 94)                                                           | 154 (n = 60) | NA                                                                        | NA        |

<sup>a</sup> A contagem média de células CD4 no basal foi 337 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 14 a 1543 células/mm<sup>3</sup>) e o ARN VIH-1 plasmático médio no basal foi 4,4 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 2,6 a 5,88 log<sub>10</sub> cópias/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV com tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fixa 300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia).

<sup>c</sup> LPV/RTV com tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fixa 300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia).

<sup>d</sup> Intervalo de confiança.

<sup>e</sup> Número de doentes avaliáveis.

<sup>f</sup> 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.

<sup>g</sup> 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 REYATAZ + 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 REYATAZ/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 REYATAZ + 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 REYATAZ/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.

REYATAZ/saquinavir mostrou ser inferior a lopinavir/ritonavir.

### População pediátrica

A avaliação da farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ cápsulas sem ritonavir estão apresentados no Quadro 7. Para os doentes pediátricos sem terapêutica prévia, a contagem média de células CD4 no basal foi 344 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 2 a 800 células/mm<sup>3</sup>) e a média plasmática de ARN VIH-1 no basal foi 4,67 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 3,70 a 5,00 log<sub>10</sub> cópias/ml). Para os doentes pediátricos com terapêutica prévia, a contagem média de células CD4 no basal foi 522 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 100 a 1157 células/mm<sup>3</sup>) e a média plasmática de ARN VIH-1 no basal foi 4,09 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 3,28 a 5,00 log<sub>10</sub> cópias/ml).

**Quadro 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 REYATAZ cápsulas/ritonavir (300 mg/100 mg uma vez por dia) n = 16 | Com terapêutica prévia REYATAZ cápsulas/ritonavir (300 mg/100 mg uma vez por dia) n = 25 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ARN VIH &lt; 50 cópias/ml, %<sup>a</sup></b>                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                          |
| Todos os doentes                                                                                                                   | 81 (13/16)                                                                                          | 24 (6/25)                                                                                |
| <b>ARN VIH &lt; 400 cópias/ml, %<sup>a</sup></b>                                                                                   |                                                                                                     |                                                                                          |
| Todos os doentes                                                                                                                   | 88 (14/16)                                                                                          | 32 (8/25)                                                                                |
| <b>Alteração média de CD4 no basal, células/mm<sup>3</sup></b>                                                                     |                                                                                                     |                                                                                          |
| Todos os doentes                                                                                                                   | 293 (n = 14 <sup>b</sup> )                                                                          | 229 (n = 14 <sup>b</sup> )                                                               |
| <b>ARN VIH &lt; 50 cópias/ml por substituições aos IP selecionadas no basal,<sup>c</sup> % (respondedor/avaliável<sup>d</sup>)</b> |                                                                                                     |                                                                                          |
| 0-2                                                                                                                                | NA                                                                                                  | 27 (4/15)                                                                                |
| 3                                                                                                                                  | NA                                                                                                  | -                                                                                        |
| ≥ 4                                                                                                                                | NA                                                                                                  | 0 (0/3)                                                                                  |

<sup>a</sup> Análise de intenção para tratar, com valores em falta considerados como falências.

<sup>b</sup> Número de doentes avaliáveis.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> 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 REYATAZ 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 44 185 ng•h/ml (51%), respetivamente.

Em doentes infetados com VIH (n = 13), múltiplas doses de 400 mg de REYATAZ (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 14 874 ng•h/ml (91), respetivamente.

**Efeito dos alimentos:** a coadministração de REYATAZ com ritonavir com alimentos otimiza a biodisponibilidade de atazanavir. A coadministração de uma dose única de 300 mg de REYATAZ 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 coadministração 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 REYATAZ 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, REYATAZ deve ser tomado com alimentos.

**Distribuição:** atazanavir ligou-se em cerca de 86% às proteínas séricas humanas num intervalo de concentrações de 100 a 10 000 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 cefalorraquidiano e no sêmen.

**Biotransformação:** 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 secundários de atazanavir no plasma. Nenhum metabolito demonstrou atividade antiviral *in vitro*.

**Eliminação:** após uma dose única de 400 mg de  $^{14}\text{C}$ -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 REYATAZ com ritonavir em doentes com insuficiência renal. REYATAZ (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. REYATAZ (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  $\text{AUC}_{(0-\infty)}$  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 REYATAZ cápsulas com ritonavir estão apresentados no Quadro 8.

**Quadro 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<br>(n = 9)                | 3º trimestre<br>(n = 20) | Pós-parto <sup>a</sup><br>(n = 36) |
| C <sub>max</sub> ng/ml<br>Média geométrica (CV%)              | 3729,09<br>(39)                        | 3291,46<br>(48)          | 5649,10<br>(31)                    |
| AUC ng•h/ml<br>Média geométrica (CV%)                         | 34399,1<br>(37)                        | 34251,5<br>(43)          | 60532,7<br>(33)                    |
| C <sub>min</sub> ng/ml <sup>b</sup><br>Média geométrica (CV%) | 663,78<br>(36)                         | 668,48<br>(50)           | 1420,64<br>(47)                    |

<sup>a</sup> As concentrações de pico e as AUC de atazanavir foram cerca de 26-40% superiores no período pós-parto (4-12 semanas) do que as 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.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> 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<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> em humanos. Concentrações semelhantes de atazanavir, no estudo com fibras de Purkinje de coelho, aumentaram em 13% a duração do potencial de ação (APD<sub>90</sub>). 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**

#### REYATAZ 200 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula: Crospovidona, Lactose mono-hidratada, Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula: Gelatina, Indigotina (E132), Dióxido de titânio (E171)

Tinta branca contendo: Goma laca, Dióxido de titânio (E171), Hidróxido de amónio, Propilenoglicol, Simeticone

#### REYATAZ 300 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula: Crospovidona, Lactose mono-hidratada, Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula: Gelatina, Óxido de ferro, vermelho, Óxido de ferro, negro, Óxido de ferro, amarelo, Indigotina (E132), Dióxido de titânio (E171)

Tinta branca contendo: Goma laca, Dióxido de titânio (E171), Hidróxido de amónio, Propilenoglicol, Simeticone

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25 °C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

### REYATAZ 200 mg cápsulas

Cada embalagem contém um frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) ou três frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 60 cápsulas.

Cada embalagem contém 60 x 1 cápsulas; 10 placas de 6 x 1 cápsulas em blisters de dose unitária de Alu/Alu perfurados.

### REYATAZ 300 mg cápsulas

Cada embalagem contém um frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) ou três frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 30 cápsulas.

Cada embalagem contém 30 x 1 cápsulas; 5 placas de 6 x 1 cápsulas em blisters de dose unitária de Alu/Alu perfurados.

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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanda

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

EU/1/03/267/005-006; 008-011

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

Data da primeira autorização: 02 março 2004  
Data da última renovação: 06 fevereiro 2009

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

REYATAZ 50 mg pó oral

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta de 1,5 g de pó oral contém 50 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato).

Excipientes com efeito conhecido: 63 mg de aspartame; 1305,15 mg de sacarose por saqueta (1,5 g de pó oral).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó oral.

Pó esbranquiçado a amarelo pálido.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

REYATAZ pó oral, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, está indicado para o tratamento de doentes pediátricos com pelo menos 3 meses de idade e com pelo menos 5 kg, 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 ( $\geq 4$  mutações a inibidores da protease). A escolha de REYATAZ 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

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

As doses de atazanavir pó oral e ritonavir para doentes pediátricos são baseadas no peso corporal como se mostra no Quadro 1. REYATAZ pó oral deve ser administrado com ritonavir e tem que ser administrado com alimentos.

**Quadro 1: Dose de REYATAZ pó oral com ritonavir para doentes pediátricos<sup>a</sup> (com pelo menos 3 meses de idade e com pelo menos 5 kg de peso)**

| Peso corporal (kg)          | Dose de REYATAZ uma vez por dia   | Dose de ritonavir uma vez por dia |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| pelo menos 5 a menos de 15  | 200 mg (4 saquetas <sup>b</sup> ) | 80 mg <sup>c</sup>                |
| pelo menos 15 a menos de 35 | 250 mg (5 saquetas <sup>b</sup> ) | 80 mg <sup>c</sup>                |
| pelo menos 35               | 300 mg (6 saquetas <sup>b</sup> ) | 100 mg <sup>d</sup>               |

<sup>a</sup> As mesmas recomendações relativas ao horário e às doses máximas dos inibidores das bombas de prótons concomitantes e dos antagonistas dos recetores-H<sub>2</sub> em adultos, são também aplicáveis a doentes pediátricos (ver secção 4.5).

<sup>b</sup> Cada saqueta contém 50 mg de atazanavir.

<sup>c</sup> Ritonavir solução oral.

<sup>d</sup> Ritonavir solução oral, ou cápsula/comprimido.

REYATAZ cápsulas está disponível para doentes pediátricos com pelo menos 6 anos de idade, que pesam pelo menos 15 kg, e que são capazes de engolir cápsulas (ver Resumo das Características do Medicamento de REYATAZ cápsulas). A troca de REYATAZ pó oral para REYATAZ cápsulas é encorajada assim que sejam capazes de engolir cápsulas de forma contínua.

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

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

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

#### *Compromisso hepático*

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

#### *Gravidez e pós-parto*

Durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez:

REYATAZ 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 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<sub>2</sub>).

- Se for necessário tenofovir disoproxil ou um antagonista dos recetores H<sub>2</sub>, pode ser considerado um aumento da dose para REYATAZ 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 REYATAZ com ritonavir nas doentes grávidas que estejam a receber tenofovir disoproxil e um antagonista dos recetores H<sub>2</sub>.

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 pelo menos 3 meses de idade)*

REYATAZ não foi estudado em crianças com menos de 3 meses de idade e não é recomendado devido ao potencial risco de kernicterus.

## Modo de administração

Para utilização oral.

REYATAZ pó oral deve ser administrado com alimentos (por exemplo, polpa de maçã ou iogurte) ou bebidas (por exemplo, leite, formulações para crianças ou água), por crianças que consigam beber por um copo. Para as crianças mais pequenas (com menos de 6 meses) que ainda não conseguem comer alimentos sólidos ou beber por um copo, REYATAZ pó oral deve ser misturado com a formulação para crianças e administrada utilizando-se uma seringa, que pode solicitar ao seu farmacêutico. A administração de REYATAZ e da formulação para crianças utilizando-se um frasco próprio para crianças não é recomendada dado que a dose pode não ser totalmente administrada.

Para detalhes em relação à preparação e à administração de REYATAZ pó oral e Instruções de utilização, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

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

Doentes com insuficiência hepática moderada a grave (ver secções 4.2 e 4.4).

A coadministração 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 coadministração do sildenafil no tratamento da disfunção erétil ver a 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, alfuzosina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimizida, quinidina, lurasidona, 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 coadministração de REYATAZ 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 coadministrado 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 medicamentosas abaixo).

## Doentes com condições clínicas coexistentes

### *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 REYATAZ não foram estabelecidas em doentes com afeções hepáticas significativas subjacentes. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica antirretroviral combinada estão em 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 ativa crónica, 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, REYATAZ 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 REYATAZ. Deverá ter-se precaução com medicamentos que se sabe que induzem prolongamentos no intervalo PR. Em doentes com problemas pré-existent de condução (bloqueio auriculoventricular ou de ramo, de segundo grau ou superior), REYATAZ 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 REYATAZ em associação com medicamentos que tenham potencial para aumentar o intervalo QT e/ou em doentes com fatores de risco pré-existent (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 REYATAZ com ritonavir mostrou induzir dislipidemia numa menor extensão do que lopinavir com ritonavir em doentes sem terapêutica prévia (Estudo 138) ou doentes previamente tratados (Estudo 045) (ver secção 5.1).

### Hiperbilirrubinemia

Em doentes medicados com REYATAZ ocorreram elevações reversíveis da bilirrubina indireta (não conjugada) relacionadas com a inibição da UDP-glucuronosil transferase (UGT) (ver secção 4.8). As elevações da transaminase hepática que ocorrem com a bilirrubina elevada em doentes medicados com REYATAZ devem ser avaliadas quanto a etiologias alternativas. Pode ser considerada uma terapêutica antirretroviral alternativa ao REYATAZ 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 REYATAZ e indinavir não foram estudadas e não é recomendada a coadministração destes medicamentos (ver secção 4.5).

### Litíase biliar

Foi notificada litíase biliar em doentes medicados com REYATAZ (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 REYATAZ (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 cutâneas maculopapulares ligeiras a moderadas que ocorrem nas primeiras 3 semanas após o início da terapia com REYATAZ.

Em doentes a receber REYATAZ foram notificados síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupções cutâneas tóxicas e síndrome de erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas e cuidadosamente monitorizados quanto a reações cutâneas. REYATAZ 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. REYATAZ não poderá ser retomado se o doente desenvolveu síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome de erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos associados com a utilização de REYATAZ.

#### Interações com outros medicamentos

A combinação de REYATAZ com atorvastatina não é recomendada (ver secção 4.5).

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

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

Inibidores da PDE5 utilizados para o tratamento da disfunção erétil: deve-se ter precaução especial quando se prescrever inibidores da PDE5 (sildenafil, tadalafil ou vardenafil) no tratamento da disfunção erétil em doentes a receber REYATAZ com dose baixa concomitante de ritonavir. Espera-se que a coadministração de REYATAZ com estes medicamentos aumente substancialmente as suas concentrações e pode resultar em reações adversas associadas à PDE5 tais como hipotensão, alterações visuais e priapismo (ver secção 4.5).

A coadministração de voriconazol e REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ/ritonavir pode resultar no aumento de acontecimentos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol. A coadministração de salmeterol e REYATAZ 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 coadministração de REYATAZ com inibidores da bomba de prótons (ver secção 4.5). Se a associação de REYATAZ com um inibidor da bomba de prótons for considerada indispensável, é recomendada monitorização clínica cuidadosa juntamente com um aumento na dose de REYATAZ para 400 mg com 100 mg de ritonavir; não devem ser excedidas doses de inibidores da bomba de prótons comparáveis a 20 mg de omeprazol.

Não foi estudada a coadministração de REYATAZ com outros contraceptivos hormonais ou com contraceptivos orais contendo outros progestagénios para além do norgestimato ou noretindrona, pelo que deve ser evitada (ver secção 4.5).

### População pediátrica

#### *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-existent de condução (bloqueio auriculoventricular ou de ramo, de segundo grau ou superior), REYATAZ 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.

### Excipientes

#### *Fenilcetonúria.*

REYATAZ pó oral contém aspartame como edulcorante. Aspartame fornece uma fonte de fenilalanina e, portanto, pode não ser adequado para pessoas com fenilcetonúria.

#### *População diabética*

REYATAZ pó oral contém 1305,15 mg de sacarose por saqueta. Para a dose pediátrica recomendada, REYATAZ pó oral contém 3915,45 mg de sacarose por 150 mg de atazanavir, 5220,60 mg de sacarose por 200 mg de atazanavir, 6525,75 mg de sacarose por 250 mg de atazanavir, e 7830,90 mg de sacarose por 300 mg de atazanavir. Isto deve ser tido em consideração em doentes com diabetes mellitus. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose, ou insuficiência da sucrase-isomaltase, não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Quando REYATAZ 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 REYATAZ e ritonavir.

Atazanavir é metabolizado no fígado pela CYP3A4. Inibe a CYP3A4. Consequentemente, REYATAZ com ritonavir 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 coadministração de REYATAZ 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 coadministração de REYATAZ 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/ritonavir e inibidores da protease, outros agentes antirretrovirais que não os inibidores da protease, e outros medicamentos, estão apresentadas no quadro abaixo (aumento está indicado como “↑”, diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”). Se disponível, os intervalos de confiança de 90% (IC) apresentam-se entre parêntesis. Os estudos apresentados no Quadro 2 foram realizados em indivíduos saudáveis, a não ser que outra informação seja dada. De realçar, muitos estudos foram realizados com atazanavir não potenciado, o qual não é o regime aprovado de atazanavir.

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

**Quadro 2: Interações entre REYATAZ e outros medicamentos**

| Medicamentos por área terapêutica                                                                 | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AGENTES ANTI-VHC</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Grazoprevir 200 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia) | <p>Atazanavir AUC: ↑43% (↑30% ↑57%)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑12% (↑1% ↑24%)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑23% (↑13% ↑34%)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%)<br/> Grazoprevir C<sub>max</sub>: ↑524% (↑342% ↑781%)<br/> Grazoprevir C<sub>min</sub>: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>As concentrações de grazoprevir aumentaram bastante quando co-administradas com atazanavir/ritonavir.</p> | A coadministração de REYATAZ 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). |
| <b>Elbasvir 50 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia)     | <p>Atazanavir AUC: ↑7% (↓2% ↑17%)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑2% (↓4% ↑8%)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%)<br/> Elbasvir C<sub>max</sub>: ↑315% (↑246% ↑397%)<br/> Elbasvir C<sub>min</sub>: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>As concentrações de elbasvir aumentaram quando co-administradas com atazanavir/ritonavir.</p>                              |                                                                                                                                                                                                                                        |

| <b>Medicamentos por área terapêutica</b>                                                                                            | <b>Interação</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Recomendações relativas a coadministração</b>                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg dose única*</b><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia) | Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%)<br>Sofosbuvir C <sub>max</sub> : ↑29% (↑9% ↑52%)<br><br>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%)<br>Velpatasvir C <sub>max</sub> : ↑29% (↑7% ↑56%)<br><br>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%)<br>Voxilaprevir C <sub>max</sub> : ↑342% (↑265% ↑435%)<br><br>*Falta de limites de interação farmacocinética 70-143%<br><br>Não foi estudado o efeito da exposição a atazanavir e ritonavir.<br>Esperado:<br>↔ Atazanavir<br>↔ Ritonavir<br><br>O mecanismo de interação entre REYATAZ/ritonavir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir é a inibição de OATP1B, gp-P e CYP3A. | Espera-se que a coadministração de REYATAZ com medicamentos que contenham voxilaprevir aumente a concentração de voxilaprevir. Não é recomendada a coadministração de REYATAZ com regimes que contenham voxilaprevir.                                   |
| <b>Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia*)              | Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%)<br>Glecaprevir C <sub>max</sub> : ↑306% (↑215% ↑423%)<br>Glecaprevir C <sub>min</sub> : ↑1330% (↑885% ↑1970%)<br><br>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%)<br>Pibrentasvir C <sub>max</sub> : ↑29% (↑15% ↑45%)<br>Pibrentasvir C <sub>min</sub> : ↑129% (↑95% ↑168%)<br><br>*Foi notificado o efeito de atazanavir e ritonavir na primeira dose de glecaprevir e pibrentasvir.                                                                                                                                                                                        | A coadministração de REYATAZ 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) |
| <b>ANTIPLAQUETÁRIOS</b>                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Ticagrelor</b>                                                                                                                   | O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | A coadministração de REYATAZ com ticagrelor não é recomendada devido a um potencial aumento da atividade antiplaquetária de ticagrelor.                                                                                                                 |
| <b>Clopidogrel</b>                                                                                                                  | 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.                                                                                                                         |
| <b>Prasugrel</b>                                                                                                                    | O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Não é necessário ajuste da dose quando prasugrel é coadministrado com REYATAZ (com ou sem ritonavir).                                                                                                                                                   |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                                                                                                                                                          | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIRRETROVIRAIS</b>                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Inibidores da protease:</i> Não foi estudada a coadministração de REYATAZ/ritonavir e outros inibidores da protease mas é expectável que aumente a exposição a outros inibidores da protease. Consequentemente, esta coadministração não é recomendada. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Ritonavir 100 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 300 mg uma vez por dia)<br><br>Estudos realizados em doentes infetados pelo VIH                                                                                                                     | Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑120% (↑56% ↑211%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑713% (↑359% ↑1339%)*<br><br>*Numa análise combinada, atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg (n = 33) foi comparado a atazanavir 400 mg sem ritonavir (n = 28).<br><br>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.                                                                                                                                                                |
| <b>Indinavir</b>                                                                                                                                                                                                                                           | Indinavir está associado com hiperbilirrubinemia indireta não conjugada devido à inibição da UGT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Não é recomendada a coadministração de REYATAZ/ritonavir e indinavir (ver secção 4.4).                                                                                                                                                                        |
| <i>Análogos nucleosídeo/nucleotídeo inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)</i>                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Lamivudina 150 mg duas vezes por dia + zidovudina 300 mg duas vezes por dia</b><br>(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 REYATAZ altere significativamente a exposição dos fármacos coadministrados. |
| <b>Abacavir</b>                                                                                                                                                                                                                                            | Não se espera que a coadministração de abacavir e REYATAZ altere significativamente a exposição do abacavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Didanosina (comprimidos tamponados) 200 mg/estavudina 40 mg, ambos dose única</b><br>(atazanavir 400 mg dose única)                                                                                                                                     | Atazanavir, administração simultânea com ddI+d4T (sem alimentos)<br>Atazanavir AUC: ↓87% (↓92% ↓79%)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓89% (↓94% ↓82%)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓84% (↓90% ↓73%)<br><br>Atazanavir, administrado 1 hora após ddI+d4T (sem alimentos)<br>Atazanavir AUC: ↔3% (↓36% ↑67%)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑12% (↓33% ↑18%)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↔3% (↓39% ↑73%)<br><br>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.<br><br>Não foram observados efeitos significativos nas concentrações de didanosina e estavudina. | A didanosina deve ser administrada sem alimentos 2 horas depois de REYATAZ tomado com alimentos. Não é expectável que a coadministração de estavudina com REYATAZ altere significativamente a exposição à estavudina.                                         |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                                                                                                                                                                                                     | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Didanosina (cápsulas revestimento entérico) 400 mg dose única</b><br/>(atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p>                                                                                                                                              | <p>Didanosina (com alimentos)<br/>Didanosina AUC: ↓34% (↓41% ↓27%)<br/>Didanosina C<sub>max</sub>: ↓38% (↓48% ↓26%)<br/>Didanosina C<sub>min</sub>: ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia</b><br/>(atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p> <p>300 mg de tenofovir disoproxil fumarato é equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil.</p> <p>Estudos realizados em doentes infetados com VIH</p> | <p>Atazanavir AUC: ↓22% (↓35% ↓6%)*<br/>Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓16% (↓30% ↔0%)*<br/>Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>*Numa análise combinada de vários estudos clínicos, atazanavir/ritonavir 300/100 mg coadministrado com tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (n = 39) foi comparado a atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n = 33).</p> <p>A eficácia de REYATAZ /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.</p> | <p>Quando coadministrado com tenofovir disoproxil fumarato, é recomendado que REYATAZ 300 mg seja administrado com ritonavir 100 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (todos em administração única com alimentos).</p> |
| <p><b>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia</b><br/>(atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p> <p>300 mg de tenofovir disoproxil fumarato é equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil.</p>                                                        | <p>Tenofovir disoproxil fumarato AUC: ↑37% (↑30% ↑45%)<br/>Tenofovir disoproxil fumarato C<sub>max</sub>: ↑34% (↑20% ↑51%)<br/>Tenofovir disoproxil fumarato C<sub>min</sub>: ↑29% (↑21% ↑36%)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para as reações adversas associadas a tenofovir disoproxil fumarato, incluindo alterações renais.</p>                                                                   |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                                                                             | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Recomendações relativas a coadministração                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Análogos não nucleosídeo inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)</i>                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                               |
| <b>Efavirenz 600 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)                                                           | Atazanavir (pm): todos administrados com alimentos<br>Atazanavir AUC: ↔0% (↓9% ↑10%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑17% (↑8% ↑27%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓42% (↓51% ↓31%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Não é recomendada a coadministração de efavirenz e REYATAZ (ver secção 4.4).  |
| <b>Efavirenz 600 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 200 mg uma vez por dia)                                                           | Atazanavir (pm): todos administrados com alimentos<br>Atazanavir AUC: ↔6% (↓10% ↑26%)*/**<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔9% (↓5% ↑26%)*/**<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↔12% (↓16% ↑49%)*/**<br>*Quando comparado ao REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia à noite sem efavirenz. Esta diminuição na C <sub>min</sub> de atazanavir pode afetar negativamente a eficácia de atazanavir. O mecanismo da interação efavirenz/atazanavir é a indução CYP3A4.<br>**Baseado na comparação histórica.                         |                                                                               |
| <b>Nevirapina 200 mg duas vezes por dia</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)<br><br>Estudo realizado em doentes infetados com VIH. | Nevirapina AUC: ↑26% (↑17% ↑36%)<br>Nevirapina C <sub>max</sub> : ↑21% (↑11% ↑32%)<br>Nevirapina C <sub>min</sub> : ↑35% (↑25% ↑47%)<br><br>Atazanavir AUC: ↓19% (↓35% ↑2%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔2% (↓15% ↑24%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓59% (↓73% ↓40%)*<br><br>*Quando comparado ao REYATAZ 300 mg e ritonavir 100 mg sem nevirapina. Esta diminuição na C <sub>min</sub> de atazanavir pode afetar negativamente a eficácia de atazanavir. O mecanismo da interação nevirapina/atazanavir é a indução CYP3A4. | Não é recomendada a coadministração de nevirapina e REYATAZ (ver secção 4.4). |
| <i>Inibidores da integrase</i>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                               |
| <b>Raltegravir 400 mg duas vezes por dia</b><br>(atazanavir/ritonavir)                                                                                                        | Raltegravir AUC: ↑41%<br>Raltegravir C <sub>max</sub> : ↑24%<br>Raltegravir C <sub>12hr</sub> : ↑77%<br><br>O mecanismo de interação é a inibição da UGT1A1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Não é necessário ajuste posológico para o raltegravir.                        |

| Medicamentos por área terapêutica                                                       | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIBIÓTICOS</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |
| <b>Clarithromicina 500 mg duas vezes por dia</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia) | <p>Clarithromicina AUC: ↑94% (↑75% ↑116%)<br/> Clarithromicina C<sub>max</sub>: ↑50% (↑32% ↑71%)<br/> Clarithromicina C<sub>min</sub>: ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH claritromicina<br/> 14-OH claritromicina AUC: ↓70% (↓74% ↓66%)<br/> 14-OH claritromicina C<sub>max</sub>: ↓72% (↓76% ↓67%)<br/> 14-OH claritromicina C<sub>min</sub>: ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC: ↑28% (↑16% ↑43%)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↔6% (↓7% ↑20%)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Uma redução da dose de claritromicina pode produzir concentrações subterapêuticas de 14-OH claritromicina.</p> <p>O mecanismo da interação claritromicina/atazanavir é a inibição CYP3A4.</p> | Não se pode fazer recomendação de redução da dose; como tal, recomenda-se precaução se REYATAZ for coadministrado com claritromicina.                          |
| <b>ANTIFÚNGICOS</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |
| <b>Cetoconazol 200 mg uma vez por dia</b><br>(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 REYATAZ /ritonavir, não são recomendadas doses altas de cetoconazol e itraconazol (> 200 mg/dia). |
| <b>Itraconazol</b>                                                                      | 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 REYATAZ/ritonavir aumente as concentrações de cetoconazol ou itraconazol.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                                                              | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Voriconazol 200 mg duas vezes por dia</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia)<br><br>Indivíduos com pelo menos um alelo CYP2C19 funcional. | <p>Voriconazol AUC: ↓33% (↓42% ↓22%)<br/> Voriconazol C<sub>max</sub>: ↓10% (↓22% ↓4%)<br/> Voriconazol C<sub>min</sub>: ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC: ↓12% (↓18% ↓5%)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓13% (↓20% ↓4%)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC: ↓12% (↓17% ↓7%)<br/> Ritonavir C<sub>max</sub>: ↓9% (↓17% ↔0%)<br/> Ritonavir C<sub>min</sub>: ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Na maioria dos doentes com pelo menos um alelo CYP2C19 funcional é esperada uma redução na exposição tanto ao voriconazol como ao atazanavir.</p>       | <p>Não é recomendada a coadministração de voriconazol e REYATAZ com ritonavir, a não ser que uma avaliação do benefício/risco para o doente justifique o uso de voriconazol (ver secção 4.4).</p> <p>Na altura em que o tratamento com voriconazol é necessário, deve ser determinado, se possível, o genótipo CYP2C19 do doente.</p> <p>Assim sendo, se a combinação não pode ser evitada, são feitas as seguintes recomendações de acordo com a determinação do alelo CYP2C19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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)</li> <li>- em doentes sem um alelo CYP2C19 funcional, recomenda-se monitorização clínica e laboratorial cuidadosa para acontecimentos adversos associados ao voriconazol.</li> </ul> <p>Se a genotipagem não é possível, deve ser efetuada uma monitorização completa da segurança e da eficácia.</p> |
| <b>Voriconazol 50 mg duas vezes por dia</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia)<br><br>Indivíduos sem alelo CYP2C19 funcional.                | <p>Voriconazol AUC: ↑561% (↑451% ↑699%)<br/> Voriconazol C<sub>max</sub>: ↑438% (↑355% ↑539%)<br/> Voriconazol C<sub>min</sub>: ↑765% (↑571% ↑1020%)</p> <p>Atazanavir AUC: ↓20% (↓35% ↓3%)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓19% (↓34% ↔0,2%)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC: ↓11% (↓20% ↓1%)<br/> Ritonavir C<sub>max</sub>: ↓11% (↓24% ↑4%)<br/> Ritonavir C<sub>min</sub>: ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Num pequeno número de doentes sem um alelo CYP2C19 funcional, são esperadas exposições significativamente mais elevadas ao voriconazol</p> | <p>Se a genotipagem não é possível, deve ser efetuada uma monitorização completa da segurança e da eficácia.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Fluconazol 200 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez por dia)                                                             | As concentrações de atazanavir e fluconazol não foram modificadas significativamente quando REYATAZ /ritonavir foi coadministrado com fluconazol.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Não são necessários ajustes da dose para fluconazol e REYATAZ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                        | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Rifabutina 150 mg duas vezes por semana</b><br>(atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez por dia) | <p>Rifabutina AUC: ↑48% (↑19% ↑84%)**<br/> Rifabutina C<sub>max</sub>: ↑149% (↑103% ↑206%)**<br/> Rifabutina C<sub>min</sub>: ↑40% (↑5% ↑87%)**</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑990% (↑714% ↑1361%)**<br/> 25-O-desacetil-rifabutina C<sub>max</sub>: ↑677% (↑513% ↑883%)**<br/> 25-O-desacetil-rifabutina C<sub>min</sub>: ↑1045% (↑715% ↑1510%)**</p> <p>**Quando comparado com rifabutina 150 mg uma vez por dia em monoterapia. AUC total da rifabutina e 25-O-desacetil-rifabutina: ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Em estudos anteriores, a farmacocinética do atazanavir não foi alterada pela rifabutina.</p> | <p>Quando administrada com REYATAZ, 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 REYATAZ.</p> |
| <b>Rifampicina</b>                                                                                       | <p>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 REYATAZ ou de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reações hepáticas.</p>                                                                                                                                                                                         | <p>Está contraindicada a associação de rifampicina e REYATAZ (ver secção 4.3).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ANTIPSICÓTICOS</b>                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Quetiapina</b>                                                                                        | <p>Devido à inibição da CYP3A4 por REYATAZ, é esperada uma diminuição das concentrações de quetiapina.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>A coadministração de quetiapina com REYATAZ está contraindicada, uma vez que REYATAZ pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina. O aumento das concentrações plasmáticas de quetiapina podem resultar em coma (ver secção 4.3).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Lurasidona</b>                                                                                        | <p>Espera-se que REYATAZ aumente os níveis plasmáticos de lurasidona, por inibição da CYP3A4.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>É contraindicada a coadministração de lurasidona com REYATAZ uma vez que pode aumentar a toxicidade relacionada com a lurasidona (ver secção 4.3).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                          | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FÁRMACOS REDUTORES DOS ÁCIDOS                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Antagonistas dos recetores H <sub>2</sub>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Sem tenofovir                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 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, se REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg forem coadministrados com antagonistas dos recetores H <sub>2</sub> , não 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 <sub>2</sub> (por ex. 40 mg duas vezes por dia de famotidina ou equivalente) pode ser considerado um aumento da dose de REYATAZ/ritonavir de 300/100 mg para 400/100 mg. |
| Famotidina 20 mg duas vezes por dia                                                                        | Atazanavir AUC: ↓18% (↓25% ↑1%)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓20% (↓32% ↓7%)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↔1% (↓16% ↑18%)                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Famotidina 40 mg duas vezes por dia                                                                        | Atazanavir AUC: ↓23% (↓32% ↓14%)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓23% (↓33% ↓12%)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓20% (↓31% ↓8%)                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 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%)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔2% (↓13% ↑8%)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓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 fumarato, se for coadministrada a associação de REYATAZ/ritonavir com ambos tenofovir disoproxil fumarato e um antagonista dos recetores H <sub>2</sub> , é recomendado um aumento na dose de REYATAZ 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%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓21% (↓36% ↓4%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓19% (↓37% ↑5%)*                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Famotidina 40 mg duas vezes por dia                                                                        | Atazanavir AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓23% (↓36% ↓8%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓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%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑18% (↑6,7% ↑31%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑24% (↑10% ↑39%)*                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Famotidina 40 mg duas vezes por dia                                                                        | Atazanavir AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔5% (↓17% ↑8,4%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↔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 <i>sem tenofovir disoproxil fumarato</i> , espera-se que as concentrações de atazanavir tenham uma diminuição adicional de aproximadamente 20%. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                            | O mecanismo da interação é a diminuição da solubilidade do atazanavir uma vez que o pH intragástrico aumenta com os bloqueadores H <sub>2</sub> .                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                  | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inibidores da bomba de protões                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Omeprazol 40 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia) | Atazanavir (am): 2 hora após omeprazol<br>Atazanavir AUC: ↓61% (↓65% ↓55%)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓66% (↓62% ↓49%)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓65% (↓71% ↓59%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Não é recomendada a coadministração de REYATAZ com ritonavir e inibidores da bomba de protões. Se a associação é considerada inevitável, recomenda-se monitorização clínica cuidadosa em combinação com aumento da dose de REYATAZ/ritonavir 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). |
| <b>Omeprazol 20 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia) | Atazanavir (am): 1 hora após omeprazol<br>Atazanavir AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓31% (↓42% ↓17%)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓31% (↓46% ↓12%)*<br><br>*Quando comparado a atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia.<br><br>A diminuição na AUC, C <sub>max</sub> , e C <sub>min</sub> não foi mitigada quando uma dose aumentada de REYATAZ/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 da interação é diminuída solubilidade de atazanavir, porque o pH intragástrico aumenta com os inibidores da bomba de protões. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Antiácidos                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Antiácidos e medicamentos contendo tampões</b>                                                                  | As concentrações plasmáticas reduzidas de atazanavir podem ser consequência do pH gástrico aumentado, se os antiácidos, incluindo medicamentos tamponados, são administrados com REYATAZ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | REYATAZ deve ser administrado 2 horas antes ou 1 hora após os antiácidos ou medicamentos tamponados.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ANTAGONISTA DOS RECETORES ALFA 1 ADRENÉRGICOS                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Alfuzosina</b>                                                                                                  | Potencial para concentrações da alfuzosina aumentadas, o que pode causar hipotensão. O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por REYATAZ e/ou ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | É contraindicada a coadministração de alfuzosina com REYATAZ (ver secção 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ANTICOAGULANTES                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Anticoagulantes orais de ação direta (ACOD)                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Apixabano<br/>Rivaroxabano</b>                                                                                  | Potencial para concentrações aumentadas de apixabano e rivaroxabano, que podem resultar num risco aumentado de hemorragia.<br><br>O mecanismo de interação é a inibição do CYP3A4/ e gp-P pelo REYATAZ/ritonavir.<br><br>O ritonavir é um forte inibidor do CYP3A4 e da gp-P.<br><br>REYATAZ é um inibidor do CYP3A4. O potencial de inibição da gp-P pelo REYATAZ é desconhecido e não pode ser excluído.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | A coadministração de apixabano ou rivaroxabano e REYATAZ com ritonavir não é recomendada.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| <b>Medicamentos por área terapêutica</b> | <b>Interação</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Recomendações relativas a coadministração</b>                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dabigatrano</b>                       | <p>Potencial para concentrações aumentadas de dabigatrano, que podem resultar num risco aumentado de hemorragia. O mecanismo de interação é a inibição da gp-P.</p> <p>O ritonavir é um forte inibidor da gp-P.</p> <p>O potencial de inibição da gp-P pelo REYATAZ é desconhecido e não pode ser excluído.</p>                      | A coadministração de dabigatrano e REYATAZ com ritonavir não é recomendada.                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Edoxabano</b>                         | <p>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 REYATAZ/ritonavir.</p> <p>O ritonavir é um forte inibidor da gp-P.</p> <p>O potencial de inibição da gp-P pelo REYATAZ é desconhecido e não pode ser excluído.</p> | <p>Tenha cuidado quando o edoxabano for utilizado com REYATAZ.</p> <p>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.</p>                                                      |
| <i>Antagonistas da vitamina K</i>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Varfarina</b>                         | A coadministração com REYATAZ 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 REYATAZ, especialmente no início da terapêutica.                                                                                                                             |
| <b>ANTIEPILÉTICOS</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Carbamazepina</b>                     | <p>REYATAZ pode aumentar os níveis plasmáticos de carbamazepina, por inibição da CYP3A4.</p> <p>Devido ao efeito indutor da carbamazepina, uma redução na exposição ao REYATAZ não pode ser excluída.</p>                                                                                                                            | <p>Carbamazepina quando em associação com REYATAZ (com ou sem ritonavir) é contraindicada devido ao risco de perda de resposta virológica e desenvolvimento de resistência (ver secção 4.3).</p> <p>A resposta virológica do doente deverá ser cuidadosamente monitorizada.</p>                 |
| <b>Fenitoína, Fenobarbital</b>           | <p>Ritonavir pode diminuir os níveis plasmáticos de fenitoína e/ou fenobarbital devido a indução da CYP2C9 e CYP2C19.</p> <p>Devido ao efeito indutor da fenitoína/fenobarbital, uma redução na exposição ao REYATAZ não pode ser excluída.</p>                                                                                      | <p>Fenobarbital e fenitoína quando em associação com REYATAZ (com ou sem ritonavir) estão contraindicados devido ao risco de perda de resposta virológica e desenvolvimento de resistência (ver secção 4.3).</p> <p>A resposta virológica do doente deverá ser cuidadosamente monitorizada.</p> |

| <b>Medicamentos por área terapêutica</b>   | <b>Interação</b>                                                                                                                            | <b>Recomendações relativas a coadministração</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lamotrigina</b>                         | Coadministração de lamotrigina e REYATAZ/ritonavir poderá diminuir as concentrações plasmáticas de lamotrigina, devido a indução de UGT1A4. | Lamotrigina deve ser utilizada com precaução quando em associação com REYATAZ/ritonavir.<br><br>Se necessário, monitorizar as concentrações de lamotrigina e ajustar a dose em conformidade.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>ANTINEOPLÁSICOS E IMUNOSSUPRESSORES</b> |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Antineoplásicos</i>                     |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Apalutamida</b>                         | O mecanismo da interação é a indução CYP3A4 por apalutamida a inibição CYP3A4 por atazanavir/ritonavir.                                     | A coadministração com REYATAZ (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.. |
| <b>Encorafenib</b>                         | O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.                                                                 | A coadministração de encorafenib com REYATAZ (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).                                                                                                                                                              |
| <b>Ivosidenib</b>                          | O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.                                                                 | A coadministração de ivosidenib com REYATAZ (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).                                                                                                                                                                |

| <b>Medicamentos por área terapêutica</b>                                       | <b>Interação</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Recomendações relativas a coadministração</b>                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Irinotecano</b>                                                             | Atazanavir inibe UGT e pode interferir com o metabolismo do irinotecano, resultando no aumento da toxicidade do irinotecano.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Se REYATAZ for coadministrado com irinotecano, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para as reações adversas relacionadas com o irinotecano.            |
| <i>Imunossuppressores</i>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |
| <b>Ciclosporina<br/>Tacrolimus<br/>Sirolimus</b>                               | As concentrações destes imunossuppressores podem estar aumentadas quando são coadministrados com REYATAZ devido a inibição CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Recomenda-se a monitorização mais frequente das concentrações terapêuticas destes medicamentos até estarem estabilizados os níveis plasmáticos.                      |
| <b>MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |
| <i>Antiarrítmicos</i>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |
| <b>Amiodarona,<br/>Lidocaína sistémica,<br/>Quinidina</b>                      | As concentrações destes antiarrítmicos podem estar aumentadas quando coadministrados com REYATAZ. 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 REYATAZ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Recomenda-se precaução e, quando disponível, monitorização da concentração terapêutica. A utilização concomitante de quinidina está contraindicada (ver secção 4.3). |
| <i>Bloqueadores dos canais do cálcio</i>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |
| <b>Bepridilo</b>                                                               | REYATAZ não deve ser usado em associação com medicamentos que são substratos da CYP3A4 e que têm um intervalo terapêutico estreito.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Está contraindicada a coadministração com bepridilo (ver secção 4.3).                                                                                                |
| <b>Diltiazem 180 mg uma vez por dia</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia) | <p>Diltiazem AUC: ↑125% (↑109% ↑141%)<br/> Diltiazem C<sub>max</sub>: ↑98% (↑78% ↑119%)<br/> Diltiazem C<sub>min</sub>: ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Desacetil-diltiazem AUC: ↑165% (↑145% ↑187%)<br/> Desacetil-diltiazem C<sub>max</sub>: ↑172% (↑144% ↑203%)<br/> Desacetil-diltiazem C<sub>min</sub>: ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>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 coadministração de diltiazem e REYATAZ/ritonavir.</p> <p>O mecanismo da interação de diltiazem/atazanavir é a inibição CYP3A4.</p> | É recomendada uma redução da dose inicial de diltiazem em 50%, com titulação subsequente conforme necessário, e monitorização do ECG.                                |
| <b>Verapamilo</b>                                                              | As concentrações séricas de verapamilo podem ser aumentadas pelo REYATAZ devido a inibição CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Deverá ter-se precaução quando o verapamilo for coadministrado com REYATAZ.                                                                                          |

| Medicamentos por área terapêutica                                              | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CORTICOSTEROIDES</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Dexametasona e outros corticosteroides (todas as vias de administração)</b> | <p>A coadministração com dexametasona ou outros corticosteroides que induzam a CYP3A pode resultar na perda do efeito terapêutico de REYATAZ e no desenvolvimento de resistência a atazanavir e/ou ritonavir. Devem ser considerados corticosteroides alternativos.</p> <p>O mecanismo da interação é a indução CYP3A4 por dexametasona e a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.</p> | <p>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 sistêmicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal. Deve ser considerado o benefício potencial do tratamento <i>versus</i> o risco dos efeitos sistêmicos dos corticosteroides.</p> <p>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 sistêmica.</p> |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                                                                                                  | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Propionato de fluticasona intranasal 50 µg 4 vezes por dia durante 7 dias</b><br/>(ritonavir 100 mg cápsulas duas vezes por dia)</p> <p>E</p> <p><b>Corticosteroides inalados/nasais</b></p> | <p>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 sistêmicos 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 sistêmica da fluticasona nos níveis plasmáticos de ritonavir. O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4.</p> <p>Espera-se que a utilização concomitante de REYATAZ (com ou sem ritonavir) e outros corticosteroides inalados/nasais produza os mesmos efeitos.</p> | <p>Não é recomendada a coadministração de REYATAZ/ritonavir e estes glucocorticoides metabolizados pela CYP3A4, a não ser que o benefício potencial do tratamento ultrapasse o risco dos efeitos sistêmicos dos corticosteroides (ver secção 4.4).</p> <p>Uma redução da dose do glucocorticoide deve ser considerada com rigorosa monitorização dos efeitos locais e sistêmicos 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.</p> <p>A utilização concomitante de corticosteroides inalados/nasais e REYATAZ (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.</p> |
| <b>DISFUNÇÃO ERÉTIL</b>                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Inibidores PDE5</i>                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b></p>                                                                                                                                                    | <p>O sildenafil, o tadalafil e o vardenafil são metabolizados pela CYP3A4. A coadministração com REYATAZ 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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Os doentes devem ser advertidos sobre estes possíveis efeitos secundários quando se utilizar inibidores PDE5 para a disfunção erétil com REYATAZ (ver secção 4.4).</p> <p>Ver também HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR nesta tabela para informação adicional sobre a coadministração de REYATAZ com sildenafil.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| <b>Medicamentos por área terapêutica</b>                                         | <b>Interação</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Recomendações relativas a coadministração</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTAGONISTAS DOS RECETORES DA HORMONA LIBERTADORA DE GONADOTROPINA (GnRH)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Elagolix</b>                                                                  | 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 REYATAZ (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 REYATAZ (com ou sem ritonavir) a 6 meses.       |
| <b>INIBIDORES DA CINASE</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Fostamatinib</b>                                                              | O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.                                                                                                                                                                                                                        | A utilização concomitante de fostamatinib com REYATAZ (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. |
| <b>PRODUTOS À BASE DE PLANTAS</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Hipericão (Hypericum perforatum)</b>                                          | Da utilização concomitante de hipericão com REYATAZ 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 coadministração de REYATAZ com produtos contendo hipericão.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Medicamentos por área terapêutica                                                                                       | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CONTRACETIVOS HORMONAIS</b>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Etinilestradiol 25 µg + norgestimato</b><br>(atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia) | <p>Etinilestradiol AUC: ↓19% (↓25% ↓13%)<br/>Etinilestradiol C<sub>max</sub>: ↓16% (↓26% ↓5%)<br/>Etinilestradiol C<sub>min</sub>: ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimato AUC: ↑85% (↑67% ↑105%)<br/>Norgestimato C<sub>max</sub>: ↑68% (↑51% ↑88%)<br/>Norgestimato C<sub>min</sub>: ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>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.</p> <p>O aumento na exposição a progestina pode levar a efeitos secundários relacionados (por ex., insulinoresistência, dislipidemia, acne e pequenas perdas de sangue), possivelmente afetando a adesão ao tratamento.</p> | Se um contraceptivo oral for administrado com REYATAZ/ritonavir, recomenda-se que o contraceptivo oral contenha, pelo menos, 30 µg de etinilestradiol e que o doente seja recordado para seguir rigorosamente a posologia deste regime contraceptivo. Não foi estudada a coadministração de REYATAZ/ritonavir com outros contraceptivos hormonais ou com contraceptivos orais contendo outros progestagénios para além do norgestimato, pelo que deve ser evitada. É recomendado um método de contraceção fiável alternativo. |
| <b>Etinilestradiol 35 µg + noretindrona</b><br>(atazanavir 400 mg uma vez por dia)                                      | <p>Etinilestradiol AUC: ↑48% (↑31% ↑68%)<br/>Etinilestradiol C<sub>max</sub>: ↑15% (↓1% ↑32%)<br/>Etinilestradiol C<sub>min</sub>: ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindrona AUC: ↑110% (↑68% ↑162%)<br/>Noretindrona C<sub>max</sub>: ↑67% (↑42% ↑196%)<br/>Noretindrona C<sub>min</sub>: ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>O aumento na exposição a progestina pode levar a efeitos secundários relacionados (por ex., insulinoresistência, dislipidemia, acne e pequenas perdas de sangue), possivelmente afetando a adesão ao tratamento.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS</b>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Inibidores da redutase da HMG-CoA</i>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Sinvastatina<br/>Lovastatina</b>                                                                                     | A sinvastatina e a lovastatina dependem grandemente da CYP3A4 para o seu metabolismo e a coadministração com REYATAZ pode aumentar as suas concentrações.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | É contraindicada a coadministração de sinvastatina ou lovastatina com REYATAZ devido ao risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Atorvastatina</b>                                                                                                    | O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado também com a atorvastatina, a qual é metabolizada pela CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Não é recomendada a coadministração de atorvastatina com REYATAZ. Se a utilização de atorvastatina for considerada estritamente necessária, deve ser administrada a menor dose possível com monitorização clínica cuidadosa (ver secção 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| <b>Medicamentos por área terapêutica</b>                                                                                                     | <b>Interação</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Recomendações relativas a coadministração</b>                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pravastatina<br/>Fluvastatina</b>                                                                                                         | Apesar de não estudado, quando coadministrado 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.                                                                                                                                                                      |
| <i>Outros agentes modificadores dos lípidos</i>                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                              |
| <b>Lomitapida</b>                                                                                                                            | A lomitapida é altamente dependente do CYP3A4 para o metabolismo e a coadministração de REYATAZ com ritonavir pode resultar em concentrações aumentadas.                                                                                                                                                                                                                                                   | A coadministração de lomitapida e REYATAZ com ritonavir é contraindicada devido a um risco potencial de níveis marcadamente aumentados de transaminases e hepatotoxicidade (ver secção 4.3). |
| <b>AGONISTAS BETA PARA INALAÇÃO</b>                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                              |
| <b>Salmeterol</b>                                                                                                                            | A coadministração com REYATAZ pode resultar em concentrações aumentadas de salmeterol e num aumento de acontecimentos adversos associados ao salmeterol.<br><br>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.                                                                                                                                                                | Não é recomendada a coadministração de salmeterol com REYATAZ (ver secção 4.4).                                                                                                              |
| <b>OPIÁCEOS</b>                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                              |
| <b>Buprenorfina, uma vez por dia, dose de manutenção estável</b><br>(atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia) | Buprenorfina AUC: ↑67%<br>Buprenorfina C <sub>max</sub> : ↑37%<br>Buprenorfina C <sub>min</sub> : ↑69%<br><br>Norbuprenorfina AUC: ↑105%<br>Norbuprenorfina C <sub>max</sub> : ↑61%<br>Norbuprenorfina C <sub>min</sub> : ↑101%<br><br>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 e UGT1A1.<br>As concentrações de atazanavir (quando administrado com ritonavir) não foram afetadas significativamente. | A coadministração com REYATAZ com ritonavir requer monitorização clínica da sedação e efeitos cognitivos. Pode ser considerada uma redução da dose de buprenorfina.                          |
| <b>Metadona, dose de manutenção estável</b><br>(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 coadministrada com REYATAZ.                                                                                            | Não é necessário o acerto da dose se a metadona for coadministrada com REYATAZ.                                                                                                              |

| Medicamentos por área terapêutica    | Interação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Recomendações relativas a coadministração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Inibidores PDE5</i>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Sildenafil</b>                    | <p>A coadministração com REYATAZ pode resultar em concentrações aumentadas do inibidor PDE5 e num aumento dos acontecimentos adversos associados ao inibidor PDE5.</p> <p>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Não foi estabelecida uma dose segura e eficaz para o sildenafil em associação com REYATAZ, 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).                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>SEDATIVOS</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Benzodiazepinas</i>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Midazolam</b><br><b>Triazolam</b> | Midazolam e triazolam são extensamente metabolizados pela CYP3A4. A coadministração com REYATAZ pode levar a um grande aumento na concentração destas benzodiazepinas. Não foram realizados estudos de interação para a coadministração de REYATAZ 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 coadministração de REYATAZ com triazolam ou midazolam oral (ver secção 4.3), considerando-se precaução na coadministração de REYATAZ e midazolam parentérico. A coadministração de REYATAZ 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. |

#### *População pediátrica*

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 2000 gravidezes expostas) não indicou aumento na toxicidade de atazanavir relacionada com malformações. Os estudos em animais também não indicaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A utilização de REYATAZ pode ser considerada na gravidez, se necessário.

No ensaio clínico AI424-182 REYATAZ/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 REYATAZ/ritonavir 300/100 mg e 13 de 21 (62%) mulheres a receber REYATAZ/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 REYATAZ) 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

REYATAZ/ritonavir 300/100 mg e quatro dos 20 lactentes (20%) nascidos de mulheres tratadas com REYATAZ/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 REYATAZ 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 REYATAZ (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

REYATAZ foi avaliado quanto à segurança numa terapêutica combinada com outros medicamentos antirretrovirais, em ensaios clínicos controlados em 1.806 doentes adultos, que receberam REYATAZ 400 mg uma vez por dia (1.151 doentes, duração mediana de 52 semanas e 152 semanas de duração máxima) ou REYATAZ 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 REYATAZ 400 mg uma vez por dia e os doentes que receberam REYATAZ 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 REYATAZ/ritonavir.

Entre os doentes que receberam REYATAZ 400 mg uma vez por dia ou REYATAZ 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 REYATAZ e um ou mais NRTIs foram: náuseas (20%), diarreia (10%) e icterícia (13%). Entre os doentes a receber 300 mg de REYATAZ 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 tabular de reações adversas

A avaliação das reações adversas para REYATAZ 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 ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) ou muito raras ( $< 1/10.000$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

<sup>a</sup> 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 REYATAZ em ensaios clínicos aleatorizados e controlados e outros disponíveis (n = 2321).

<sup>b</sup> 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 REYATAZ.

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

#### *Alterações laboratoriais*

As alterações laboratoriais mais frequentemente notificadas em doentes a receber regimes contendo REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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  $\geq 2\%$  dos doentes a receber regimes contendo REYATAZ 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 REYATAZ tiveram elevações concomitantes de Grau 3-4 das ALT/AST e de Grau 3-4 da bilirrubina total.

#### População pediátrica

No estudo clínico AI424-020, a duração média do tratamento com REYATAZ 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 I grau (23%) e de II grau (1%). A alteração laboratorial mais frequentemente notificada em doentes pediátricos a receber REYATAZ foi a elevação da bilirrubina total ( $\geq 2,6$  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 REYATAZ 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 REYATAZ pó oral foram a elevação da bilirrubina total ( $\geq 2,6$  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.

### Outra população especial

#### *Doentes coinfetados com vírus da hepatite B e/ou hepatite C*

Entre os 1.151 doentes que receberam 400 mg de atazanavir uma vez por dia, 177 doentes estavam coinfetados 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 REYATAZ 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 REYATAZ no ser humano é limitada. Doses únicas até 1.200 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 REYATAZ 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 REYATAZ. 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 maduros e a infeção de outras células.

*Atividade antiviral in vitro:* atazanavir exibe atividade anti-VIH1 (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.

### **Quadro 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) <sup>a</sup> |
|------------|-----------------------------------------------|
| > 20%      | nenhuma                                       |
| 10-20%     | nenhuma                                       |

<sup>a</sup> Número de doentes com pares de genótipo classificados como falências virológicas (ARN VIH  $\geq$  400 cópias/ml).

A substituição M184I/V surgiu em 5/26 doentes com falência virológica tratados com REYATAZ/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.

### **Quadro 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) <sup>a,b</sup>       |
|------------|-------------------------------------------------------|
| > 20%      | M36, M46, I54, A71, V82                               |
| 10-20%     | L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90 |

<sup>a</sup> Número de doentes com pares de genótipo classificados como falências virológicas (ARN VIH  $\geq$  400 cópias/ml).

<sup>b</sup> Dez doentes tinham resistência fenotípica no basal a atazanavir + ritonavir (alteração > 5,2 na razão entre a CI<sub>50</sub> da amostra e a CI<sub>50</sub> da estirpe selvagem; CI<sub>50</sub> 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 Quadro 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 883 doentes sem tratamento prévio antirretroviral, comparando o REYATAZ/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 fumarato/emtricitabina (300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia). O braço de REYATAZ/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 (Quadro 5).

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

A contagem média de células CD4 no basal foi de 214 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 2 a 810 células/mm<sup>3</sup>) e a média de ARN VIH-1 plasmático no basal foi de 4,94 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 2,6 a 5,88 log<sub>10</sub> cópias/ml). O braço de REYATAZ/ritonavir tem eficácia antiviral semelhante (não-inferior) quando comparado com o braço de lopinavir/ritonavir, tal como avaliado pela proporção de doentes com < 50 cópias/ml de ARN VIH à Semana 48: 78% dos doentes no REYATAZ/ritonavir comparado com 76% em lopinavir/ritonavir (diferenças estimadas de ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7% [IC 95%, -3,8%; 7,1%] de acordo com a Resposta Viroológica Confirmada (RVC) doentes que não finalizaram o estudo = Falência (NC = F) definição da resposta.

Numa análise de protocolo que incluiu doentes que não finalizaram o estudo (ou seja, doentes que descontinuaram antes da Semana 48 a avaliação ARN VIH) e doentes com desvios maiores ao protocolo, a proporção de doentes com < 50 cópias/ml de ARN VIH à Semana 48 foi 86% (338/392) para o REYATAZ/ritonavir e 89% (332/372) para lopinavir/ritonavir (diferença estimada de ATV/RTV-LPV/RTV: -3% [CI 95%, -7,6%, 1,5%].

#### Quadro 5: Resultados de eficácia no Estudo 138<sup>a</sup>

| Parâmetro                                                          | REYATAZ/ritonavir <sup>b</sup><br>(300 mg/100 mg uma vez dia)<br>n = 440 |                 | Lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg<br>duas vezes dia)<br>n = 443 |                 |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                    | Semana 48                                                                | Semana 96       | Semana 48                                                                     | Semana 96       |
| ARN VIH < 50 cópias/ml, %                                          |                                                                          |                 |                                                                               |                 |
| Todos os doentes <sup>d</sup>                                      | 78                                                                       | 74              | 76                                                                            | 68              |
| Diferença estimada<br>[IC de 95%] <sup>d</sup>                     | Semana 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%]<br>Semana 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]           |                 |                                                                               |                 |
| Análise por protocolo <sup>e</sup>                                 | 86 (n = 392 <sup>f</sup> )                                               | 91 (n = 352)    | 89 (n = 372)                                                                  | 89 (n = 331)    |
| Diferença estimada <sup>e</sup><br>[IC de 95%]                     | Semana 48: -3% [-7,6%, 1,5%]<br>Semana 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]            |                 |                                                                               |                 |
| ARN VIH < 50 cópias/ml, % por característica no basal <sup>d</sup> |                                                                          |                 |                                                                               |                 |
| ARN VIH<br>< 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<br>< 50 células/mm <sup>3</sup>                       | 78 (n = 58)                                                              | 78 (n = 58)     | 63 (n = 48)                                                                   | 58 (n = 48)     |
| 50 a < 100 células/mm <sup>3</sup>                                 | 76 (n = 45)                                                              | 71 (n = 45)     | 69 (n = 29)                                                                   | 69 (n = 29)     |
| 100 a < 200 células/mm <sup>3</sup>                                | 75 (n = 106)                                                             | 71 (n = 106)    | 78 (n = 134)                                                                  | 70 (n = 134)    |
| ≥ 200 células/mm <sup>3</sup>                                      | 80 (n = 222)                                                             | 76 (n = 222)    | 80 (n = 228)                                                                  | 69 (n = 228)    |
| Alteração média de ARN VIH no basal, log <sub>10</sub> 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 <sup>3</sup>           |                                                                          |                 |                                                                               |                 |
| Todos os doentes                                                   | 203 (n = 370)                                                            | 268 (n = 336)   | 219 (n = 363)                                                                 | 290 (n = 317)   |

| Parâmetro                                                                                | REYATAZ/ritonavir <sup>b</sup><br>(300 mg/100 mg uma vez dia)<br>n = 440 |               | Lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg<br>duas vezes dia)<br>n = 443 |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|                                                                                          | Semana 48                                                                | Semana 96     | Semana 48                                                                     | Semana 96     |
| <b>Alteração média de CD4 no basal, células/mm<sup>3</sup> por característica basais</b> |                                                                          |               |                                                                               |               |
| ARN VIH<br>< 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) |

<sup>a</sup> A contagem média de células CD4 no basal foi 214 células/mm<sup>3</sup> (intervalo 2 a 810 células/mm<sup>3</sup>) e o ARN VIH-1 plasmático médio no basal foi 4,94 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo 2,6 a 5,88 log<sub>10</sub> cópias/ml).

<sup>b</sup> REYATAZ/RTV com tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fixa 300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia).

<sup>c</sup> Lopinavir/RTV com tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fixa 300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia).

<sup>d</sup> Análise de intenção para tratar, com valores em falta considerados como falências.

<sup>e</sup> Análise por protocolo: Excluindo os doentes que não completaram e os doentes com desvios grandes ao protocolo.

<sup>f</sup> Número de doentes avaliáveis.

### *Em doentes adultos com terapêutica antirretroviral prévia*

O *Estudo 045* é um ensaio multicêntrico, aleatorizado, que compara REYATAZ/ritonavir (300/100 mg uma vez por dia) e REYATAZ/saquinavir (400/1200 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 fumarato (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 REYATAZ + 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 (Quadro 6).

### **Quadro 6: Resultados de eficácia na semana 48<sup>a</sup> e na semana 96 (Estudo 045)**

| Parâmetro                                                                                                                  | ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/ 100 mg<br>uma vez por dia)<br>n = 120 |                | LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/ 100 mg<br>duas vezes por dia)<br>n = 123 |                | Diferença média no tempo<br>ATV/RTV-LPV/RTV<br>[IC <sup>d</sup> de 97,5%] |                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                            | Semana 48                                                           | Semana 96      | Semana 48                                                              | Semana 96      | Semana 48                                                                 | Semana 96          |
| <b>Alteração média de ARN VIH no basal, log<sub>10</sub> cópias/ml</b>                                                     |                                                                     |                |                                                                        |                |                                                                           |                    |
| Todos os doentes                                                                                                           | -1,93 (n = 90 <sup>e</sup> )                                        | -2,29 (n = 64) | -1,87 (n = 99)                                                         | -2,08 (n = 65) | 0,13 [-0,12; 0,39]                                                        | 0,14 [-0,13; 0,41] |
| <b>ARN VIH &lt; 50 cópias/ml, %<sup>f</sup> (respondedor/avaliável)</b>                                                    |                                                                     |                |                                                                        |                |                                                                           |                    |
| Todos os doentes                                                                                                           | 36 (43/120)                                                         | 32 (38/120)    | 42 (52/123)                                                            | 35 (41/118)    | NA                                                                        | NA                 |
| <b>ARN VIH &lt; 50 cópias/ml por substituições aos IP selecionadas no basal, <sup>f, g</sup> % (respondedor/avaliável)</b> |                                                                     |                |                                                                        |                |                                                                           |                    |
| 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                 |
| <b>Alteração média de CD4 no basal, células/mm<sup>3</sup></b>                                                             |                                                                     |                |                                                                        |                |                                                                           |                    |
| Todos os doentes                                                                                                           | 110 (n = 83)                                                        | 122 (n = 60)   | 121 (n = 94)                                                           | 154 (n = 60)   | NA                                                                        | NA                 |

<sup>a</sup> A contagem média de células CD4 no basal foi 337 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 14 a 1543 células/mm<sup>3</sup>) e o ARN VIH-1 plasmático médio no basal foi 4,4 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 2,6 a 5,88 log<sub>10</sub> cópias/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV com tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fixa 300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia).

<sup>c</sup> LPV/RTV com tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fixa 300 mg/200 mg comprimidos uma vez por dia).

<sup>d</sup> Intervalo de confiança.

<sup>e</sup> Número de doentes avaliáveis.

<sup>f</sup> 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.

<sup>g</sup> 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 REYATAZ + 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 REYATAZ/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 REYATAZ + 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 REYATAZ/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.

REYATAZ/saquinavir mostrou ser inferior a lopinavir/ritonavir.

### População pediátrica

#### *Estudos pediátricos com REYATAZ cápsulas*

A avaliação da farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ cápsulas sem ritonavir estão apresentados no Quadro 7. Para os doentes pediátricos sem terapêutica prévia, a contagem média de células CD4 no basal foi 344 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 2 a 800 células/mm<sup>3</sup>) e a média plasmática de ARN VIH-1 no basal foi 4,67 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 3,70 a 5,00 log<sub>10</sub> cópias/ml). Para os doentes pediátricos com terapêutica prévia, a contagem média de células CD4 no basal foi 522 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 100 a 1157 células/mm<sup>3</sup>) e a média plasmática de ARN VIH-1 no basal foi 4,09 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 3,28 a 5,00 log<sub>10</sub> cópias/ml).

**Quadro 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 REYATAZ cápsulas/ritonavir (300 mg/100 mg uma vez por dia) n = 16 | Com terapêutica prévia REYATAZ cápsulas/ritonavir (300 mg/100 mg uma vez por dia) n = 25 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ARN VIH &lt; 50 cópias/ml, %<sup>a</sup></b>                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                          |
| Todos os doentes                                                                                                                   | 81 (13/16)                                                                                          | 24 (6/25)                                                                                |
| <b>ARN VIH &lt; 400 cópias/ml, %<sup>a</sup></b>                                                                                   |                                                                                                     |                                                                                          |
| Todos os doentes                                                                                                                   | 88 (14/16)                                                                                          | 32 (8/25)                                                                                |
| <b>Alteração média de CD4 no basal, células/mm<sup>3</sup></b>                                                                     |                                                                                                     |                                                                                          |
| Todos os doentes                                                                                                                   | 293 (n = 14 <sup>b</sup> )                                                                          | 229 (n = 14 <sup>b</sup> )                                                               |
| <b>ARN VIH &lt; 50 cópias/ml por substituições aos IP selecionadas no basal,<sup>c</sup> % (respondedor/avaliável<sup>d</sup>)</b> |                                                                                                     |                                                                                          |
| 0-2                                                                                                                                | NA                                                                                                  | 27 (4/15)                                                                                |
| 3                                                                                                                                  | NA                                                                                                  | -                                                                                        |
| ≥ 4                                                                                                                                | NA                                                                                                  | 0 (0/3)                                                                                  |

<sup>a</sup> Análise de intenção para tratar, com valores em falta considerados como falências.

<sup>b</sup> Número de doentes avaliáveis.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Inclui doentes com dados de resistência no basal.

NA = não aplicável.

#### *Estudos pediátricos com Reyataz pó oral*

A avaliação da farmacocinética, segurança, tolerabilidade, e resposta virológica de REYATAZ pó oral baseou-se em dados de dois ensaios clínicos multicêntricos, sem ocultação.

- AI424-397 (PRINCE I): Em doentes pediátricos de 3 meses a menos de 6 anos de idade
- AI424-451 (PRINCE II): Em doentes pediátricos de 3 meses a menos de 11 anos de idade

Nestes estudos, foi administrado a 155 doentes (59 sem tratamento prévio antirretroviral e 96 com tratamento prévio antirretroviral) uma dose diária de REYATAZ pó oral e ritonavir, em associação com dois NRTIs.

Para inclusão em ambos os estudos, os doentes sem tratamento prévio antirretroviral tiveram que ter sensibilidade genotípica ao REYATAZ e a dois NRTIs, e os doentes com tratamento prévio tiveram que ter documentado sensibilidades genotípicas e fenotípicas no rastreio ao REYATAZ e pelo menos a 2 NRTIs. Os doentes expostos a antirretrovirais apenas *in utero* ou durante o parto foram considerados doentes sem tratamento prévio. Doentes que receberam REYATAZ ou REYATAZ/ritonavir em qualquer altura antes do recrutamento para o estudo, ou que tiveram uma história de falha de terapêutica com dois ou mais inibidores da protease, resistência ao inibidor da protease ou evidência de alterações cardíacas pré-existentes, foram excluídos dos estudos. A resistência a inibidores da protease foi definida como resistência genotípica a atazanavir ou a qualquer um dos componentes do NRTI locais da medula óssea com base no critério de 1) quaisquer mutações major: I50L, I84V, N88S e 2) ≥ 2 das mutações minor ou de resistência cruzada seguintes: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

À semana 48, 134 doentes pediátricos com idades entre os 3 meses e menos de 11 anos receberam REYATAZ pó oral com ritonavir e foram avaliados em termos de eficácia. Estes dados estão apresentados no Quadro 8. Para o tratamento de doentes pediátricos sem terapêutica prévia, a contagem média de células CD4 no basal foi de 930 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 46 a 2291 células/mm<sup>3</sup>) e a média de ARN VIH-1 no plasma no basal foi de 4,81 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 3,4 a 5,9 log<sub>10</sub> cópias/ml). Para os doentes pediátricos com terapêutica prévia, a média da contagem de

células CD4 no basal foi 1441 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 84 a 5703 células/mm<sup>3</sup>) e a média de ARN VIH-1 no plasma no basal foi de 4,67 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 2,0 a 5,9 log<sub>10</sub> cópias/ml).

**Quadro 8: Resultados de eficácia para o pó oral (doentes pediátricos com pelo menos 3 meses de idade e a pesar pelo menos 5 kg) na semana 48 (Estudos AI424-397 e AI424-451)**

| Parâmetro                                                      | Doentes sem tratamento prévio com REYATAZ Pó/ritonavir<br>n = 52 | Doentes com experiência de tratamento com REYATAZ Powder/ritonavir<br>n = 82 |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ARN VIH &lt; 50 cópias/ml, %<sup>a</sup></b>                |                                                                  |                                                                              |
| pelo menos 5 a < 10 kg (REYATAZ 150 e 200 mg)                  | 33 (4/12)                                                        | 52 (17/33)                                                                   |
| pelo menos 10 a < 15 kg                                        | 59 (13/22)                                                       | 35 (6/17)                                                                    |
| pelo menos 15 a < 25 kg                                        | 61 (11/18)                                                       | 57 (17/30)                                                                   |
| pelo menos 25 a < 35 kg                                        | -                                                                | 50,0 (1/2)                                                                   |
| <b>ARN VIH &lt; 400 cópias/ml, %<sup>a</sup></b>               |                                                                  |                                                                              |
| pelo menos 5 a < 10 kg (REYATAZ 150 e 200 mg)                  | 75 (9/12)                                                        | 61 (20/33)                                                                   |
| pelo menos 10 a < 15 kg                                        | 82 (18/22)                                                       | 59 (10/17)                                                                   |
| pelo menos 15 a < 25 kg                                        | 78 (14/18)                                                       | 67 (20/30)                                                                   |
| pelo menos 25 a < 35 kg                                        | -                                                                | 50,0 (1/2)                                                                   |
| <b>Alteração média de CD4 no basal, células/mm<sup>3</sup></b> |                                                                  |                                                                              |
| pelo menos 5 a < 10 kg (REYATAZ 150 e 200 mg)                  | 293 (n = 7)                                                      | 63 (n = 16)                                                                  |
| pelo menos 10 a < 15 kg                                        | 293 (n = 11)                                                     | 307 (n = 8)                                                                  |
| pelo menos 15 a < 25 kg                                        | 305 (n = 9)                                                      | 374 (n = 12)                                                                 |
| pelo menos 25 a < 35 kg                                        | -                                                                | 213 (n = 1)                                                                  |

<sup>a</sup> Análise em intenção de tratar, com valores em falta considerados falhas.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

**Absorção:** em doentes infetados pelo VIH (n = 33, estudos combinados), múltiplas doses de 300 mg de REYATAZ uma vez por dia com 100 mg de ritonavir uma vez por dia com alimentos levou a uma média geométrica (CV%) da C<sub>max</sub> de atazanavir de 4466 ng/ml (42%), com o tempo para C<sub>max</sub> aproximadamente 2,5 horas. A média geométrica (CV%) para C<sub>min</sub> e AUC de atazanavir foi 654 ng/ml (76%) e 44 185 ng•h/ml (51%), respetivamente.

**Efeito dos alimentos:** a coadministração de REYATAZ com ritonavir com alimentos otimiza a biodisponibilidade de atazanavir. A coadministração de uma dose única de 300 mg de REYATAZ e 100 mg de ritonavir com uma refeição ligeira resultou num aumento de 33% na AUC e num aumento de 40% tanto na C<sub>max</sub> como na concentração de atazanavir às 24 horas em relação ao estado de jejum. A coadministração com uma refeição rica em gorduras não afetou a AUC de atazanavir em relação às condições em jejum e a C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> aumentou de 2,0 para 5,0 horas. A administração de REYATAZ com ritonavir, tanto com uma refeição ligeira como com refeição rica em gorduras, diminuiu o coeficiente de variação da AUC e C<sub>max</sub> por cerca de 25% em comparação com o estado de jejum. Para melhorar a biodisponibilidade e minimizar a variabilidade, REYATAZ deve ser tomado com alimentos.

**Distribuição:** atazanavir ligou-se em cerca de 86% às proteínas séricas humanas num intervalo de concentrações de 100 a 10 000 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 cefalorraquidiano e no sêmen.

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

*Eliminação:* após uma dose única de 400 mg de  $^{14}\text{C}$ -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.

*Linearidade/não-linearidade:* 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.

#### 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 REYATAZ com ritonavir em doentes com insuficiência renal. REYATAZ (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. O efeito do compromisso hepático na farmacocinética de atazanavir depois de uma dose de 300 mg de ritonavir não foi estudado. É expectável 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 REYATAZ cápsulas com ritonavir estão apresentados no Quadro 9.

**Quadro 9: 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<br>(n = 9)                | 3º trimestre<br>(n = 20) | Pós-parto <sup>a</sup><br>(n = 36) |
| C <sub>max</sub> ng/ml<br>Média geométrica (CV%)              | 3729,09<br>(39)                        | 3291,46<br>(48)          | 5649,10<br>(31)                    |
| AUC ng•h/ml<br>Média geométrica (CV%)                         | 34399,1<br>(37)                        | 34251,5<br>(43)          | 60532,7<br>(33)                    |
| C <sub>min</sub> ng/ml <sup>b</sup><br>Média geométrica (CV%) | 663,78<br>(36)                         | 668,48<br>(50)           | 1420,64<br>(47)                    |

<sup>a</sup> As concentrações de pico e as AUC de atazanavir foram cerca de 26-40% superiores no período pós-parto (4-12 semanas) do que as 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.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> 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<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> em humanos. Concentrações semelhantes de atazanavir, no estudo com fibras de Purkinje de coelho, aumentaram em 13% a duração do potencial de ação (APD<sub>90</sub>). 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**

Aspartame (E951)  
Sacarose  
Aroma de laranja-baunilha

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

Após misturar com alimentos ou bebida, a mistura pode ser armazenada até 1 hora a uma temperatura não superior a 30 °C.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

REYATAZ pó oral deve ser armazenado nas saquetas de origem e não deve ser aberto até estar pronto a utilizar.

Condições de conservação do medicamento após mistura do medicamento, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Película de poliéster/alumínio/filme selante de polietileno da saqueta.

Cada embalagem contém 30 saquetas.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

### *Instruções de utilização:*

A dose e o número de saquetas de REYATAZ pó oral necessários, é determinado com base no peso (ver secção 4.2.).

1. Antes de misturar, a saqueta é utilizada para dissolução do pó. É utilizada uma tesoura para cortar a saqueta ao longo da linha a tracejado.
2. A opção apropriada listada abaixo, é escolhida para misturar e administrar com o líquido da formulação para crianças, com a bebida ou com os alimentos. Os volumes maiores ou as quantidades líquido da formulação para crianças, da bebida ou dos alimentos podem ser utilizados para o doseamento. Deverá ser assegurado que o doente ingira toda a formulação líquida para crianças, a bebida ou os alimentos que contenham o pó.
  - A: Para misturar o número recomendado de saquetas de REYATAZ pó oral com a formulação líquida para crianças num pequeno copo ou num recipiente pequeno, e para administrar com uma seringa oral, que poderá ser solicitada ao seu farmacêutico:
    - É utilizada uma colher para misturar o conteúdo do número apropriado de saquetas (4 ou 5 saquetas dependendo do peso da criança) com 10 ml da formulação líquida para crianças no copo ou no recipiente pequeno. O conteúdo total da mistura é transferido para uma seringa oral e administrado oralmente em direção à bochecha direita ou esquerda da criança. Outros 10 ml da formulação são vertidos para dentro de um copo ou recipiente de modo a proceder à lavagem do REYATAZ pó oral remanescente que se encontra no copo ou recipiente. A mistura é transferida para a seringa e administrada oralmente em direção à bochecha direita ou esquerda da criança.
  - B: Para misturar o número recomendado de saquetas de REYATAZ pó oral com uma bebida, tal como leite ou água, num pequeno copo de bebida:
    - É utilizada uma colher para misturar o conteúdo das saquetas com 30 ml da bebida. A criança irá beber a mistura. São adicionados 15 ml adicionais da bebida ao copo de modo a proceder à lavagem completa do copo e do seu conteúdo. A criança irá beber toda a mistura residual.
    - caso seja utilizada água, deverão ser administrados alimentos ao mesmo tempo.
  - C: Misturar a número recomendado de saquetas de REYATAZ pó oral com alimentos tais como polpa de maçã ou iogurte num recipiente pequeno:
    - Uma colher de sopa de alimentos é utilizada para misturar o conteúdo das saquetas. A mistura é administrada à criança. Uma colher de sopa adicional de comida é adicionada ao recipiente pequeno para que o pó do recipiente e o conteúdo sejam misturados. Toda a mistura residual é administrada à criança.
3. Toda a dosagem de REYATAZ pó oral (misturada na formulação líquida para crianças, na bebida ou nos alimentos) é administrada dentro de uma hora após a preparação ter sido efetuada (a mistura pode ser deixada à temperatura ambiente, a menos de 30 °C, durante este período).
4. A formulação para crianças, a bebida ou os alimentos adicionais podem ser consumidos após a administração de toda a mistura.
5. Ritonavir é administrado imediatamente após a administração de REYATAZ pó oral.

Para detalhes adicionais para a preparação e administração de REYATAZ pó oral, ver o Folheto Informativo, Instruções de utilização.

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

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanda

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

EU/1/03/267/012

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

Data da primeira autorização: 02 março 2004  
Data da última renovação: 06 fevereiro 2009

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

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 RESPONSÁVEL 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 RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Itália

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanda

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories  
Unit 12 & 15, Distribution Centre  
Shannon Industrial Estate  
Shannon, Co. Clare, V14 DD39  
Irlanda

O folheto informativo impresso do medicamento deverá conter o nome e a morada 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 de introdução 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 E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**TEXTO PARA A EMBALAGEM EXTERIOR (EMBALAGENS COM FRACO E BLISTER) E TEXTO PARA RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

REYATAZ 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**

Excipientes: contém lactose (consultar o folheto informativo para informações adicionais).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cartonagem da embalagem com frasco (1 frasco): 60 cápsulas

Cartonagem da embalagem com frasco: Cartonagem da embalagem com frasco: (3 frascos): 3 x 60 cápsulas (3 frascos de 60 cápsulas)

Rótulo da embalagem com frasco: 60 cápsulas

Embalagem com blister: 60 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

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

**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. {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Embalagem com frasco:

Não conservar acima de 25 °C.

Embalagem com blister:

Não conservar acima de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem.

**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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanda

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

Embalagem com frasco

60 cápsulas: EU/1/03/267/005

3 x 60 cápsulas: EU/1/03/267/011

Embalagem com blister:

60 cápsulas: EU/1/03/267/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Embalagem exterior: reyataz 200 mg

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D</b> |
|------------------------------------------------------|

Código de barras 2D com identificador único incluído.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

REYATAZ 200 mg cápsulas  
atazanavir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**TEXTO PARA A EMBALAGEM EXTERIOR (EMBALAGENS COM FRACO E BLISTER) E TEXTO PARA RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

REYATAZ 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**

Excipientes: contém lactose (consultar o folheto informativo para informações adicionais).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cartonagem da embalagem com frasco (1 frasco): 30 cápsulas

Cartonagem da embalagem com frasco: (3 frascos): 3 x 30 cápsulas (3 frascos de 30 cápsulas)

Rótulo da embalagem com frasco: 30 cápsulas

Embalagem com blister: 30 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

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

**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. {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Embalagem com frasco:

Não conservar acima de 25 °C.

Embalagem com blister:

Não conservar acima de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem.

**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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanda

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

Embalagem com frasco

30 cápsulas: EU/1/03/267/008

3 x 30 cápsulas: EU/1/03/267/010

Embalagem com blister:

30 cápsulas: EU/1/03/267/009

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Embalagem exterior: reyataz 300 mg

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D</b> |
|------------------------------------------------------|

Código de barras 2D com identificador único incluído.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

REYATAZ 300 mg cápsulas  
atazanavir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****TEXTO PARA A EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

REYATAZ 50 mg pó oral  
Atazanavir Via oral

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

Cada saqueta contém 50 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: contém aspartame e sacarose (consultar o folheto informativo para informações adicionais).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó oral  
30 saquetas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**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. {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

**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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanda

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

EU/1/03/267/012

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Embalagem exterior: reyataz 50 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 MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**REYATAZ 50 mg PÓ ORAL - SAQUETA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

REYATAZ 50 mg pó oral  
atazanavir  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

50 mg

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### REYATAZ 200 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

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

#### 1. O que é REYATAZ e para que é utilizado

**REYATAZ 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, REYATAZ reduz o risco do desenvolvimento de doenças relacionadas com a infeção pelo VIH.

REYATAZ cápsulas pode ser utilizado por adultos e crianças de idade igual ou superior a 6 anos. O seu médico receitou-lhe REYATAZ 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 REYATAZ que é mais adequada para si.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar REYATAZ

##### Não tome REYATAZ

- **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 REYATAZ
- **se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:** ver também *Outros medicamentos e REYATAZ*
  - 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); pimizida (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 maior); 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 REYATAZ, 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

**REYATAZ 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 REYATAZ. Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar REYATAZ 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 REYATAZ pode afetar o funcionamento dos seus rins.

Em doentes a tomar REYATAZ 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 REYATAZ. 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ**

**Não pode tomar REYATAZ com alguns medicamentos.** Estes medicamentos estão listados em Não tome REYATAZ, no início da Secção 2.

Há outros medicamentos que não se devem misturar com REYATAZ. 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 contraceptivo oral ("**pílula**") com REYATAZ 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 REYATAZ ou 2 horas depois de tomar REYATAZ, bloqueadores H<sub>2</sub> como a famotidina e inibidores da bomba de prótons, 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, dabigatran, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel, prasugrel e ticagrelor (utilizados para reduzir coágulos sanguíneos)
- lamotrigina (antiepilético)
- 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 REYATAZ. 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).

### **REYATAZ com alimentos e bebidas**

É importante que tome REYATAZ 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 se pensa estar grávida ou planeia engravidar, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

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

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.

### **REYATAZ contém lactose**

Se foi informado pelo médico que tem intolerância a alguns açúcares (por exemplo, lactose), contacte-o antes de tomar este medicamento.

## **3. Como tomar REYATAZ**

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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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.

REYATAZ está também disponível em pó oral para utilização em crianças com pelo menos 3 meses de idade e com peso igual ou superior a 5 kg. A troca de REYATAZ pó oral para REYATAZ cápsulas é encorajada assim que os doentes sejam capazes de engolir cápsulas de forma contínua.

Poderá ocorrer uma alteração da dose ao ocorrer a troca entre pó e cápsulas. O seu médico decidirá qual a dose correta com base no peso da criança.

Não há recomendações posológicas de REYATAZ para doentes pediátricos com idade inferior a 3 meses de idade.

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

#### **Se tomar mais REYATAZ do que deveria**

Caso tome ou caso a sua criança tome demasiado REYATAZ, poderá ocorrer amarelecimento da pele e/ou dos olhos (icterícia) e batimento cardíaco irregular (prolongamento do intervalo QTc). Se, por acidente, tiver tomado mais REYATAZ 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 REYATAZ**

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 REYATAZ**

Não pare de tomar REYATAZ sem indicação do seu médico.

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

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Ao tratar a infeção pelo VIH nem sempre é fácil saber quais os efeitos secundários causados por REYATAZ, 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 secundários 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 REYATAZ. A erupção grave pode ocorrer em associação com outros sintomas que podem ser graves. Pare de tomar REYATAZ 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 secundários 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 REYATAZ. 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 REYATAZ. Os sintomas de problemas da vesícula biliar podem incluir dor na zona direita ou na zona média alta do estômago, náuseas, vômitos, febre, ou amarelecimento da sua pele ou da parte branca dos seus olhos.
- O REYATAZ pode afetar o funcionamento dos seus rins.
- Poderão ocorrer com pouca frequência pedras nos rins em pessoas a tomar REYATAZ. 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 secundários notificados em doentes tratados com REYATAZ são os seguintes:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dor de cabeça
- vômitos, 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
- insônia (dificuldade em dormir)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 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 secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar REYATAZ**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, na embalagem exterior ou no blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C.

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 REYATAZ**

- A substância ativa é o atazanavir. Cada cápsula contém 200 mg de atazanavir (como sulfato).
- Os outros componentes são crospovidona, lactose mono-hidratada e estearato de magnésio. O invólucro da cápsula e a tinta de impressão contêm gelatina, goma laca, hidróxido de amónio, simeticone, propilenoglicol, indigotina (E132) e dióxido de titânio (E171).

### **Qual o aspeto de REYATAZ e conteúdo da embalagem**

Cada cápsula de REYATAZ 200 mg contém 200 mg de atazanavir.

Cápsula opaca, azul, impressa com tinta branca, com "BMS 200 mg" numa metade e "3631" na outra metade.

REYATAZ 200 mg cápsulas são fornecidas em frascos de 60 cápsulas. Numa cartonagem são fornecidos um ou três frascos de 60 cápsulas.

REYATAZ 200 mg cápsulas também são fornecidas em embalagens de blisters de 60 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações em todos os países.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanda

#### **Fabricante**

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Itália

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanda

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

#### **Outras fontes de informação**

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

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### REYATAZ 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

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

#### 1. O que é REYATAZ e para que é utilizado

**REYATAZ 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, REYATAZ reduz o risco do desenvolvimento de doenças relacionadas com a infeção pelo VIH.

REYATAZ cápsulas pode ser utilizado por adultos e crianças de idade igual ou superior a 6 anos. O seu médico receitou-lhe REYATAZ 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 REYATAZ que é mais adequada para si.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar REYATAZ

##### Não tome REYATAZ

- **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 REYATAZ
- **se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:** ver também *Outros medicamentos e REYATAZ*
  - 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 REYATAZ, 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

**REYATAZ 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 REYATAZ. Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar REYATAZ 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 REYATAZ pode afetar o funcionamento dos seus rins.

Em doentes a tomar REYATAZ 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 REYATAZ. 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ

**Não pode tomar REYATAZ com alguns medicamentos.** Estes medicamentos estão listados em Não tome REYATAZ, no início da Secção 2.

Há outros medicamentos que não se devem misturar com REYATAZ. 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 contraceptivo oral ("**pílula**") com REYATAZ 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 REYATAZ ou 2 horas depois de tomar REYATAZ, bloqueadores H<sub>2</sub> como a famotidina e inibidores da bomba de prótons, 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, dabigatran, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel, prasugrel e ticagrelor (utilizados para reduzir coágulos sanguíneos)
- lamotrigina (antiepilético)
- 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 REYATAZ. 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).

### **REYATAZ com alimentos e bebidas**

É importante que tome REYATAZ 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 se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

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

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.

### **REYATAZ contém lactose**

Se foi informado pelo médico que tem intolerância a alguns açúcares (por exemplo, lactose), contacte-o antes de tomar este medicamento.

## **3. Como tomar REYATAZ**

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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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.

REYATAZ está também disponível em pó oral para utilização em crianças com pelo menos 3 meses de idade e com peso igual ou superior a 5 kg. A troca de REYATAZ pó oral para REYATAZ cápsulas é encorajada assim que os doentes sejam capazes de engolir cápsulas de forma contínua.

Poderá ocorrer uma alteração da dose ao ocorrer a troca entre pó e cápsulas. O seu médico decidirá qual a dose correta com base no peso da criança.

Não há recomendações posológicas de REYATAZ para doentes pediátricos com idade inferior a 3 meses de idade.

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

#### **Se tomar mais REYATAZ do que deveria**

Caso tome ou caso a sua criança tome demasiado REYATAZ, poderá ocorrer amarelecimento da pele e/ou dos olhos (icterícia) e batimento cardíaco irregular (prolongamento do intervalo QTc). Se, por acidente, tiver tomado mais REYATAZ 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 REYATAZ**

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 REYATAZ**

Não pare de tomar REYATAZ sem indicação do seu médico.

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

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Ao tratar a infeção pelo VIH nem sempre é fácil saber quais os efeitos secundários causados por REYATAZ, 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 secundários 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 REYATAZ. A erupção grave pode ocorrer em associação com outros sintomas que podem ser graves. Pare de tomar REYATAZ 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 secundários 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 REYATAZ. 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 REYATAZ. Os sintomas de problemas da vesícula biliar podem incluir dor na zona direita ou na zona média alta do estômago, náuseas, vômitos, febre, ou amarelecimento da sua pele ou da parte branca dos seus olhos.
- O REYATAZ pode afetar o funcionamento dos seus rins.
- Poderão ocorrer com pouca frequência pedras nos rins em pessoas a tomar REYATAZ. 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 secundários notificados em doentes tratados com REYATAZ são os seguintes:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dor de cabeça
- vômitos, 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
- insônia (dificuldade em dormir)

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 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 secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar REYATAZ**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, na embalagem exterior ou no blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C.

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 REYATAZ**

- A substância ativa é o atazanavir. Cada cápsula contém 300 mg de atazanavir (como sulfato).
- Os outros componentes são crospovidona, lactose mono-hidratada e estearato de magnésio. O invólucro da cápsula e a tinta de impressão contêm gelatina, goma laca, hidróxido de amónio, simeticone, óxido de ferro, vermelho, óxido de ferro, negro, óxido de ferro, amarelo, propilenoglicol, indigotina (E132) e dióxido de titânio (E171).

### **Qual o aspeto de REYATAZ e conteúdo da embalagem**

Cada cápsula de REYATAZ 300 mg contém 300 mg de atazanavir.

Cápsula opaca, vermelha e azul, impressa com tinta branca, com "BMS 300 mg" numa metade e "3622" na outra metade.

REYATAZ 300 mg cápsulas são fornecidas em frascos de 30 cápsulas. Numa cartonagem são fornecidos um ou três frascos de 30 cápsulas.

REYATAZ 300 mg cápsulas também são fornecidas em embalagens de blisters de 30 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações em todos os países.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanda

**Fabricante**

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Itália

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanda

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### REYATAZ 50 mg pó oral 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

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

#### 1. O que é REYATAZ e para que é utilizado

**REYATAZ 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, REYATAZ reduz o risco do desenvolvimento de doenças relacionadas com a infeção pelo VIH.

REYATAZ pó oral pode ser utilizado em crianças com pelo menos 3 meses de idade e com pelo menos 5 kg de peso (ver secção 3. Como tomar REYATAZ). O seu médico receitou-lhe REYATAZ porque tem uma infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Deverá ser sempre utilizado com uma dose baixa de ritonavir em associação com outros medicamentos anti-VIH. O seu médico discutirá consigo qual a associação destes medicamentos com REYATAZ que é mais adequada para si.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar REYATAZ

##### Não tome REYATAZ

- **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 REYATAZ
- **se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:** ver também *Outros medicamentos e REYATAZ*
  - 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 maior); 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 REYATAZ, 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

**REYATAZ 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 REYATAZ. Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar REYATAZ 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 REYATAZ pode afetar o funcionamento dos seus rins.

Em doentes a tomar REYATAZ 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 REYATAZ. 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ**

**Não pode tomar REYATAZ com alguns medicamentos.** Estes medicamentos estão listados em Não tome REYATAZ, no início da Secção 2.

Há outros medicamentos que não se devem misturar com REYATAZ. 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 contraceptivo oral ("**pílula**") com REYATAZ 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 REYATAZ ou 2 horas depois de tomar REYATAZ, bloqueadores H<sub>2</sub> como a famotidina e inibidores da bomba de prótons, 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, dabigatran, edoxabano, rivaroxabano, varfarina, clopidogrel, prasugrel e ticagrelor (utilizados para reduzir coágulos sanguíneos)
- lamotrigina (antiepilético)
- 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 REYATAZ. 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).

### **REYATAZ com alimentos e bebidas**

Ver secção 3. Como tomar REYATAZ.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

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

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.

### **REYATAZ pó oral contém:**

- 63 mg de aspartame por saqueta. O aspartame é uma fonte de fenilalanina. Poderá ser prejudicial para pessoas com fenilcetonúria (PKU, *phenylketonuria*), uma perturbação genética rara na qual a fenilalanina se acumula porque o corpo não a pode eliminar adequadamente.
- 1,3 g de sacarose por saqueta. Isto deve ser tido em consideração em doentes com diabetes mellitus. Pode ser prejudicial para os dentes. Caso tenha sido informado pelo seu médico que a sua criança tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de dar este medicamento à sua criança.

## **3. Como tomar REYATAZ**

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.

**Para crianças (com pelo menos 3 meses de idade e peso igual ou superior a 5 kg), a dose correta será determinada pelo médico da criança com base no peso corporal da criança.** A dose de REYATAZ pó oral para crianças é calculada pelo peso corporal, e é tomada uma vez por dia com alimentos e ritonavir como mostrado abaixo:

| Peso corporal (kg)          | Dose de REYATAZ uma vez por dia (mg) | Dose* de ritonavir uma vez por dia (mg) |
|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| Pelo menos 5 a menos de 15  | 200 mg (4 saquetas <sup>a</sup> )    | 80 mg <sup>b</sup>                      |
| Pelo menos 15 a menos de 35 | 250 mg (5 saquetas <sup>a</sup> )    | 80 mg <sup>b</sup>                      |
| pelo menos 35               | 300 mg (6 saquetas <sup>a</sup> )    | 100 mg <sup>c</sup>                     |

<sup>a</sup>Cada saqueta contém 50 mg de REYATAZ

<sup>b</sup>Ritonavir solução oral

<sup>c</sup>Ritonavir solução oral ou cápsulas/comprimidos

REYATAZ está também disponível em cápsulas para utilização em adultos e crianças com pelo menos 6 anos de idade, que pesem pelo menos 15 kg e que sejam capazes de engolir cápsulas. A troca de REYATAZ pó oral para REYATAZ cápsulas é encorajada assim que sejam capazes de engolir cápsulas de forma contínua.

Poderá ocorrer uma alteração da dose ao ocorrer a troca entre pó e cápsulas. O seu médico decidirá qual a dose correta com base no peso da criança.

Não há recomendações posológicas de REYATAZ para doentes pediátricos com idade inferior a 3 meses de idade.

#### **Instruções para REYATAZ pó oral:**

- Para crianças que não sejam capazes de beber por um copo, REYATAZ pó oral deve ser tomado com alimentos ou bebida. Se REYATAZ pó oral for misturado com água, deverão ser dados alimentos ao mesmo tempo.
- Para crianças que não consigam comer alimentos sólidos ou beber por um copo, REYATAZ pó oral deve ser misturado numa fórmula infantil, devendo ser administrada utilizando-se uma seringa oral. Solicite ao seu farmacêutico uma seringa oral. Não use nenhum recipiente para administrar REYATAZ misturado com a formulação para crianças.
- Ver as "Instruções de utilização" no final do folheto informativo para como preparar e administrar a dose de REYATAZ pó oral.
- REYATAZ pó oral deve ser administrado dentro dos 60 minutos após a mistura efetuada.

#### **Se tomar mais REYATAZ do que deveria**

Caso tome ou caso a sua criança tome demasiado REYATAZ, poderá ocorrer amarelecimento da pele e/ou dos olhos (icterícia) e batimento cardíaco irregular (prolongamento do intervalo QTc).

Se, por acidente, tiver tomado mais REYATAZ 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 REYATAZ**

Se não tomou uma dose ou caso se tenha esquecido de dar à sua criança uma dose, tome ou dê 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 ou não dê a dose em falta. Espere e tome ou dê a dose seguinte à hora prevista. **Não tome nem dê uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.**

## **Se parar de tomar REYATAZ**

Não pare de tomar REYATAZ sem indicação do seu médico.

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

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Ao tratar a infecção pelo VIH nem sempre é fácil saber quais os efeitos secundários causados por REYATAZ, por outros medicamentos que esteja a tomar ou pela própria infecção 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 secundários 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 REYATAZ. A erupção grave pode ocorrer em associação com outros sintomas que podem ser graves. Pare de tomar REYATAZ 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 secundários 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 REYATAZ. 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 REYATAZ. Os sintomas de problemas da vesícula biliar podem incluir dor na zona direita ou na zona média alta do estômago, náuseas, vômitos, febre, ou amarelecimento da sua pele ou da parte branca dos seus olhos.
- O REYATAZ pode afetar o funcionamento dos seus rins.
- Poderão ocorrer com pouca frequência pedras nos rins em pessoas a tomar REYATAZ. 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 secundários notificados em doentes tratados com REYATAZ são os seguintes:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dor de cabeça
- vômitos, 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 1.000 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 secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar REYATAZ**

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

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

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Não abrir a saqueta até estar pronta a utilizar.

Após misturar o pó oral com alimentos ou bebida, o preparado pode ser armazenado à temperatura ambiente (abaixo dos 30°C) durante 1 hora.

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 REYATAZ**

- A substância ativa é o atazanavir. Cada saqueta contém 50 mg de atazanavir (como sulfato).
- Os outros componentes são aspartame (E951), sacarose e aroma de laranja-baunilha.

### **Qual o aspeto de REYATAZ e conteúdo da embalagem**

Cada saqueta de REYATAZ 50 mg pó oral contém 50 mg de atazanavir.

Está disponível um tamanho de embalagem: 1 embalagem com 30 saquetas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanda

### **Fabricante**

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories  
Unit 12 & 15, Distribution Centre  
Shannon Industrial Estate  
Shannon, Co. Clare, V14 DD39  
Irlanda

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

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

## **Instruções de utilização**

Estas instruções mostram-lhe como preparar e administrar a dose de REYATAZ pó oral. Certifique-se que leu e compreendeu estas instruções antes de dar este medicamento à sua criança. O médico da sua criança deverá decidir a dose correta com base na sua idade e peso.

Dê sempre o medicamento à sua criança dentro dos 60 minutos após efetuar a mistura.

### **Antes de dar o medicamento**

1. Determinar a dose e o número de saquetas de REYATAZ pó oral necessário (ver secção 3 Como utilizar REYATAZ).
2. Antes da utilização, verifique a saqueta. Corte cada saqueta ao longo da linha a tracejado.
3. Escolha a opção apropriada listada abaixo para dar REYATAZ pó oral à sua criança. Podem ser utilizados volumes ou quantidades maiores da formulação líquida para crianças, da bebida ou dos alimentos. Assegure-se que toda a formulação para crianças, a bebida ou os alimentos que contêm o medicamento, são tomados.

### **Preparação e administração do medicamento com a formulação para crianças utilizando-se um copo ou um recipiente pequeno e uma seringa oral (solicite ao seu farmacêutico uma seringa oral):**

1. Pegue num copo ou num pequeno recipiente e coloque no seu interior o conteúdo das saquetas.
2. Adicione 10 ml do preparado líquido da formulação para crianças e misture com uma colher.
3. Coloque a ponta da seringa oral na mistura e puxe o êmbolo até que a quantidade total da formulação para crianças fique no interior da seringa.
4. Coloque a seringa na boca da criança (em direção à face interior de uma das bochechas) e empurre o êmbolo que todo o medicamento seja libertado.
5. Coloque outros 10 ml do preparado da formulação para crianças no mesmo copo ou recipiente e proceda à lavagem do pó remanescente.
6. Coloque a ponta da seringa na mistura e puxe o êmbolo até que a quantidade total da formulação para crianças seja removida do recipiente.
7. Coloque a seringa na boca da criança (em direção à face interior de uma das bochechas) e empurre o êmbolo que todo o medicamento seja libertado.
8. Dê à sua criança a dose recomendada de ritonavir imediatamente após lhe ter sido dado REYATAZ pó oral.

### **Preparação e administração do medicamento com bebidas**

1. Coloque o conteúdo das saquetas num copo pequeno de bebida.
2. Adicione 30 ml da bebida e misture com uma colher.
3. Faça com que a criança beba a mistura.
4. Adicione outros 15 ml de bebida, misture e faça com que a criança beba a mistura.
5. Se for utilizada água, deverão ser dados alimentos ao mesmo tempo.

### **Preparação e administração do medicamento com comida**

1. Encha um pequeno recipiente com o conteúdo das saquetas.
2. Adicione um mínimo de alimentos com uma colher de sopa e misture.
3. Alimente a criança com a mistura.
4. Adicione uma colher de sopa ao recipiente, misture e alimente a sua criança novamente.

Caso tenha alguma questão em como preparar ou dar uma dose de REYATAZ pó oral, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.