IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Antivirótico

Nome do produto: Sulfato de Atazanavir

Nome genérico: Sulfato de Atazanavir

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 150 mg em embalagem com 30 cápsulas.
Cápsulas de 150 mg em embalagem com 60 cápsulas.
Cápsulas de 200 mg em embalagem com 60 cápsulas.
Cápsulas de 300 mg em embalagem com 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 150mg, 200 mg ou 300 mg de atazanavir, na forma de sulfato de atazanavir.
Ingredientes inativos: lactose monoidratada, crospovidona e estearato de magnésio.

Composição da cápsula:
Sulfato de Atazanavir 150 mg: gelatina e corante FD&C azul nº 2 e dióxido de titânio.
Sulfato de Atazanavir 200 mg: gelatina e corante FD&C azul n° 2 e dióxido de titânio.
Sulfato de Atazanavir 300 mg: gelatina, corante FD&C azul n°2, dióxido de titânio, óxido de ferro preto, óxido de ferro vermelho, e óxido de ferro amarelo.
As cápsulas são impressas com tinta contendo goma-laca, dióxido de titânio, corante FD&C azul n°2, álcool isopropílico, hidróxido de amônio, propilenoglicol, álcool n-butílico, simeticona e álcool desidratado.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Sulfato de Atazanavir é indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento da infecção por HIV-1[1].

Esta indicação está baseada em análises de níveis plasmáticos de RNA de HIV-1 e contagem de células CD4+ de estudos controlados de 96 semanas de duração em pacientes sem tratamento prévio

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

com antirretroviral e 48 semanas de duração em pacientes adultos ou pediátricos acima de 6 anos de idade previamente tratados com antirretrovirais.

Os seguintes pontos devem ser considerados quando se inicia terapia com **Sulfato de Atazanavir**:
- Em pacientes tratados com antirretrovirais com falha virológica anterior, recomenda-se coadministração de **Sulfato de Atazanavir** com ritonavir.
- No estudo AI424-045, **Sulfato de Atazanavir** + ritonavir e lopinavir + ritonavir foram similares para objetivo primário de eficácia na diferença de tempo médio de alteração de níveis de RNA de HIV do basal. O estudo não foi amplo o suficiente para se alcançar uma conclusão definitiva de que **Sulfato de Atazanavir** + ritonavir e lopinavir + ritonavir são equivalentes no objetivo secundário de eficácia das proporções de RNA de HIV indetectáveis.
- O número de mutações a inibidores de protease no basal afetou a resposta virológica à combinação **Sulfato de Atazanavir** + ritonavir (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Resistência**).

Sulfato de Atazanavir deverá ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial.

A eficácia de **Sulfato de Atazanavir** tem sido demonstrada em pacientes com ou sem tratamento anterior com antirretrovirais (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

[1] CID: Z21- Estado de infecção assintomática pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e CID: B24- Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV] não especificada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes adultos sem terapia antirretroviral prévia

Estudo AI424-138 (1)

Este foi um estudo aberto, randomizado, multicêntrico de 96 semanas de duração, comparando **Sulfato de Atazanavir** (300 mg 1x/dia) mais ritonavir (100 mg 1x/dia) ao lopinavir mais ritonavir (400/100 mg 2x/dia), cada um em combinação com dose fixa de tenofovir mais entricitabina (300/200 mg 1x/dia), em 878 pacientes virgens de tratamento antirretroviral. Os pacientes tinham idade média de 36 anos (faixa etária: 19–72), 49% eram caucasianos, 18% negros, 9% asiáticos, 23% hispânicos/mestiços/etnia mista e 68% eram homens. A contagem mediana plasmática de células CD4+ no baseline foi de 204 células/mm^3 (variação de 2 a 810 células/mm^3) e o nível plasmático de RNA de HIV-1 no valor basal foi de 4,94 $\log_{10}$ cópias/mL (variação de: 2,60 a 5,88 $\log_{10}$ cópias/mL). A resposta ao tratamento e os resultados até a Semana 96 são apresentados na Tabela 1.

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Tabela 1: Resultados do tratamento randomizado até a semana 96 (Estudo AI424-138).

Resultado	Sulfato de Atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg (1x/dia) com tenofovir/entricitabina (1x/dia)[a] (n=441) 96 semanas	lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg (2x/dia) com tenofovir/entricitabina (1x/dia)[a] (n=437) 96 semanas
Com resposta[b, c, d]	75%	68%
Falha virológica[e]	17%	19%
Rebote	8%	10%
Nunca suprimidos até Semana 96	9%	9%
Óbito	1%	1%
Descontinuaram devido a evento adverso	3%	5%
Descontinuaram por outros motivos[f]	4%	7%

[a]Como uma combinação de dose fixa: 300 mg de tenofovir, 200 mg de entricitabina 1x/dia.

[b]Pacientes obtiveram RNA HIV <50 cópias/mL na Semana 96. Roche Amplicor®, ensaio ultrassensível v1.5.

[c] Análise ITT pré-especificada na Semana 48 usando coorte randomizada: atazanavir / ritonavir 78% e lopinavir / ritonavir 76% [diferença estimada: 1,7% (95% intervalo de confiança: -3,8%, 7,1%)]

[d] Análise ITT pré-especificada na Semana 96 usando coorte randomizada: atazanavir / ritonavir 74% e lopinavir / ritonavir 68% [diferença estimada: 6,1% (95% intervalo de confiança: 0,3%, 12,0%)]

[e]Inclui rebote viral e falha para se atingir RNA de HIV confirmado <50 cópias/mL até a Semana 96.

[f]Inclui perda de acompanhamento, retirada do paciente, não-aderência, violação ao protocolo, e outros motivos.

Durante 96 semanas de terapia, a proporção de pacientes com resposta entre os pacientes com cargas virais altas (isto é, RNA de HIV no baseline ≥100.000 cópias/mL) foi comparável para os braços de **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir e de lopinavir/ritonavir. Na semana 96 o aumento mediano em relação ao valor basal na contagem de células CD4+ foi de 261 células/mm^3 para o braço **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir e 273 células/mm^3 para o braço lopinavir/ritonavir.

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Estudo AI424-034 [2]

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico, que comparou **Sulfato de Atazanavir** (400 mg uma vez ao dia) ao efavirenz (600 mg uma vez ao dia), cada um em combinação com uma dose fixa de lamivudina (3TC) (150 mg) e zidovudina (ZDV) (300 mg) administradas duas vezes ao dia, em 810 pacientes sem tratamento prévio com antirretroviral. Os pacientes tinham uma idade média de 34 anos (faixa: 18 a 73), 36% eram hispânicos, 33% caucasianos e 65% homens. A média basal da contagem de célula CD4+ foi de 321 células/mm^3 (faixa: 64 a 1424 células/mm^3) e a média basal do nível plasmático de RNA de HIV-1 foi de 4,8 $\log_{10}$ cópias/mL (faixa: 2,2 a 5,9 $\log_{10}$cópias/mL). A resposta ao tratamento e resultados do tratamento até a semana 48 estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados do tratamento randomizado até a semana 48 (Estudo AI424-034).

Resultado	Sulfato de Atazanavir 400 mg uma vez ao dia + lamivudina + zidovudina[d] (n = 405)	efavirenz 600 mg uma vez ao dia + lamivudina + zidovudina[d] (n = 405)
Voluntários que responderam[a]	67% (32%)	62% (37%)
Falha virológica[b]	20%	21%
Rebote viral	17%	16%
Nunca suprimida até a semana 48	3%	5%
Morte	-	< 1%
Descontinuação devido a evento adverso	5%	7%
Descontinuação por outras razões[c]	8%	10%

[a]Pacientes que atingiram e mantiveram confirmadas menos de 400 cópias/mL (< 50 cópias/mL) de RNA de HIV até a semana 48. Ensaio Roche Amplicor® HIV-1 Monitor™, versão de teste 1.0 ou 1.5 conforme geograficamente adequado.
[b]Inclui rebote viral confirmado e falha em atingir menos de 400 cópias/mL de RNA de HIV confirmadas até a semana 48.
[c]Inclui perda de seguimento, retirada de pacientes, não adesão, violação do protocolo e outras razões.
[d]Como uma combinação de dose fixa: 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina, duas vezes ao dia.

Durante 48 semanas de terapia, a proporção de voluntários que respondeu entre os pacientes com altas cargas virais (isto é, valor basal ≥ 100.000 cópias/mL de RNA de HIV) foi comparável para os braços de **Sulfato de Atazanavir** e efavirenz. O aumento médio a partir do valor basal na contagem de células CD4+ foi de 176 células/mm^3 no braço de **Sulfato de Atazanavir** e 160 células/mm^3 no braço de efavirenz.

Estudo AI424-008 [3]

Este foi um estudo de 48 semanas, randomizado, multicêntrico e cego para a dose de **Sulfato de Atazanavir** e comparou duas dosagens de **Sulfato de Atazanavir** (400 mg e 600 mg uma vez ao

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

dia) ao nelfinavir (1250 mg duas vezes ao dia), cada um em combinação com lamivudina (150 mg) e estavudina (40 mg), administradas duas vezes ao dia, em 467 pacientes sem tratamento anterior com antirretroviral. Os pacientes tinham idade média de 35 anos (faixa: 18 a 69), 55% eram caucasianos e 63% homens. A média basal da contagem de célula CD4+ foi de 295 células/mm^3 (faixa: 4 a 1003 células/mm^3) e a média basal do nível plasmático de RNA de HIV-1 foi de 4,7 $\log_{10}$ cópias/mL (faixa: 1,8 a 5,9 $\log_{10}$ cópias/mL). A resposta ao tratamento e resultados do tratamento até a semana 48 estão apresentados na Tabela 3:

Tabela 3: Resultados do tratamento randomizado até a semana 48 (Estudo AI424-008).

Resultado	Sulfato de Atazanavir 400 mg uma vez ao dia + lamivudina + estavudina (n = 181)	nelfinavir 1250 mg duas vezes ao dia + lamivudina + estavudina (n = 91)
Voluntários que responderam[a]	67% (33%)	59% (38%)
Falha virológica[b]	24%	27%
Rebote viral	14%	14%
Nunca suprimida até a semana 48	10%	13%
Morte	< 1%	-
Descontinuação devido a evento adverso	1%	3%
Descontinuação por outras razões[c]	7%	10%

[a]Pacientes que atingiram e mantiveram confirmadas menos de 400 cópias/mL (< 50 cópias/mL) de RNA de HIV até a semana 48. Ensaio Roche Amplicor® HIV-1 Monitor™, versão de teste 1.0 ou 1.5 conforme geograficamente adequado.
[b]Inclui rebote viral confirmado e falha em atingir menos de 400 cópias/mL de RNA de HIV confirmadas até a semana 48.
[c]Inclui perda de seguimento, retirada de pacientes, não adesão, violação do protocolo e outras razões.

Durante 48 semanas de terapia, o aumento médio a partir do valor basal de contagem de células CD4+ foi de 234 células/mm^3 no braço de **Sulfato de Atazanavir** 400 mg e 211 células/mm^3 no braço de nelfinavir.

Pacientes adultos com terapia antirretroviral prévia

Estudo AI424-045 (4)

Este foi um estudo, randomizado e multicêntrico que compara **Sulfato de Atazanavir** (300 mg uma vez ao dia) com ritonavir (100 mg uma vez ao dia) ao **Sulfato de Atazanavir** (400 mg uma vez ao dia) com saquinavir cápsulas de gelatina mole (1200 mg uma vez ao dia), e ao lopinavir + ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia), cada um em combinação com tenofovir e um ITRN (inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo), em 347 (dos 358 randomizados) pacientes que apresentaram falha virológica nos regimes HAART (highly active antiretroviral therapy / terapia antirretroviral altamente ativa) contendo inibidores de protease, ITRNs e ITRNNs (inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo). O tempo médio de exposição prévia a antirretrovirais foi de 139 semanas para inibidores de protease, 283 semanas para ITRNs e 85

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

semanas para ITRNNs. A idade média foi de 41 anos (faixa: 24 – 74); 60% eram Caucasianos e 78% eram homens. A média basal da contagem de célula CD4+ foi de 338 células/mm^3 (faixa: 14 a 1543 células/mm^3) e a média basal do nível plasmático de RNA de HIV-1 foi de 4,4 $\log_{10}$ cópias/mL (faixa: 2,6 a 5,88 $\log_{10}$ cópias/mL).

Resultados do tratamento até a semana 48 para os braços de **Sulfato de Atazanavir** + ritonavir e lopinavir + ritonavir estão apresentados na Tabela 4. **Sulfato de Atazanavir** + ritonavir e lopinavir + ritonavir foram similares no objetivo primário de avaliação de eficácia na diferença do tempo médio de alteração de níveis de RNA de HIV do basal. Estudo AI424-045 não foi amplo o suficiente para alcançar uma conclusão definitiva que **Sulfato de Atazanavir** + ritonavir e lopinavir + ritonavir são equivalentes na avaliação do objetivo secundário de eficácia das proporções de RNA de HIV indetectáveis.

Tabela 4: Resultados do tratamento até a semana 48 no estudo AI424-045 (pacientes com tratamento prévio com antirretrovirais)

Resultados	**Sulfato de Atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg uma vez ao dia + tenofovir + 1 ITRN (n=119)**	**lopinavir/ritonavir (400/100 mg) duas vezes ao dia + tenofovir + 1 ITRN (n=118)**	**Diferença[a] (Sulfato de Atazanavir - lopinavir/ritonavir) (IC)**
Alteração de RNA de HIV do basal ($\log_{10}$ cópias/mL)[b]	-1,58	-1,70	0.12[c] (-0,17; 0,41)
Alteração de CD4+ do basal (células/mm^3)[d]	116	123	-7 (-67, 52)
Porcentagem de Pacientes Respondedores[e]			
RNA do HIV <400 cópias/mL[b]	55%	57%	-2,2% (-14,8%; 10,5%)
RNA do HIV <50 cópias/mL[b]	38%	45%	-7,1% (-19,6%; 5,4%)

[a]Diferença de tempo médio até a semana 48 para RNA do HIV; diferença da semana 48 em porcentagens de RNA do HIV e alterações médias de CD4+, **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir vs lopinavir/ritonavir; CI=97,5% intervalo de confiança para alteração em RNA de HIV; 95% intervalo de confiança em outros aspectos.
[b]Teste Roche Amplicor® Monitor HIV-1™, versão 1.5
[c]Medida preliminar de resultado de eficácia definida no protocolo.
[d]Baseados em medidas de contagem de célula CD4+ dos pacientes no basal e na semana 48 (atazanavir /ritonavir, n=85; lopinavir/ritonavir, n=93).
[e]Pacientes atingiram e mantiveram RNA de HIV-1 < 400 cópias/mL (<50 cópias/mL) até semana 48.

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Nenhum paciente no braço de tratamento de **Sulfato de Atazanavir** + ritonavir e três pacientes no braço de tratamento de lopinavir + ritonavir apresentaram um novo início de evento categoria C do CDC durante o estudo.

No Estudo AI424-045, a alteração média do basal do RNA de HIV-1 plasmático para **Sulfato de Atazanavir** 400 mg com saquinavir (n=115) foi de -1.55 log_{10} cópias/mL e diferença de tempo médio na alteração nos níveis de RNA do HIV-1 versus lopinavir + ritonavir foi de 0,33. O aumento médio correspondente na contagem de células CD4+ foi de 72 células/mm^3. Até a semana 48 de tratamento, a proporção de pacientes neste braço de tratamento com RNA do HIV-1 plasmático < 400 (< 50) cópias/mL foi de 38% (26%). Neste estudo, a coadministração de **Sulfato de Atazanavir** e saquinavir não provou eficácia adequada (vide 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

O estudo AI424-045 também comparou alterações do basal nos valores de lipídios (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Estudo AI424-043 [5]

Este foi um estudo randomizado, aberto e multicêntrico comparando **Sulfato de Atazanavir** (400 mg uma vez ao dia) ao lopinavir + ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia), cada um em combinação com dois ITRNs, em 300 pacientes que apresentaram falha virológica a apenas um regime anterior contendo inibidor de protease. Até a semana 48, a proporção de pacientes com RNA do HIV-1 plasmático <400 (<50) cópias/mL foi de 49% (35%) para pacientes randomizados ao **Sulfato de Atazanavir** (n=144) e 69% (53%) para pacientes randomizados ao lopinavir + ritonavir (n=146). A alteração média do basal foi de -1,59 log_{10} cópias/mL no braço de tratamento de **Sulfato de Atazanavir** e -2,02 log_{10} cópias/mL no braço de lopinavir + ritonavir. Baseado nos resultados deste estudo, **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir é inferior ao lopinavir + ritonavir em pacientes tratados com inibidores de protease com falha virológica anterior e não é recomendado para estes pacientes.

Estudo AI424-182

No estudo clínico AI424-182, **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir (300/100mg ou 400/100mg) em combinação com zidovudina/lamivudina foi administrado durante o segundo ou terceiro trimestre em 41 pacientes grávidas infectadas pelo HIV. Entre as 39 mulheres que completaram o estudo, 38 atingiram RNA de HIV <50 cópias/mL no momento do parto. Seis das 20 (30%) mulheres com **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir 300/100 mg e 13 das 21 (62%) mulheres com **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir 400/100mg apresentaram hiperbilirrubinemia (bilirrubina total maior ou igual a 2.6 vezes o limite superior do normal). Não houve casos de acidose láctica no estudo AI424-182.

A concentração de atazanavir no sangue do cordão umbilical fetal foi de aproximadamente 12-19% da concentração materna. Entre os 40 recém nascidos das 40 grávidas infectadas pelo HIV, todos tiveram resultado negativo para DNA de HIV-1 no parto e/ou durante os 6 primeiros meses após o parto. Todos os 40 recém nascidos receberam tratamento antirretroviral profilático contendo zidovudina. Nenhuma evidência de hiperbilirrubinemia severa (níveis de bilirrubina total maior que 20 mg/dL) ou aguda ou crônica encefalopatia por bilirrubina foi observado entre os neonatos neste estudo. No entanto, 10/36 (28%) dos recém nascidos (6 deles com gestação maior ou igual a 38

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

semanas e 4 deles com gestação menor que 38 semanas) tiveram nível de bilirrubina de 4 mg/dL ou maior no primeiro dia de vida.

A perda da diversidade étnica foi uma limitação do estudo. Na população do estudo, 33/40 (83%) dos recém nascidos eram negros/afroamericanos, que apresentam menor incidência de hiperbilirrubinemia neonatal que caucasianos e asiáticos. Além disso, foram excluídas mulheres com incompatibilidade de Rh, e também mulheres que tiveram bebês que desenvolveram doença hemolítica e/ou tiveram icterícia patológica neonatal (requerendo fototerapia).
Adicionalmente, dos 38 lactentes que tiveram amostras de glicose coletadas no primeiro dia de vida, 3 tinham adequadamente coletado amostras de glicose sérica com valores <40 mg/dL que não puderam ser atribuídas a intolerância materna à glicose, complicações de parto, ou sepse.

Pacientes pediátricos

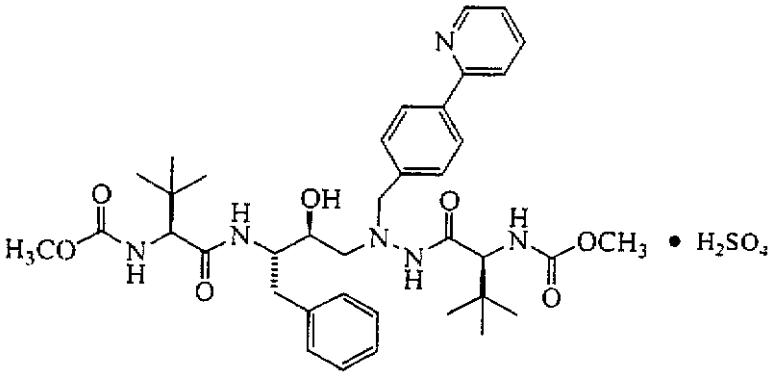
A avaliação da farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de **Sulfato de Atazanavir** é baseada em dados do Estudo PACTG 1020A aberto, multicêntrico, conduzido em pacientes de 3 meses a 21 anos de idade. Neste estudo, 193 pacientes (86 sem terapia antirretroviral prévia e 107 com terapia antirretroviral prévia) receberam **Sulfato de Atazanavir** uma vez ao dia, com ou sem ritonavir, em combinação com 2 ITRNs (Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos).
Foram avaliados 105 pacientes (entre 6 e 18 anos de idade) tratados com **Sulfato de Atazanavir** cápsulas, com ou sem ritonavir. Através da análise por intenção de tratamento a proporção total de pacientes sem terapia antirretroviral prévia e com terapia antirretroviral prévia com HIV RNA <400 cópias/ mL na semana 96 foram 51% (22/43) e 34% (21/32), respectivamente. A proporção total de pacientes sem terapia antirretroviral prévia e com terapia antirretroviral com HIV RNA <50 cópias/ mL na semana 96 foram 47% (20/43) e 24% (15/62), respectivamente.
O aumento médio dos valores basais da contagem absoluta de CD4 na semana 96 de terapia foi 335 células/ mm^3 em pacientes sem terapia antirretroviral prévia e 220 células/ mm^3 em pacientes com terapia antirretroviral prévia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição do princípio ativo

Sulfato de Atazanavir é um azapeptídeo inibidor de protease de HIV-1.
O nome químico do sulfato de atazanavir é o (3S,8S,9S,12S)-3,12-Bis(1,1-dimetiletil)-8-hidróxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-éster dimetil ácido pentaazatetradecanodioico, sulfato (1:1). A fórmula empírica é $C_{38}H_{52}Cl_2N_6O_7 \bullet H_2SO_4$ que corresponde ao peso molecular de 802,9 (sal de ácido sulfúrico). O seu peso molecular é 704,9 (base livre). O sulfato de atazanavir apresenta a seguinte fórmula estrutural:

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br



O sulfato de atazanavir é um pó cristalino de cor branca a amarela pálida. É levemente solúvel em água (4-5 mg/mL, equivalente à base livre) com pH de solução saturada em água em torno de 1,9 a 24 ± 3°C.

Propriedades Farmacodinâmicas

O atazanavir bloqueia seletivamente o processamento de poliproteínas Gag e Gag-Pol virais em células infectadas pelo HIV-1, prevenindo deste modo a formação de vírions maduros.

- Atividade antiviral *in vitro*:
O atazanavir exibe atividade anti-HIV-1, com uma média de concentração inibitória de 50% (IC_{50}) na ausência de soro humano de 2 a 5 nM contra uma variedade de isolados laboratoriais e clínicos de HIV-1 crescidos em células sanguíneas periféricas mononucleares, macrófagos, células CEM-SS e células MT-2. Estudos de atividade antiviral para combinação de dois medicamentos com atazanavir não mostraram antagonismo *in vitro* com ITRNNs (delavirdina, efavirenz e nevirapina), inibidores de protease (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir) e com ITRNs (abacavir, didanosina, entricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina e zidovudina), o inibidor de fusão de HIV-1 enfuvirtida, e dois compostos utilizados no tratamento de hepatite viral, adefovir e ribavirina, sem aumento da citotoxicidade.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética do atazanavir foi avaliada em voluntários adultos sadios e em pacientes infectados pelo HIV após administração de **Sulfato de Atazanavir** 400 mg uma vez ao dia e após administração de **Sulfato de Atazanavir** 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia (vide Tabela 5).

Tabela 5: Farmacocinética de atazanavir no estado de equilíbrio em indivíduos sadios, ou infectados por HIV, alimentados.

	400 mg uma vez ao dia		**300 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia**	
	Voluntários Sadios	**Pacientes Infectados por**	**Voluntários Sadios**	**Pacientes Infectados por**

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

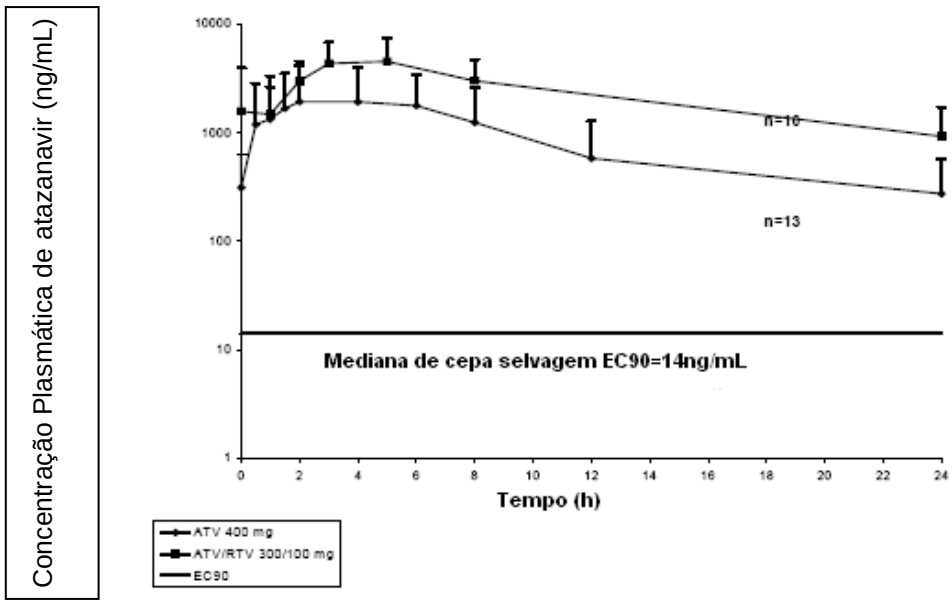
Parâmetro	(n=14)	HIV (n=13)	(n=28)	HIV (n=10)
$C_{máx}$(ng/mL)				
Média Geométrica (CV%)	5199 (26)	2298 (71)	6129 (31)	4422 (58)
Média (DP)	5358 (1371)	3152 (2231)	6450 (2031)	5233 (3033)
$T_{máx}$(h)				
Mediana	2,5	2,0	2,7	3,0
AUC(ng.h/mL)				
Média Geométrica (CV%)	28132 (28)	14874 (91)	57039 (37)	46073 (66)
Média (DP)	29303 (8263)	22262 (20159)	61435 (22911)	53761 (35294)
T1/2 (h)				
Média (DP)	7,9 (2,9)	6,5 (2,6)	18,1 (6,2)[a]	8,6 (2,3)
$C_{mín}$ (ng/mL)				
Média Geométrica (CV%)	159 (88)	120 (109)	1227 (53)	636 (97)
Média (DP)	218 (191)	273 (298)[b]	1441 (757)	862 (838)

[a] n=26
[b] n=12

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

Figura 1: Concentrações plasmáticas médias (DP) no estado de equilíbrio de atazanavir 400 mg (n=13) e 300 mg com ritonavir (n=10) em pacientes adultos infectados pelo HIV.

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br



- Absorção

Doses múltiplas de 400 mg de **Sulfato de Atazanavir** administradas uma vez ao dia com uma refeição leve, produziram picos de concentração plasmática de atazanavir no estado de equilíbrio aproximadamente 2,7 horas após a administração. O estado de equilíbrio para o atazanavir foi alcançado entre os dias 4 e 8.

- Efeito da alimentação

A administração de **Sulfato de Atazanavir** concomitantemente com alimentação aumenta a biodisponibilidade e reduz a variabilidade farmacocinética. A administração de uma dose única de 400 mg de **Sulfato de Atazanavir** com uma refeição leve (357 kcal; 8,2 g de gordura; 10,6 g de proteína) resultou em um aumento de 70% na AUC e aumento de 57% no $C_{máx}$ em relação ao estado de jejum. A administração de uma dose única de 400 mg de **Sulfato de Atazanavir** com uma refeição rica em gordura (721 kcal; 37,3 g de gordura; 29,4 g de proteína) resultou em um aumento médio de 35% na AUC e nenhuma alteração na $C_{máx}$ em relação ao estado de jejum. A administração de **Sulfato de Atazanavir**, tanto com uma refeição leve como com uma refeição rica em gordura, diminuiu o coeficiente de variação da AUC e $C_{máx}$ a aproximadamente metade, comparado ao estado de jejum.

A administração de **Sulfato de Atazanavir** e ritonavir com alimentos otimiza a biodisponibilidade do atazanavir e reduz a variabilidade farmacocinética. A coadministração com uma dose única de 300 mg de **Sulfato de Atazanavir** e uma dose de 100 mg de ritonavir com uma refeição leve (336 Kcal, 5,1g de gordura, 9,3 g de proteína) resulta em um aumento de 33% na AUC e de 40% sobre o $C_{máx}$ e sobre a concentração de 24 horas do atazanavir em relação ao estado de jejum. A coadministração com uma refeição rica em gordura (951 Kcal, 54,7 g de gordura, 35,9 g de proteína) não afetou a AUC do atazanavir em relação ao estado de jejum e a $C_{máx}$ ficou dentro de 11% dos valores de jejum. A concentração de 24 horas após uma refeição rica em gordura foi aumentada em aproximadamente 33% devido à absorção retardada; o $T_{máx}$ médio aumentou de 2,0

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

para 5,0 horas. A coadministração de **Sulfato de Atazanavir** com ritonavir com uma refeição leve ou rica em gordura diminuiu o coeficiente de variação da AUC e $C_{máx}$ em aproximadamente 25% comparado ao estado de jejum.

- Distribuição

O atazanavir liga-se às proteínas séricas humanas (86%), sendo a ligação protéica independente da concentração. O atazanavir liga-se à alfa-1-glicoproteína ácida (AAG) e à albumina em uma extensão similar (89% e 86%, respectivamente). Em um estudo de dose múltipla em pacientes infectados pelo HIV, que receberam **Sulfato de Atazanavir** 400 mg uma vez ao dia com uma refeição leve durante 12 semanas, atazanavir foi detectado no fluido cerebrospinal e sêmen. A razão de atazanavir no fluido cerebrospinal / plasma (n = 4) variou entre 0,0021 e 0,0226 e a razão fluido seminal / plasma (n = 5) variou entre 0,11 e 4,42.

- Metabolismo

O atazanavir é amplamente metabolizado em humanos. As principais vias de biotransformação em humanos consistem de monooxigenação e deoxigenação. Vias de biotransformação secundárias para atazanavir ou seus metabólitos consistem de glicuronidação, N-dealquilação, hidrólise e oxigenação com dehidrogenação. Dois metabólitos secundários do atazanavir no plasma foram caracterizados. Nenhum metabólito demonstrou atividade anti-viral *in vitro*. Estudos *in vitro* com utilização de microssomos hepáticos humanos demonstraram que o atazanavir é metabolizado principalmente pela isoenzima CYP3A4 a metabólitos oxigenados. Os metabólitos são excretados na bile na forma de metabólito livre ou glicuronidados.

- Eliminação

Após uma dose única de 400 mg de ^{14}C-atazanavir, 79% e 13% da radioatividade total foram recuperados nas fezes e urina, respectivamente. O fármaco inalterado totalizou cerca de 20% e 7% da dose administrada nas fezes e urina, respectivamente. A meia-vida de eliminação média do atazanavir em voluntários sadios (n = 214) e pacientes adultos infectados pelo HIV (n = 13) foi de, aproximadamente, 7 horas, no estado de equilíbrio após uma dose diária de 400 mg, com uma refeição leve.

- Efeitos sobre o Eletrocardiograma

Foi observado prolongamento do intervalo PR no eletrocardiograma dependente da dose e da concentração em voluntários sadios recebendo atazanavir. Em um estudo controlado por placebo (AI424-076), a média (±DP) de alteração máxima no intervalo PR a partir do valor de pré-dose foi 24 (±15) mseg seguido de dose oral de 400 mg de atazanavir (n=65) comparado a 13 (±11) mseg seguido de dose de placebo (n=67). Os prolongamentos do intervalo PR foram assintomáticos.

Há informações limitadas sobre o potencial de interações farmacodinâmicas em humanos entre atazanavir e outros medicamentos que prolongam o intervalo PR no eletrocardiograma (vide **5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES – Prolongamento do intervalo PR**).

Os efeitos de atazanavir sobre o eletrocardiograma foram determinados em um estudo clínico farmacológico com 72 indivíduos sadios. Doses orais de 400 mg e 800 mg foram comparadas com placebo; não houve efeito dependente da concentração, sobre o intervalo QTc (usando a correção Fridericia). Em 1793 pacientes infectados por HIV, recebendo regimes antirretrovirais, a frequência

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

do prolongamento do intervalo QTc foi comparável em atazanavir e regimes comparativos. Nenhum indivíduo sadio tratado com atazanavir ou paciente infectado pelo HIV apresentaram intervalo QTc maior que 500 mseg.

Deve-se ter cuidado quando da coadministração de **Sulfato de Atazanavir** e medicamentos conhecidos como indutores do prolongamento do intervalo PR, por exemplo, atenolol, diltiazem, verapamil (vide Tabela **13** no item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Populações Especiais

- Gravidez
Os dados farmacocinéticos de mulheres grávidas infectadas pelo HIV recebendo **Sulfato de Atazanavir** e ritonavir, são apresentados na Talela 6.

Tabela 6: Estado de equilíbrio farmacocinético de atazanavir com ritonavir, em mulheres grávidas no estado alimentado, infectadas pelo HIV.

Parâmetro farmacocinético	**atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg**		
	2º Trimestre (n=5[a])	**3º Trimestre (n=20)**	**Pós-parto[b] (n=34)**
C_{max} ng/mL	3078,85	3291,46	5721,21
Média geométrica (CV%)	(50)	(48)	(31)
AUC ng•h/mL	27657,1	34251,5	61990,4
Média geométrica (CV%)	(43)	(43)	(32)
C_{min} ng/mL[c]	538,70	668,48	1462,59
Média geométrica (CV%)	(46)	(50)	(45)

[a] A disponibilidade de dados do 2º trimestre são limitados.
[b] Concentrações máximas de atazanavir e AUCs foram de aproximadamente 28- 43% maiores durante o período pós-parto (4-12 semanas) daquelas observadas historicamente em pacientes não grávidas infectadas pelo HIV. Concentrações plasmáticas mínimas de atazanavir foram aproximadamente 2,2 vezes maiores durante o período pós-parto, quando comparadas com aquelas observadas historicamente em pacientes não grávidas infectadas pelo HIV.
[c] C_{min} é a concentração 24 horas após a dose.

- Idade/Sexo

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Um estudo de farmacocinética do atazanavir foi realizado em indivíduos sadios jovens (n = 29; 18-40 anos) e idosos (n = 30; ≥ 65 anos). Não ocorreram diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes devido à idade ou sexo.

- Pacientes pediátricos
Os parâmetros farmacocinéticos de atazanavir no estado de equilíbrio em pacientes pediátricos foram previstos pelo modelo farmacocinético populacional e sumarizados na Tabela 7 por faixa de peso que corresponde as doses recomendadas (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR)**

Tabela 7: Estado de equilíbrio farmocinético previsto de atazanavir cápsulas com ritonavir em pacientes pediátricos infectados com HIV.

Peso corporal (faixa em kg)	atazanavir/ritonavir dose (mg)	C_{max} ng/m Média geométrica (CV%)	AUC ng•h/mL Média geométrica (CV%)	C_{min} ng/m Média geométrica (CV%)
15-<20	150/100	5213 (78,7%)	42902 (77,0%)	504 (99,5%)
20-<40	200/100	4954 (81,7%)	42999 (78,5%)	562 (98,9%)
≥40	300/100	5040 (84,6%)	46777 (80,6%)	691 (98,5%)

- Insuficiência renal
Em indivíduos sadios, a eliminação renal de atazanavir inalterado foi de, aproximadamente, 7% da dose administrada.

- Insuficiência hepática
O atazanavir é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. **Sulfato de Atazanavir** foi estudado em pacientes adultos com comprometimento hepático moderado a grave (14 pacientes Child-Pugh B e 2 Child-Pugh C), após administração de uma dose única de 400 mg. A $ASC_{(0-\infty)}$ média foi 42% maior em pacientes com insuficiência hepática em relação a voluntários sadios. A meia-vida média do atazanavir em pacientes com insuficiência hepática foi de 12,1 horas, comparada a 6,4 horas em voluntários sadios. Concentrações aumentadas de atazanavir são esperadas em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Insuficiência hepática e toxicidade e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Pacientes com insuficiência hepática**). A farmacocinética de **Sulfato de Atazanavir** em combinação com ritonavir não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Sulfato de Atazanavir está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da fórmula, incluindo atazanavir.

A coadministração de **Sulfato de Atazanavir** está contraindicada com fármacos altamente dependentes do CYP3A4 ou UGT1A1 para *clearance* e para os quais as concentrações plasmáticas elevadas estão associadas com eventos adversos sérios e/ou de risco para a saúde (para maiores informações consulte a Tabela 12, no item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

ALERTA: Veja os medicamentos que NÃO devem ser administrados com Sulfato de Atazanavir na Tabela 12 do item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.

Resistência / resistência cruzada

Vários graus de resistência cruzada entre inibidores de protease têm sido observados. A resistência ao atazanavir não impede o consequente uso de outros inibidores de protease

- Resistência

- In vitro:
A sensibilidade de atazanavir foi avaliada em isolados clínicos de pacientes sem tratamento prévio com atazanavir e que exibiam uma grande variedade de padrões genotípicos e fenotípicos. Houve uma clara tendência para diminuição de sensibilidade ao atazanavir já que os isolados apresentaram níveis elevados de resistência a vários inibidores da protease. Em geral, a sensibilidade ao atazanavir foi mantida (83% dos isolados apresentaram alteração <2,5 vezes na EC_{50}) entre os isolados resistentes a 1-2 inibidores da protease, apesar da presença de mutações primárias associadas à resistência a inibidores de protease.

- Estudos Clínicos em Pacientes sem Tratamento Prévio Recebendo Sulfato de Atazanavir 400mg Sem Ritonavir:
A mutação I50L, por vezes em combinação com a mutação A71V, é a mutação de resistência característica para o atazanavir. Dos 25 isolados resistentes originados de estudos de pacientes sem tratamento prévio, 23 tiveram uma mutação I50L vinda da terapia com atazanavir. Análise fenotípica de isolados contendo I50L mostrou resistência específica a atazanavir, que coincidiu com aumento da sensibilidade a outros inibidores da protease.

Não houve evidência de resistência cruzada entre atazanavir e amprenavir.

- Estudos Clínicos de Pacientes Virgens de Tratamento Recebendo Sulfato de Atazanavir 300 mg Com Ritonavir 100 mg:

Em um estudo com pacientes virgens de tratamento (AI424-138) que comparou a eficácia do atazanavir e ritonavir a do lopinavir e ritonavir, após 96 semanas de tratamento, dos 30 isolados de pacientes com falência virológica sem substituições de base, apenas 1/28 apresentou resistência fenotípica ao ATV (> 5,2), com mutações múltiplas de inibidores de protease (L10F, V32I, K43T, M46I, A71I, G73S, I85I / V e L90M) sem aparecimento de I50L.
Neste estudo (Fase III AI424-138), a análise genotípica e fenotípica foi conduzida em amostras de pacientes que tiveram falha virológica (RNA HIV-1 ≥ 400 cópias/mL) ou descontinuaram o tratamento antes de alcançar supressão com atazanavir/ritonavir (n=39; 9%) e lopinavir/ritonavir (n=39; 9%) ao longo do tratamento de 96 semanas. No braço atazanavir/ritonavir, um dos isolados com falha virológica apresentou uma redução de 56 vezes na sensibilidade ao atazanavir com o desenvolvimento de mutações associadas à resistência a inibidores de protease L10F, V32I, K43T,

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

M46I, A71I, G73S, I85I/V e L90M. A mutação associada à resitência a ITRNNs M184V também foi encontrada durante o tratamento neste isolado, conferindo resistência à entricitabina. Dois isolados de falha virológica no tratamento com atazanavir/ritonavir tiveram resistência fenotípica no basal e mutações maiores definidas pela IAS (International AIDS Society) associadas a resistência no basal. A mutação I50L foi encontrada no estudo em um destes isolados de falha virológica e foi associada a uma diminuição de 17 vezes na sensibilidade ao atazanavir no basal e o outro isolado da falha virológica com resistência ao atazanavir no basal e mutações de resistência a inibidores de protease (M46M/I e I84I/V) teve uma mutação maior definida pela IAS de resistência a inibidores de protease (V32I, M46I E I84V) no tratamento com atazanavir associado com uma diminuição de 3 vezes na sensibilidade ao atazanavir no basal. Cinco dos isolados de falha no braço atazanavir/ritonavir desenvolveram resistência fenotípica a entricitabina com o aparecimento das mutações M184I (n=1) ou M184V (n=4) na terapia e nenhum desenvolveu resistência fenotípica a tenofovir disproxil. No braço lopinavir/ritonavir, um dos isolados de paciente com falha virológica apresentou uma diminuição de 69 vezes na sensibilidade ao lopinavir com o desenvolvimento de substituições de resistência à inibidores de protease L10V, V11I, I54V, G73S e V82A além das mutações de resistência a inibidores de protease no basal L10L/I, V32I, I54I/V, A71I, G73G/S, V82V/A, L89V e L90M. Seis isolados de falha virológica do tratamento com lopinavir/ritonavir desenvolveram a mutação M184V e resistência fenotípica a entricitabina e dois desenvolveram resistência fenotípica a tenofovir disoproxil.

- Estudos Clínicos em Pacientes com Tratamento Prévio:
Cerca de 80% e 100% de isolados resistentes ao atazanavir de pacientes tratados com atazanavir ou com uma combinação de atazanavir e saquinavir, respectivamente, não apresentaram evidência de mutação I50L, alternativamente, demonstraram sensibilidade diminuída a vários inibidores da protease, que coincidiu com o acúmulo de várias mutações de aminoácidos adicionais, incluindo I84V. Em estudos em pacientes tratados com atazanavir ou atazanavir / ritonavir, a maioria dos isolados resistentes a atazanavir dos pacientes que apresentaram falha virológica ao longo de 48 semanas desenvolveram mutações que foram associadas à resistência e diminuição da sensibilidade a múltiplos inibidores de protease. As mutações de protease mais comuns (frequência >10%) em isolados virais de pacientes que falharam ao tratamento com atazanavir 300 mg uma vez ao dia e ritonavir 100 mg uma vez ao dia (juntamente com tenofovir e um ITRN) incluíram L10F, K20I/M/V, V32I, M36I/L, M46I/L, I54V, A71V/T/I, G73S/T/C e V82A/T/L.
Outras mutações desenvolvidas durante o tratamento com atazanavir / ritonavir incluindo L24I, L33F/I/V, G48V, I50L/V, I84V e L90M ocorreram em pelo menos 10% dos isolados dos pacientes. Geralmente, se múltiplas mutações de resistência a inibidores de protease estiveram presentes no HIV-1 de pacientes no basal, a resistência a atazanavir se desenvolveu através de mutações associadas à resistência a outros inibidores de protease e pôde incluir o desenvolvimento da mutação I50L.

- Resistência Cruzada

Resistência cruzada entre os inibidores de protease tem sido observada. Análises fenotípicas e genotípicas basais de isolados clínicos de estudos clínicos de atazanavir em pacientes tratados com inibidores de protease demonstraram que isolados com resistência cruzada a múltiplos inibidores de protease apresentaram resistência cruzada a atazanavir. Mais de 90% dos isolados com mutações que incluíram I84V ou G48V foram resistentes ao atazanavir. Mais de 60% dos isolados contendo L90M, G73S/T/C, A71V/T, I54V, M46I/L, ou uma alteração em V82 foram resistentes a atazanavir

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

e 38% dos isolados contendo uma mutação D30N em adição a outras alterações foram resistentes a atazanavir. Isolados resistentes a atazanavir também apresentaram resistência cruzada a outros inibidores de protease com > 90% dos isolados resistentes a indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir e 80% dos resistentes a amprenavir. Em pacientes tratados, isolados virais resistentes a inibidores de protease que desenvolveram mutação I50L em adição a outras mutações associadas à resistência a inibidores de protease também apresentaram resistência cruzada a outros inibidores de protease.

Análise genotípica e/ou fenotípica basal do vírus pode auxiliar a determinar sensibilidade ao atazanavir antes do início da terapia com atazanavir / ritonavir. Uma associação entre resposta virológica em 48 semanas e o número e tipo de mutações primárias associadas à resistência a inibidores de protease detectada em isolados de HIV-1 em pacientes tratados com antirretrovirais recebendo atazanavir / ritonavir uma vez ao dia ou lopinavir / ritonavir duas vezes ao dia no estudo AI424-045 está demonstrada na Tabela 8.

Além disso, tanto o número quanto o tipo de mutação a inibidores de protease no basal afetaram as taxas de resposta em pacientes tratados. No grupo atazanavir / ritonavir, pacientes apresentaram menores taxas de resposta quando 3 ou mais mutações de inibidores de protease no basal na posição 36, 71, 77, 82 ou 90 estiveram presentes, comparadas com pacientes com mutações 1-2 aos inibidores de protease incluindo uma dessas mutações.

Tabela 8: Resposta do RNA HIV de acordo com o número e tipo de mutação de inibidor de protease no basal em pacientes tratados com antirretrovirais no Estudo AI424-045, análise conforme tratamento.

Número e Tipo de Mutação a Inibidores de Protease no Basal[a]	Resposta Virológica = HIV atazanavir/ritonavir (n=110)	RNA<400 cópias/mL[b] lopinavir/ritonavir (n=113)
3 ou mais mutações primárias a inibidores de protease incluindo[c]:		
D30N	75% (6/8)	50% (3/6)
M36I/V	19% (3/16)	33% (6/18)
M46I/L/T	24% (4/17)	23% (5/22)
I54V/L/T/M/A	31% (5/16)	31% (5/16)
A71V/T/I/G	34% (10/29)	39% (12/31)
G73S/A/C/T	14% (1/7)	38% (3/8)
V771	47% (7/15)	44% (7/16)
V82A/F/T/S/I	29% (6/21)	27% (7/26)
I84V/A	11% (1/9)	33% (2/6)
N88D	63% (5/8)	67% (4/6)
L90M	10% (2/21)	44% (11/25)
Número de mutações primárias a inibidores de protease no basal[a]		
Todos os pacientes, conforme tratamento	58% (64/110)	59% (67/113)
0-2 mutações a inibidores de protease	75% (50/67)	75% (50/67)
3-4 mutações a inibidores de protease	41% (14/34)	43% (12/28)

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

5 ou mais mutações a inibidores de protease	0% (0/9)	28% (5/18)

[a]Mutações primárias incluem qualquer alteração em D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, I54, A71, G73, V77, V82, I84, N88 e L90.

[b]Resultados devem ser interpretados com cautela porque os subgrupos foram pequenos.

[c]Não há dados suficientes (n<3) para mutações à inibidores de protease V32I, I47V, G48V, I50V e F53L.

As taxas de resposta dos pacientes tratados com antirretrovirais no estudo AI424-045 foram analisadas por fenótipo basal (mudança na sensibilidade *in vitro* em relação à referência, Tabela 9). As análises estão baseadas na população de pacientes selecionada com 62% dos pacientes recebendo um regime baseado em ITRNN antes da entrada no estudo comparado com 35% dos pacientes recebendo regime baseado em inibidor de protease. Dados adicionais são necessários para determinar pontos de relevância clínica para **Sulfato de Atazanavir**.

Tabela 9: Fenótipo basal por resultado, pacientes tratados com antirretrovirais no Estudo AI424-045, análise conforme tratamento.

Fenótipo Basal[a]	Resposta Virológica=HIV atazanavir/ritonavir (n=111)	RNA<400 cópias/mL[b] lopinavir/ritonavir (n=111)
0-2	71% (55/78)	70% (56/80)
>2-5	53% (8/15)	44% (4/9)
>5-10	13% (1/8)	33% (3/9)
>10	10% (1/10)	23% (3/13)
[a] Duplicação na sensibilidade *in vitro* em relação à cepa selvagem referência		
[b] Os resultados devem ser interpretados com cautela porque os subgrupos foram pequenos.		

Diabetes mellitus / Hiperglicemia

Instalação de diabetes *mellitus*, exacerbação de diabetes *mellitus* pré-existente e hiperglicemia foram relatados durante a experiência pós-comercialização em pacientes infectados pelo HIV que recebiam terapia com inibidor de protease. Para alguns pacientes foi necessário início do uso ou ajustes de dose de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais para tratamento destes eventos. Em alguns casos, ocorreu cetoacidose diabética. Nos pacientes que descontinuaram a terapia com inibidor de protease, a hiperglicemia persistiu em alguns casos. Como esses eventos foram voluntariamente reportados durante a prática clínica, a estimativa da frequência não pôde ser feita bem como uma relação causal entre a terapia do inibidor de protease com esses eventos não pôde ser estabelecida.

Prolongamento do intervalo PR

O atazanavir demonstrou prolongar o intervalo PR do eletrocardiograma em alguns pacientes. Em voluntários sadios e em pacientes, anormalidades na condução atrioventricular (AV) foram assintomáticas e geralmente limitadas ao bloqueio AV de primeiro grau. Houve relatos de bloqueio

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

AV de segundo grau e outras anormalidades na condução. Em estudos clínicos, bloqueio AV de primeiro grau assintomático foi observado em 5,9% dos pacientes tratados com atazanavir (n=920), 5,2% dos pacientes tratados com lopinavir + ritonavir (n=252), 10,4% dos pacientes tratados com nelfinavir (n=48), e 3,0% dos pacientes tratados com efavirenz (n=329). No estudo AI424-045, bloqueio AV de primeiro grau assintomático foi observado em 5% (6/118) dos pacientes tratados com atazanavir + ritonavir e 5% (6/116) dos pacientes tratados com lopinavir + ritonavir que fizeram avaliações de eletrocardiograma durante o estudo. Por se tratar de uma experiência clínica limitada, atazanavir deve ser usado com cautela em pacientes com doença do sistema de condução pré-existente (por exemplo, bloqueio AV de primeiro grau marcante ou bloqueio AV de segundo ou terceiro grau). (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Efeitos no Eletrocardiograma**).

Em estudo de farmacocinética entre atazanavir 400 mg uma vez ao dia e diltiazem 180 mg, um substrato de CYP3A, uma vez ao dia, houve um aumento de duas vezes na concentração plasmática de diltiazem e um efeito aditivo no intervalo PR. Quando usado em combinação com atazanavir, a redução da dose de diltiazem pela metade deve ser considerada e a monitoração por ECG é recomendada. Em estudo farmacocinético entre atazanavir 400 mg uma vez ao dia e atenolol 50 mg uma vez ao dia, não houve efeito adicional substancial de atazanavir e atenolol no intervalo PR. Quando usado em combinação com atazanavir, não há necessidade de ajuste de dose de atenolol (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Estudos farmacocinéticos entre atazanavir e outros fármacos que prolongam o intervalo PR incluindo beta-bloqueadores (outros além de atenolol), verapamil e digoxina não foram realizados. Um efeito aditivo de atazanavir e estes fármacos não pode ser excluído; portanto, deve-se ter cuidado ao administrar atazanavir concomitantemente com estes fármacos especialmente as que são metabolizadas pelo CYP3A (por exemplo, verapamil) (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Hiperbilirrubinemia

A maioria dos pacientes recebendo **Sulfato de Atazanavir** apresentou elevações assintomáticas de bilirrubina indireta (não-conjugada) relacionadas à inibição de UDP-glucuronosil transferase (UGT). Esta hiperbilirrubinemia é reversível com a descontinuação de **Sulfato de Atazanavir**. Elevações de transaminase hepática que ocorrem com hiperbilirrubinemia em pacientes recebendo **Sulfato de Atazanavir** devem ser avaliadas quanto a etiologias alternativas. Dados de segurança em longo prazo não estão disponíveis para pacientes que apresentem elevações persistentes de bilirrubina total cinco vezes maior que o limite superior da normalidade (LSN). Terapia antirretroviral alternativa deve ser considerada, caso icterícia ou icterícia da esclera associada com elevações de bilirrubina apresentar preocupação cosmética para os pacientes. Reduções de dose de **Sulfato de Atazanavir** não são recomendadas, já que a eficácia a longo prazo de doses reduzidas não foi estabelecida (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS - Anormalidades Laboratoriais, Tabelas 22 e 23**).

Rash

Em estudos clínicos controlados, rash (todos os graus, sem levar em consideração a causalidade) ocorreu em 20% dos pacientes tratados com **Sulfato de Atazanavir**. O tempo médio de início do

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

rash foi de 7,3 semanas após iniciação de **Sulfato de Atazanavir** e a média de duração do rash é de 1,4 semanas. Rashes foram geralmente erupções cutâneas maculopapulares de leve a moderada que ocorreram dentro das três primeiras semanas após início da terapia com **Sulfato de Atazanavir**. Na maioria dos pacientes, rash se resolveu dentro de duas semanas com a manutenção da terapia com **Sulfato de Atazanavir**. Administração de **Sulfato de Atazanavir** foi frequentemente continuada sem interrupção em pacientes que desenvolveram rash. A taxa de descontinuação para rash em estudos clínicos foi de 0,4%. **Sulfato de Atazanavir** deve ser descontinuado caso ocorra rash severo. Casos de síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme e erupções tóxicas da pele, incluindo rash, eosinofilia e síndrome de sintomas sistêmicos (DRESS) tem sido relatados em pacientes recebendo **Sulfato de Atazanavir**.

Insuficiência hepática e toxicidade

O atazanavir é principalmente metabolizado pelo fígado; portanto, deve-se ter cuidado quando da administração deste fármaco a pacientes com insuficiência hepática, uma vez que pode haver aumento das concentrações de atazanavir (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Pacientes com insuficiência hepática**). Pacientes coinfectados por hepatite B ou C viral ou com elevações marcantes de transaminases, que ocorreram antes do tratamento, podem estar sujeitos a risco aumentado de desenvolvimento maior de elevações de transaminases ou descompensação hepática.

Nefrolitíase e Colelitíase

Casos de nefrolitíase e/ou colelitíase foram relatados no período pós-comercialização em pacientes portadores de HIV recebendo terapia com **Sulfato de Atazanavir**. Alguns pacientes necessitaram de internação para tratamento adicional e alguns tiveram complicações. Como estes eventos foram relatados voluntariamente durante a prática clínica, estimativas sobre a frequência de ocorrência dos mesmos não pôde ser estabelecida. Se sinais ou sintomas de nefrolitíase e/ou colelitíase ocorrerem, interrupção temporária ou descontinuação da terapia deve ser considerada.

Hemofilia

Foi relatado sangramento aumentado, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose, em pacientes com hemofilia tipos A e B tratados com inibidores de protease. Em alguns pacientes foi administrado fator VIII adicional. Na maioria dos casos relatados, o tratamento com inibidores de protease foi mantido ou reintroduzido. Uma relação causal entre a terapia com inibidores de protease e estes eventos não foi estabelecida.

Redistribuição de gordura

A redistribuição / acúmulo de gordura corporal, incluindo obesidade, aumento da gordura dorso cervical (corcunda-de-búfalo), perda de gordura periférica e na face, alargamento peitoral e "aparência cushingoide", foram observados em pacientes que recebem terapia antirretroviral. O mecanismo e as consequências em longo prazo destes eventos são atualmente desconhecidos. Uma relação causal não foi estabelecida.

Síndrome de Reconstituição Imune

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

A Síndrome de Reconstituição Imune foi relatada em pacientes sob terapia antirretroviral combinada, incluindo **Sulfato de Atazanavir**. Durante a fase inicial do tratamento antirretroviral combinado, pacientes cujo sistema imune responde podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções indolentes ou oportunistas residuais (como infecção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* [PCP], ou tuberculose), que podem necessitar maior avaliação e tratamento.

As doenças autoimunes (como a Doença de Graves) também foram relatadas durante o ajuste da reativação imunológica, no entanto, o início desses eventos é mais variável e podem ocorrer diversos meses após o início do tratamento.

Carcinogênese, mutagênese, fertilidade

- Carcinogênese
Estudos de carcinogenicidade a longo prazo em camundongos e ratos foram realizados com atazanavir por dois anos. No estudo com camundongos, o aumento da incidência de adenoma hepatocelular relacionado com a droga, foi verificado em fêmeas a 360 mg/kg/dia. A exposição sistêmica da droga (AUC) no NOAEL (nível sem efeitos adversos observáveis) em fêmeas, (120 mg /kg / dia) foi 2,8 vezes e em machos (80 mg/kg/dia) foi 2,9 vezes maior que em seres humanos na dose clínica (atazanavir 300 mg/dia com ritonavir 100 mg/dia, pacientes não grávidas). No estudo em ratos, nenhum aumento na incidência de tumores relacionado a droga foi observado em doses de até 1200 mg/kg/dia, para os quais a AUC foi de 1,1 (machos) ou 3,9 (fêmeas) vezes daquelas mensuradas em seres humanos na dose clínica.

- Mutagênese
Os resultados para atazanavir foram negativos no ensaio de mutação reversa de Ames, mas induziu aberrações cromossomicas *in vitro* na ausência ou na presença de ativação metabólica. Em estudos *in vivo* em ratos, o atazanavir não induziu micronúcleos na medula óssea, danos ao DNA no duodeno (teste do cometa), ou marcação de reparo de DNA no fígado, em concentrações plasmáticas e teciduais que excediam as que foram clastogênicos *in vitro*.

- Impacto na fertilidade
Atazanavir não produziu efeitos sobre o acasalamento, fertilidade ou desenvolvimento embrionário precoce em ratos, nas doses que originaram exposições equivalentes (machos) e pelo menos duas vezes (fêmeas) da exposição em humanos, que receberam 400 mg uma vez por dia.

- Gravidez – Categoria de risco: B
Atazanavir foi avaliado em um número limitado de mulheres durante a gravidez e pós-parto. Dados disponíveis em humanos e animais sugerem que atazanavir não aumenta o risco de defeitos congênitos sérios de forma geral comparado as taxas históricas. No entanto, uma vez que estudos em humanos não podem excluir a possibilidade de danos, **Sulfato de Atazanavir** deve ser utilizado durante a gravidez somente se realmente preciso.

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Casos de síndrome da acidose láctica, algumas vezes fatal, e hiperlactatemia sintomática têm ocorrido em mulheres grávidas usando **Sulfato de Atazanavir** em combinação com análogos de nucleosídeos. Análogos de nucleosídeos são associados com um aumento do risco de síndrome de acidose láctica.

Hiperbilirrubinemia ocorre frequentemente em pacientes que tomam **Sulfato de Atazanavir**, incluindo grávidas. Todos lactentes, incluindo neonatos expostos ao **Sulfato de Atazanavir** no útero, devem ser monitorados para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia severa durante os primeiros dias de vida.

- Dados em animais
Em estudos de reprodução em animais, não houve evidência de teratogenicidade no nascimento da prole em nível de exposição sistêmica ao fármaco (AUC) 0,7 (em coelhos) a 1,2 (em ratos) vezes daqueles observados na dose clínica humana (atazanavir 300 mg/dia potencializado com ritonavir 100 mg/dia). Em estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, atazanavir causou perda de peso corpóreo ou supressão do ganho de peso na prole, com exposição materna ao fármaco de (AUC) 1,3 vezes a exposição humana na dose clínica. No entanto, toxicidade maternal também ocorreu neste nível de exposição.

Nenhum efeito teratogênico foi observado em ratos ou coelhos sob doses maternalmente tóxicas, produzindo exposições maternas (AUC) duas vezes maiores (ratos) e comparáveis (coelhos) em relação à exposição de humanos administrados com atazanavir 400 mg uma vez ao dia. Nas avaliações do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, atazanavir produziu perda de peso corporal transitório ou supressão do ganho de peso na prole à dose tóxica materna. A prole não foi afetada com a dose mínima que produziu exposição materna equivalente à observada em humanos administrados com 400 mg uma vez ao dia.

Hiperbilirrubinemia ocorreu frequentemente durante o tratamento com **Sulfato de Atazanavir**. Não é conhecido como **Sulfato de Atazanavir**, administrado à mãe durante a gravidez, exacerbará a hiperbilirrubinemia fisiológica e levará a icterícia cerebral nuclear (kernicterus) em neonatos e bebês. No período pré-parto, um monitoramento adicional e terapia alternativa para **Sulfato de Atazanavir** devem ser considerados.

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Casos de síndrome de acidose láctica, algumas vezes fatais, e de hiperlactatemia sintomática foram relatados em pacientes (incluindo mulheres grávidas) que recebiam **Sulfato de Atazanavir** em combinação com análogos de nucleosídeos, os quais são conhecidos por estarem associados com o risco aumentado da síndrome de acidose láctica. Sexo feminino e obesidade também são fatores de risco para síndrome de acidose láctica. A contribuição de **Sulfato de Atazanavir** para o risco de desenvolvimento da síndrome de acidose láctica não foi estabelecido. **Sulfato de Atazanavir** deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto.

Gravidez – Categoria de risco B
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso na lactação

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Não é conhecido se o atazanavir é secretado no leite humano. Um estudo em ratas lactantes demonstrou que o atazanavir é secretado no leite. Devido ao potencial de transmissão do HIV e ao potencial de reações adversas sérias em crianças lactentes, **as mães devem ser instruídas a não amamentarem se estiverem utilizando Sulfato de Atazanavir**.

Medidas de higiene

A terapia com este medicamento não reduz o risco de transmissão do HIV a outras pessoas. Este medicamento não representa uma cura para a infecção pelo HIV e os pacientes podem continuar a adquirir doenças associadas à infecção pelo HIV ou à AIDS, inclusive infecções oportunistas. Portanto, os pacientes devem permanecer sob contínua supervisão médica e, para proteção dos demais, o paciente deve continuar a praticar sexo seguro e tomar precauções para prevenir outras pessoas de entrarem em contato com seu sangue e outros fluidos corporais.

Uso pediátrico

Sulfato de Atazanavir não deve ser administrado em pacientes pediátricos com menos de 3 meses de idade devido ao risco de icterícia cerebral nuclear (kernicterus).
O perfil de segurança, atividade e farmacocinética de **Sulfato de Atazanavir** em pacientes pediátricos de 3 meses a menor que 6 anos de idade não foram estabelecidos. A segurança, perfil farmacocinético e resposta virológica de **Sulfato de Atazanavir** foram avaliadas em pacientes pediátricos no Estudo clínico PACTG 102A aberto, multicêntrico (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA e 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGIGAS - Populações Especiais - Pacientes pediátricos**).
O perfil de segurança de **Sulfato de Atazanavir** em pacientes pediátricos foi geralmente similar ao observado em adultos (vide **9.REAÇÕES ADVERSAS - Pacientes pediátricos).** Para informações sobre a dose recomendada em pacientes pediátricos maiores que 6 anos de idade vide **8. POSOLOGIA E MODO USAR**.

Uso geriátrico

Estudos clínicos de **Sulfato de Atazanavir** não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos de idade ou mais para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes jovens. Baseado em uma comparação de valores médios farmacocinéticos de dose única para $C_{máx}$ e AUC, ajuste devido à idade não é recomendado. Em geral, deve-se ter cuidado apropriado na administração e monitoramento de **Sulfato de Atazanavir** em pacientes idosos, refletindo a maior frequência nesta população da função hepática, renal ou cardíaca diminuída, de doença concomitante ou outras terapias medicamentosas.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e de operar máquinas

Nenhum estudo sobre efeitos na habilidade de dirigir e de operar máquinas foi efetuado, quando utilizado **Sulfato de Atazanavir**.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Interações medicamento – medicamento

O atazanavir é metabolizado no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P450 e é um inibidor do CYP3A4 (citocromo P450 3A4), e UGT1A1. A coadministração de **Sulfato de Atazanavir** e fármacos primariamente metabolizados pelo CYP3A4 [por exemplo, bloqueadores de canal de cálcio, alguns inibidores de HMG-CoA redutase, imunossupressores e inibidores da fosfodiesterase (PDE5)] ou UGT1A1 (por exemplo, irinotecano) pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas do outro fármaco, o qual pode elevar ou prolongar seus efeitos terapêuticos e adversos.

O atazanavir é um inibidor fraco do CYP2C8. Deve haver cautela quando **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir for coadministrado com fármacos altamente dependentes de CYP2C8 com baixo índice terapêutico (por exemplo, paclitaxel, repaglilnide).

A coadministração do **Sulfato de Atazanavir** com medicamentos que induzem o CYP3A4, como rifampicina, pode diminuir a concentração plasmática do atazanavir e reduzir seu efeito terapêutico. A coadministração de **Sulfato de Atazanavir** com medicamentos que inibem o CYP3A4 pode aumentar a concentração plasmática do atazanavir.

O potencial de interações medicamentosas com **Sulfato de Atazanavir** altera quando **Sulfato de Atazanavir** é coadministrado com o ritonavir, inibidor potente da CYP3A. A magnitude das interações da droga mediada por CYP3A4 (efeito sobre atazanavir ou efeito na coadministração da droga) pode alterar quando **Sulfato de Atazanavir** é coadministrado com ritonavir, um potente inibidor de CYP3A4. Ver a bula de ritonavir para informação a respeito de interações de fármacos com ritonavir.

Interações clinicamente significantes não são esperadas entre o atazanavir e os substratos do CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2A6, CYP1A2 ou CYP2E1.

Atazanavir é um inibidor do metabolismo dependente de CYP3A, com um valor de K_{inat} de 0,05 a 0,06 min^{-1} e valor de K_i de 0,84 a 1,0 µM. Atazanavir também é um inibidor direto de UGT1A1 (K_i = 1,9 µM) e CYP2C8 (K_i = 2,1 µM).

O atazanavir tem mostrado *in vivo* não induzir seu próprio metabolismo nem aumentar a biotransformação de alguns fármacos metabolizados pelo CYP3A4. Em um estudo de dose múltipla, **Sulfato de Atazanavir** diminuiu a taxa urinária de cortisol 6β-OH endógeno a cortisol versus o valor basal, indicando que a produção de CYP3A4 não foi induzida.

Estudos de interação medicamentosa foram realizados com **Sulfato de Atazanavir** e outros medicamentos que podem ser coadministrados e alguns medicamentos comumente usados como provas de interação farmacocinética. Os efeitos da coadministração de **Sulfato de Atazanavir** sobre a AUC, $C_{máx}$ e $C_{mín}$ estão resumidos nas Tabelas 10 e 11. Para informação relacionada a recomendações clínicas, ver Tabelas 12 e 13.

Tabela 10: Interações medicamentosas: parâmetros farmacocinéticos do atazanavir na presença de fármacos administrados concomitantemente [a]

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Fármaco Administrado Concomitante-mente	Posologia do fármaco Administrado Concomitante-mente	Posologia de Sulfato de Atazanavir	Razão (Intervalo de Confiança de 90%) de Parâmetros Farmacocinéticos do atazanavir com/sem Fármaco Administrado Concomitantemente; Nenhum Efeito = 1,00		
			$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$
atenolol	50 mg uma vez ao dia, dias 7-11 (n=19) e dias 19-23	400 mg uma vez ao dia, dias 1-11(n=19)	1,00 (0,89; 1,12)	0,93 (0,85; 1,01)	0,74 (0,65; 0,86)
boceprevir	800 mg três vezes ao dia, dias 1–6, 25–31	300 mg uma vez ao dia / ritonavir 100 mg uma vez ao dia dias 10–21	atazanavir: 0,75 (0,64–0,88) ritonavir: 0,73 (0,64–0,83)	atazanavir: 0,65 (0,55–0,78) ritonavir: 0,64 (0,58–0,72)	atazanavir: 0,51 (0,44–0,61) ritonavir: 0,55 (0,45–0,67)
claritromicina	500 mg duas vezes ao dia, dias 7-10 (n=29) e dias 18-21	400 mg uma vez ao dia, dias 1-10 (n=29)	1,06 (0,93; 1,20)	1,28 (1,16; 1,43)	1,91 (1,66; 2,21)
didanosina (ddI) (comprimidos tamponados) mais estavudina (d4T) [b]	ddI: 200 mg x 1 dose, d4T: 40 mg x 1 dose (n=31) ddI: 200 mg x 1 dose, d4T: 40 mg x 1 dose (n=32)	400 mg x 1 dose simultaneamente com ddI e d4T (n=31) 400 mg x 1 dose 1 h após ddI + d4T (n=32)	0,11 (0,06; 0,18) 1,12 (0,67; 1,18)	0,13 (0,08; 0,21) 1,03 (0,64; 1,67)	0,16 (0,10; 0,27) 1,03 (0,61; 1,73)
ddI (capsulas gastroresistente [EC])[c]	400 mg dia 8 (alimentado) (n=34) 400 mg dia 19 (alimentado) (n=31)	400 mg uma vez ao dia, dias 2-8 (n=34) 300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia dias 9-19 (n=31)	1,03 (0,93; 1,14) 1,04 (1,01; 1,07)	0,99 (0,91; 1,08) 1,00 (0,96; 1,03)	0,98 (0,89; 1,08) 0,87 (0,82; 0,92)
diltiazem	180 mg uma vez ao dia, dias 7-11 (n=30) e dias 19-23	400 mg uma vez ao dia, dias 1-11 (n=30)	1,04 (0,96; 1,11)	1,00 (0,95; 1,05)	0,98 (0,90; 1,07)

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

efavirenz	600 mg uma vez ao dia, dias 7-20 (n=27)	400 mg uma vez ao dia, dias 1-20 (n=27)	0,41 (0,33; 0,51)	0,26 (0,22; 0,32)	0,07 (0,05; 0,10)
	600 mg uma vez ao dia, dias 7-20 (n= 13)	400 mg uma vez ao dia, dias 1-6 (n=23), depois 300 mg/ ritonavir 100 mg uma vez ao dia, 2 h antes de efavirenz dias 7-20 (n=13)	1,14 (0,83; 1,58)	1,39 (1,02; 1,88)	1,48 (1,24; 1,76)
	600 mg uma vez ao dia, dias 11-24 (a tarde) (n=14)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 1-10 (a tarde) (n=22), então 400 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 11-24 (à tarde) (simultaneamente com efavirenz) (n=14)	1,17 (1,08; 1,27)	1,00 (0,91; 1,10)	0,58 (0,49; 0,69)
famotidina	40 mg duas vezes ao dia, dias 7-12 (n=15)	400 mg uma vez ao dia, dias 1-6 (n=45) e dias 7-12 (administração simultânea) (n=15)	0,53 (0,34; 0,82)	0,59 (0,40; 0,87)	0,58 (0,37; 0,89)
	40 mg duas vezes ao dia, dias 7-12 (n=14)	400 mg uma vez ao dia (à tarde), dias 1-6 (n=14) e dias 7-12 (10 h depois, 2 horas antes da famotidina) (n=14)	1,08 (0,82; 1,41)	0,95 (0,74; 1,21)	0,79 (0,60; 1,04)

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

	40 mg duas vezes ao dia, dias 11-20 [d] (n=14)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 1-10 (n=46) e dias 11-20 [d] (administração simultânea) (n=14)	0,86 (0,79; 0,94)	0,82 (0,75; 0,89)	0,72 (0,64; 0,81)
	20 mg duas vezes ao dia, dias 11-17 (n=18)	300 mg / ritonavir 100 mg/ tenofovir 300 mg uma vez ao dia, dias 1-10 (pela manhã) (n=39) e dias 11-17 (pela manhã) (administração simultânea com famotidina da manhã) (n=18)[e,f]	0,91 (0,84; 0,99)	0,90 (0,82; 0,98)	0,81 (0,69; 0,94)
	40 mg uma vez ao dia (à tarde), dias 18-24 (n=20)	300 mg / ritonavir 100mg / tenofovir 300 mg uma vez ao dia, dias 1-10 (pela manhã) (n=39) e dias 18-24 (pela manhã) (12 h depois famotidina da tarde) (n=20)[f]	0,89 (0,81; 0,97)	0,88 (0,80; 0,96)	0,77 (0,63; 0,93)
	40 mg duas vezes ao dia, dias 18-24 (n=18)	300 mg / ritonavir 100mg / tenofovir 300 mg uma vez ao dia, dias 1-10 (pela manhã) (n=39) e dias 18-24 (pela manhã) (10 h depois da famotidina da tarde e 2 h antes da famotidina da manhã) (n=18)[f]	0,74 (0,66; 0,84)	0,79 (0,70; 0,88)	0,72 (0,63; 0,83)
	40 mg duas vezes ao dia, dias 11-20 (n=15)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 1-10 (pela manhã) (n=46),	1,02 (0,87; 1,18)	1,03 (0,86; 1,22)	0,86 (0,68; 1,08)

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

		depois 400 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 11-20 (pela manhã) (n=15)			
fluconazol	200 mg uma vez ao dia, dias 11-20 (n=29)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 1-10 (n=19) e dias 11-20 (n=29)	1,03 (0,95; 1,11)	1,04 (0,95; 1,13)	0,98 (0,85; 1,13)
cetoconazol	200 mg uma vez ao dia, dias 7-13 (n=14)	400 mg uma vez ao dia, dias 1-13 (n=14)	0,99 (0,77; 1,28)	1,10 (0,89; 1,37)	1,03 (0,53; 2,01)
nevirapina [g, h]	200 mg duas vezes ao dia, dias 1-23 (n=23)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 4-13, depois 400 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 14-23(n=23)[i]	0,72 (0,60; 0,86) 1,02 (0,85; 1,24)	0,58 (0,48; 0,71) 0,81 (0,65; 1,02)	0,28 (0,20; 0,40) 0,41 (0,27; 0,60)
omeprazol	40 mg uma vez ao dia, dias 7-12(n=16)[j]	400 mg uma vez ao dia, dias 1-6 (n=48) e dias 7-12 (n=16)	0,04 (0,04; 0,05)	0,06 (0,05; 0,07)	0,05 (0,03; 0,07)
	40 mg uma vez ao dia, dias 11-20 (n=15)[j]	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 1-20 (n=15)	0,28 (0,24; 0,32)	0,24 (0,21; 0,27)	0,22 (0,19; 0,26)
	20 mg uma vez ao dia, dias 17-23 (pela manhã) (n=13)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 7-16 (à tarde) (n=27) e dias 17-23 (à tarde) (n=13)[k, l]	0,61 (0,46; 0,81)	0,58 (0,44; 0,75)	0,54 (0,41; 0,71)
	20 mg uma vez ao dia, dias 17-23 (pela manhã) (n=14)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 7-16 (pela manhã) (n=27), depois 400 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 17-23 (pela manhã)	0,69 (0,58; 0,83)	0,70 (0,57; 0,86)	0,69 (0,54; 0,88)

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

		(n=14)[m, n]			
rifabutina	150 mg uma vez ao dia, dias 15-28 (n=7)	400 mg uma vez ao dia, dias 1-28 (n=7)	1,34 (1,14; 1,59)	1,15 (0,98; 1,34)	1,13 (0,68; 1,87)
rifampicina	600 mg uma vez ao dia, dias 17-26 (n=16)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 7-16 (n=48) e dias 17-26 (n=16)	0,47 (0,41; 0,53)	0,28 (0,25; 0,32)	0,02 (0,02; 0,03)
ritonavir [o]	100 mg uma vez ao dia, dias 11-20 (n=28)	300 mg uma vez ao dia, dias 1-20 (n=28)	1,86 (1,69; 2,05)	3,38 (3,13; 3,63)	11,89 (10,23; 13,82)
tenofovir [p]	300 mg uma vez ao dia, dias 9-16 (n=34) 300 mg uma vez ao dia, dias 15-42 (n=10)	400 mg uma vez ao dia, dias 2-16 (n=34) 300 mg/ ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 1-42 (n=10)	0,79 (0,73; 0,86) 0,72 [q] (0,50; 1,05)	0,75 (0,70; 0,81) 0,75 [q] (0,58; 0,97)	0,60 (0,52; 0,68) 0,77 [q] (0,54; 1,10)
voriconazol (Indivíduos com pelo menos um alelo CYP2C19 funcional)	200 mg duas vezes ao dia, dias 2–3, 22–30; 400 mg duas vezes ao dia, dias 1, 21 (n=20)	300 mg/ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 11–30 (n=20)	0,87 (0,80; 0,96)	0,88 (0,82; 0,95)	0,80 (0,72; 0,90)
voriconazol (Indivíduos sem o alelo CYP2C19 funcional)	50 mg duas vezes ao dia, dias 2–3, 22-30; 100 mg duas vezes ao dia, dias 1, 21 (n=8)	300 mg/ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 11–30 (n=8)	0,81 (0,66; 1,00)	0,80 (0,65; 0,97)	0,69 (0,54; 0,87)

[a] Dados obtidos sob condições alimentares a não ser quando anotado o contrário.
[b] Todos os medicamentos foram administrados em jejum.
[c] 400 mg ddI EC e **Sulfato de Atazanavir** foram administrados juntos com alimento nos Dias 8 e 19.
[d] **Sulfato de Atazanavir** 300 mg mais ritonavir 100 mg uma vez ao dia coadministrado com famotidina 40 mg duas vezes ao dia resultou em média geométrica do C_{max} do atazanavir que foi similar e valores de AUC e C_{min} que foram 1,79 e 4,46 vezes mais altas relativamente ao **Sulfato de Atazanavir** 400 mg dado sozinho uma vez ao dia.
[e] Resultados similares foram notados quando famotidina 20 mg duas vezes ao dia foi administrada 2 horas depois e 10 horas antes do atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg mais tenofovir 300 mg.
[f] Atazanavir/ritonavir/tenofovir foram administrados depois de refeição leve.
[g] Estudo foi conduzido em indivíduos infectados com HIV.

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

[h] Comparado com dados históricos de atazanavir 400 mg sem nevirapina (n=13), a taxa das médias geométricas (90% de intervalo de confiança) para C_{max}, AUC e C_{min} foram 1,42 (0,98; 2,05), 1,64 (1,11; 2,42) e 1,25 (0,66; 2,36), respectivamente, para atazanavir/ritonavir 300/100 mg; e 2,02 (1,42; 2,87), 2,28 (1,54; 3,38) e 1,80 (0,94; 3,45), respectivamente, para atazanavir/ritonavir 400/100 mg.
[i] Desenho de grupo paralelo; n=23 para atazanavir/ ritonavir mais nevirapina, n=22 para atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg sem nevirapina. Indivíduos foram tratados com nevirapina antes de entrar no estudo.
[j] Omeprazol 40 mg foi administrado com estômago vazio 2 horas antes de **Sulfato de Atazanavir**.
[k] Omeprazol 20 mg foi administrado 30 minutos antes de uma refeição leve pela manhã e **Sulfato de Atazanavir** 300 mg mais ritonavir 100 mg à tarde depois de uma refeição leve, separados por 12 horas do omeprazol.
[l] **Sulfato de Atazanavir** 300 mg mais ritonavir 100 mg uma vez ao dia separados por 12 horas do omeprazol 20 mg diariamente resultou em aumento da média geométrica da AUC (10%) e C_{min} (2,4 vezes) do atazanavir, com diminuição no C_{max} (29%) com relação ao **Sulfato de Atazanavir** 400 mg uma vez ao dia na ausência de omeprazol (estudo dias 1-6).
[m] Omeprazol 20 mg foi dado 30 minutos antes de uma refeição leve pela manhã e **Sulfato de Atazanavir** 400 mg mais ritonavir 100 mg uma vez ao dia depois de uma refeição leve, 1 hora depois de omeprazol. Efeitos na concentração de atazanavir foram similares quando **Sulfato de Atazanavir** 400 mg mais ritonavir 100 mg foram separados do omeprazol 20 mg em 12 horas.
[n] **Sulfato de Atazanavir** 400 mg mais ritonavir 100 mg uma vez ao dia administrados com omeprazol 20 mg uma vez ao dia resultou em aumento da média geométrica da AUC (32%) e C_{min} (3,3 vezes), com diminuição do C_{max} (26%) do atazanavir com relação ao **Sulfato de Atazanavir** 400 mg uma vez ao dia na ausência de omeprazol (estudo dias 1-6)
[o] Comparado com os dados históricos para atazanavir 400 mg uma vez ao dia, a administração de atazanavir/ ritonavir 300/ 100 mg uma vez ao dia aumentou os valores da média geométrica de atazanavir de $C_{máx}$, AUC e $C_{mín}$ para 18%, 103% e 671%, respectivamente.
[p] Note que resultados similares foram observados em estudos em que a administração de tenofovir e **Sulfato de Atazanavir** foram separados em 12 horas.
[q] razão de atazanavir + ritonavir + tenofovir para atazanavir + ritonavir. Atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg resulta em maior exposição ao atazanavir do que atazanavir 400 mg (vide nota o). Os valores da média geométrica dos parâmetros farmacocinéticos de atazanavir quando coadministrado com tenofovir e ritonavir foram: $C_{máx}$ = 3190ng/mL, AUC= 34459 ng.h/mL e $C_{mín}$ = 491 ng/mL. Estudo foi conduzido em pacientes infectados por HIV.

Tabela 11: Interações medicamentosas: parâmetros farmacocinéticos de fármacos administrados concomitantemente na presença de Sulfato de Atazanavir [a]

Fármaco Administrado Concomitantemente	Posologia do Fármaco Administrado Concomitante-mente	Posologia de Sulfato de Atazanavir	Razão (Intervalo de Confiança de 90%) de Parâmetros Farmacocinéticos do fármaco administrado concomitantemente com/sem atazanavir; Nenhum Efeito = 1,00		
			$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$
acetaminofeno	1 g duas vezes ao dia, dias 1-20 (n=10)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 11-20 (n=10)	0,87 (0,77; 0,99)	0,97 (0,91; 1,03)	1,26 (1,08; 1,46)

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

atenolol	50 mg 1 vez ao dia, dias 7-11 (n=19) e dias 19-23	400 mg uma vez ao dia, dias 1-11 (n=19)	1,34 (1,26; 1,42)	1,25 (1,16; 1,34)	1,02 (0,88; 1,19)
boceprevir	800 mg três vezes ao dia, dias 1–6, 25–31	300 mg uma vez ao dia/ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 10–31	0,93 (0,80; 1,08)	0,95 (0,87; 1,05)	0,82 (0,68; 0,98)
claritromicina	500 mg duas vezes ao dia, dias 7-10 (n=21) e dias 18-21	400 mg uma vez ao dia, dias 1-10 (n=21)	1,50 (1,32; 1,71) OH-claritromicina: 0,28 (0,24; 0,33)	1,94 (1,75; 2,16) OH-claritromicina: 0,30 (0,26; 0,34)	2,60 (2,35; 2,88) OH-claritromicina: 0,38 (0,34; 0,42)
didanosina (ddI) (comprimidos tamponados) mais estavudina (d4T) [b]	ddI: 200 mg x 1 dose, d4T: 40 mg x 1 dose (n=31)	400 mg x 1 dose simultaneamente com ddI e d4T (n=31)	ddI: 0,92 (0,84; 1,02) d4T: 1,08 (0,96; 1,22)	ddI: 0,98 (0,92; 1,05) d4T: 1,00 (0,97; 1,03)	ND d4T: 1,04 (0,94; 1,16)
ddI (capsulas gastroresistentes [EC]) [c]	400 mg no dia 1 (em jejum) e no dia 8 (alimentado) (n=34) 400 mg no dia 1 (em jejum) e no dia 19 (alimentado) (n=31)	400 mg uma vez ao dia dias 2-8 (n=34) 300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia dias 9-19 (n=31)	0,64 (0,55; 0,74) 0,62 (0,52; 0,74)	0,66 (0,60; 0,74) 0,66 (0,59; 0,73)	1,13 (0,91; 1,41) 1,25 (0,92; 1,69)
diltiazem	180 mg uma vez ao dia, dias 7-11 (n=28) e dias 19-23	400 mg uma vez ao dia, dias 1-11 (n=28)	1,98 (1,78; 2,19) desacetil-diltiazem: 2,72 (2,44; 3,03)	2,25 (2,09; 2,16) desacetil-diltiazem: 2,65 (2,45; 2,87)	2,42 (2,14; 2,73) desacetil-diltiazem: 2,21 (2,02; 2,42)
etinilestradiol e noretindrona [d]	Ortho-Novum® 7/7/7 uma vez ao dia, dias 1-29 (n=19)	400 mg uma vez ao dia, dias 16-29 (n=19)	etinilestradiol: 1,15 (0,99; 1,32) noretindrona: 1,67 (1,42; 1,96)	etinilestradiol: 1,48 (1,31; 1,68) noretindrona: 2,10 (1,68; 2,62)	etinilestradiol: 1,91 (1,57; 2,33) noretindrona: 3,62 (2,57; 5,09)

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

etinilestradiol e norgestimato [e]	Ortho-Tri-Cyclen® uma vez ao dia, dias 1-28 (n=18) depois Ortho-Tri-Cyclen® LO uma vez ao dia dias 29-42[f] (n=14)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 29-42 (n=14)	etinilestradiol: 0,84 (0,74; 0,95) 17-deacetil norgestimato:[g] 1,68 (1,51; 1,88)	etinilestradiol: 0,81 (0,75; 0,87) 17-deacetil norgestimato:[g] 1,85 (1,67; 2,05)	etinilestradiol: 0,63 (0,55; 0,71) 17-deacetil norgestimato:[g] 2,02 (1,77; 2,31)
fluconazol	200 mg uma vez ao dia, dias 1-10 (n=11) e 200 mg uma vez ao dia, dias 11-20 (n=29)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 11-20 (n=29)	1,05 (0,99; 1,10)	1,08 (1,02; 1,15)	1,07 (1,00; 1,15)
metadona	Manutenção estável de dose, dias 1-15 (n=16)	400 mg uma vez ao dia, dias 2-15 (n=16)	(R)-metadona[h] 0,91 (0,84; 1,0) total: 0,85 (0,78; 0,93)	(R)-metadona[h] 1,03 (0,95; 1,10) total: 0,94 (0,87; 1,02)	(R)-metadona[h] 1,11 (1,02; 1,20) total: 1,02 (0,93; 1,12)
nevirapina [i, j]	200 mg duas vezes ao dia dias 1-23 (n=23)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 4-13, depois 400 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 14-23 (n=23)	1,17 (1,09; 1,25) 1,21 (1,11; 1,32)	1,25 (1,17; 1,34) 1,26 (1,17; 1,36)	1,32 (1,22; 1,43) 1,35 (1,25; 1,47)
omeprazol[k]	40 mg dose única dias 7 e 20 (n=16)	400 mg uma vez ao dia, dias 1-12 (n=16)	1,24 (1,04; 1,47)	1,45 (1,20; 1,76)	ND
rifabutina	300 mg uma vez ao dia, dias 1-10, depois,150 mg uma vez ao dia, dias 11-20 (n=3) 150 mg duas vezes/semana, dias 1-15 (n=7)	600 mg uma vez ao dia[l], dias 11-20 (n=3) 300 mg uma vez ao dia/ ritonavir 100 mg uma vez ao	1,18 (0,94; 1,48) 25-O-desacetil-rifabutina: 8,20 (5,90; 11,40) 2,49[m] (2.03, 3.06) 25-O-desacetil-	2,10 (1,57; 2,79) 25-O-desacetil-rifabutina: 22,01 (15,97; 30,34) 1,48[m] (1,19; 1,84) 25-O-desacetil-	3,43 (1,98; 5,96) 25-O-desacetil-rifabutina: 75,6 (30,1; 190,0) 1,40[m] (1,05; 1,87) 25-O-desacetil-

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

		dia, dias 1-17 (n=7)	rifabutina: 7.77 (6.13, 9.83)	rifabutina: 10,90 (8,14; 14,61)	rifabutina: 11,45 (8,15; 16,10)
rosiglitazona[n]	4 mg dose única dias 1, 7 e 17 (n=14)	400 mg uma vez ao dia, dias 2-7, depois 300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 8-17 (n=14)	1,08 (1,03; 1,13) 0,97 (0,91; 1,04)	1,35 (1,26; 1,44) 0,83 (0,77; 0,89)	ND ND
saquinavir (cápsulas gelatinosas moles)[o]	1200 mg uma vez ao dia, dias 1-13 (n=7)	400 mg uma vez ao dia, dias 7-13 (n=7)	4,39 (3,24; 5,95)	5,49 (4,04; 7,47)	6,86 (5,29; 8,91)
tenofovir[p]	300 mg uma vez ao dia, dias 9- 16 (n=33) e dias 24-30 (n=33)	400 mg uma vez ao dia, dias 2- 16 (n=33)	1,14 (1,08; 1,20)	1,24 (1,21; 1,28)	1,22 (1,15; 1,30)
	300 mg uma vez ao dia, dias 1-7 (à tarde) (n=14) e dias 25-34 (à tarde) (n=12)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 25-34 (pela manhã) (n=12)[q]	1,34 (1,20; 1,51)	1,37 (1,30; 1,45)	1,29 (1,21; 1,36)
voriconazol (Indivíduos com pelo menos um alelo CYP2C19 funcional)	200 mg duas vezes ao dia, dias 2–3, 22–30; 400 mg duas vezes ao dia, dias 1, 21 (n=20)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 11–30 (n=20)	0,90 (0,78; 1,04)	0,67 (0,58; 0,78)	0,61 (0,51; 0,72)
voriconazol (Indivíduos sem o alelo CYP2C19 funcional)	50 mg duas vezes ao dia, dias 2–3, 22–30; 100 mg duas vezes ao dia, dias 1, 21 (n=8)	300 mg / ritonavir 100 mg uma vez ao dia, dias 11–30 (n=8)	4,38 (3,55; 5,39)	5,61 (4,51; 6,99)	7,65 (5,71; 10,2)
lamivudina + zidovudina	150 mg lamivudina + 300 mg	400 mg uma vez ao dia, dias 7-12	lamivudina: 1,04 (0,92; 1,16)	lamivudina: 1,03 (0,98; 1,08)	lamivudina: 1,12 (1,04; 1,21)

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

	zidovudina duas vezes ao dia, dias 1-12 (n=19)	(n=19)	zidovudina: 1,05 (0,88; 1,24) zidovudina glicuronada: 0,95 (0,88; 1,02)	zidovudina: 1,05 (0,96; 1,14) zidovudina glicuronada: 1,00 (0,97; 1,03)	zidovudina: 0,69 (0,57; 0,84) zidovudina glicuronada: 0,82 (0,62; 1,08)

[a] Dados obtidos sob condições alimentares a não ser quando anotado o contrário.
[b] Todos os medicamentos foram administrados em jejum.
[c] 400 mg ddI EC e **Sulfato de Atazanavir** foram administrados juntos com alimento nos Dias 8 e 19.
[d] Sob normalização da dose posterior do etinilestradiol 25 mcg com atazanavir em comparação com etinilestradiol 35 mcg sem atazanavir, a razão das médias geométricas (90% de intervalo de confiança) para C_{max}, AUC e C_{min} foram de 0,82 (0,73; 0,92), 1,06 (0,95; 1,17) e 1,35 (1,11; 1,63), respectivamente.
[e] Sob normalização da dose posterior do etinilestradiol 35 mcg com atazanavir/ritonavir em comparação ao etinilestradiol 25 mcg sem atazanavir/ritonavir, a razão das médias geométricas (90% de intervalo de confiança) para C_{max}, AUC e C_{min} foram de 1,17 (1,03; 1,34), 1,13 (1,05; 1,22) e 0,88 (0,77; 1,00), respectivamente.
[f] Todos os indivíduos estavam num período introdutório de 28 dias; um ciclo completo de Ortho-Tri-Cyclen®. Ortho-Tri-Cyclen® contém 35 mcg de etinilestradiol. Ortho-Tri-Cyclen® LO contém 25 mcg de etinilestradiol. Os resultados foram normalizados quanto à dose para uma dose de etinilestradiol de 35 mcg.
[g] 17-deacetil norgestimato é o componente ativo do norgestimato.
[h] (R)-metadona é o isômero ativo da metadona.
[i] O estudo foi conduzido com indivíduos infectados com HIV.
[j] Indivíduos foram tratados com nevirapina antes de entrar no estudo.
[k] O omeprazol foi usado como prova metabólica para CYP2C19. O omeprazol foi dado 2 horas depois de **Sulfato de Atazanavir** no Dia 7; e foi dado sozinho 2 horas depois de uma refeição leve no dia 20.
[l] Não é a dose terapêutica recomendada de atazanavir.
m Quando comparado com rifabutina 150 mg uma vez ao dia isolada, dias 1-10 (n=14). Total de rifabutina + 25-O-desacetil-rifabutina: AUC 2,19 (1,78; 2,69).
[n] A rosiglitazona foi usada como substrato prova para CYP2C8.
[o] A combinação de atazanavir e saquinavir 1200mg uma vez ao dia produziram exposições de saquinavir diárias similares aos valores produzidos pela dose terapêutica padrão de saquinavir 1200 mg três vezes ao dia. Entretanto, o $C_{máx}$ é aproximadamente 79% maior que para a dose padrão de saquinavir sozinho (cápsulas gelatinosas moles) de 1200 mg três vezes ao dia.
[p] Note que resultados similares foram observados em estudos em que a administração de tenofovir e **Sulfato de Atazanavir** foram separados em 12 horas.
[q] A administração de tenofovir e **Sulfato de Atazanavir** foi temporalmente separada por 12 horas.
ND: não disponível

A solubilidade de atazanavir diminui com aumento de pH. Concentrações plasmáticas reduzidas de atazanavir são esperadas se antiácidos, medicações tamponadas, antagonistas do receptor H_2 e inibidores de bombas de prótons são administrados com atazanavir.

Medicamentos contraindicados ou não recomendados para a coadministração com **Sulfato de Atazanavir** estão apresentadas na Tabela 12. Estas indicações estão baseadas tanto nos estudos de interação medicamentosa como na previsão de grande interação, no potencial de eventos sérios ou na perda de eficácia.

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Tabela 12: Medicamentos que não devem ser administrados com Sulfato de Atazanavir (Informações da tabela se aplicam ao Sulfato de Atazanavir administrado ou não com ritonavir, a menos que haja indicação do contrário)

Classe do Medicamento: Fármacos Específicos	Comentário Clínico
Antagonista de adrenoreceptor alfa-1: alfuzosina	CONTRAINDICADO: Potencial para aumento da concentração de alfuzosina, que pode resultar em hipotensão.
Antiarritimicos: quinidina	**Sulfato de Atazanavir** /ritonavir: CONTRAINDICADO se **Sulfato de Atazanavir** é coadministrado com ritonavir devido ao potencial de reações sérias e/ ou risco de morte como arritmias cardíacas.
Antimicobacterianos: rifampicina	CONTRAINDICADO: rifampicina diminui substancialmente concentração plasmática de atazanavir que podem resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.
Antineoplásico: irinotecano	O atazanavir inibe a UGT e pode interferir com o metabolismo do irinotecano, resultando no aumento da toxicidade do irinotecano.
Bloqueadores de canais de cálcio: bepridil	Potencial para eventos adversos sérios e/ou risco de morte. CONTRAINDICADOS se **Sulfato de Atazanavir** for coadministrado com ritonavir.
Derivados do Ergot: diidroergotamina, ergotamina, ergonovina, metilergonovina	CONTRAINDICADOS pelo potencial de eventos sérios e/ou de risco de morte, tais como toxicidade aguda do ergot caracterizados pelo vasoespasmo periférico e isquemia das extremidades e de outros tecidos.
Agente de Motilidade GI: cisaprida	CONTRAINDICADOS devido ao potencial de reações sérias e/ou de risco de morte, tais como arritmias cardíacas.
Inibidores de HMG-CoA Redutase: lovastatina, sinvastatina	CONTRAINDICADOS devido ao potencial de reações sérias, tais como miopatia, incluindo rabdomiólise.
Neuroléptico: pimozida	CONTRAINDICADO devido ao potencial de reações sérias e/ou de risco de morte, tais como arritmias cardíacas.
Inibidores de Protease: indinavir	**Sulfato de Atazanavir** e indinavir estão associados com hiperbilirrubinemia não conjugada (indireta). Combinações destas drogas não foram estudadas e a coadministração de SULFATO DE ATAZANAVIR e indinavir não é recomendada.
Sedativos hipnóticos administrados oralmente[a]: midazolam, triazolam	CONTRAINDICADOS devido ao potencial de aumentar as concentrações do sedativo hipnótico e aumentar o risco de sedação prolongada ou depressão respiratória.
Produtos fitoterápicos: *Hypericum perforatum* (erva-de-são-joão)	CONTRAINDICADO: Pacientes que recebem **Sulfato de Atazanavir** não devem usar produtos contendo *Hypericum perforatum* (erva-de-são-joão), pois espera-se que a coadministração reduza as concentrações plasmáticas de atazanavir. Isto pode resultar em perda de efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência. Portanto, o uso de produtos

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

	contendo *Hypericum perforatum* (erva-de-são-joão) são contraindicados com **Sulfato de Atazanavir**.
Inibidor de PDE5: sildenafila[b] quando usado para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar	CONTRAINDICADO: Não foi estabelecida uma dose segura e efetiva de sildenafila para o tratamento da hipertensão pulmonar, em uso concomitante à **Sulfato de Atazanavir**. Existe um aumento potencial para eventos adversos associados à sildenafila (os quais incluem: distúrbios visuais, hipotensão, priapismo e síncope).

[a] Veja a Tabela 13 para midazolam administrado parenteralmente.
[b] Veja a Tabela 13 para sildenafila quando usado para tratamento da disfunção erétil.

Alterações na dose ou esquema terapêutico dos seguintes medicamentos podem ser recomendadas com base nos estudos de interação medicamentosa ou previsão de interações:

Tabela 13: Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas: alterações na dose ou regime que podem ser recomendadas com base em estudos de interação medicamentosa[a] ou interações previstas (informações da tabela se aplicam ao Sulfato de Atazanavir administrado ou não com ritonavir, a menos que haja indicação do contrário)

Classe do Medicamento Concomitante: Fármacos Específicos	Efeito sobre a Concentração de atazanavir ou Fármaco Concomitante	Comentário Clínico
Agentes Antivirais anti-HIV		
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs): formulações tamponadas de didanosina cápsulas com revestimento entérico	↓ atazanavir ↓ didanosina	A coadministração de **Sulfato de Atazanavir** com comprimidos tamponados de didanosina resultou em uma exposição de atazanavir marcantemente diminuída (provavelmente devido ao aumento do pH gástrico causado pelo tampão dos comprimidos de didanosina). Coadministração com **Sulfato de Atazanavir** não alterou a exposição a didanosina. Recomenda-se que **Sulfato de Atazanavir** seja administrado (com refeição) 2 h antes ou 1 h após formulações tamponadas de didanosina (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). A administração simultânea de didanosina EC e **Sulfato de Atazanavir** com uma refeição leve resulta em uma diminuição da exposição de didanosina. Portanto, **Sulfato de Atazanavir** e didanosina EC devem ser tomados em momentos diferentes.
Inibidor da Transcriptase reversa nucleotídeo: tenofovir	↓ atazanavir ↑ tenofovir	A exposição ao atazanavir é diminuída quando tenofovir é coadministrado com **Sulfato de Atazanavir**. Quando administrado com tenofovir, recomenda-se a posologia de 300 mg de **Sulfato de**

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

		Atazanavir e 100 mg de ritonavir com 300 mg de tenofovir (todos em dose única diária com alimentos). **Sulfato de Atazanavir não deve ser administrado com tenofovir sem a presença de ritonavir** (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). **Sulfato de Atazanavir** aumenta as concentrações de tenofovir. O mecanismo desta interação é desconhecido. Concentrações mais altas de tenofovir poderiam potencializar os eventos adversos associados ao tenofovir, incluindo alterações renais. Pacientes recebendo **Sulfato de Atazanavir** e tenofovir devem ser monitorados quanto aos eventos adversos associados ao tenofovir. Para grávidas utilizando **Sulfato de Atazanavir** com ritonavir e tenofovir, vide **8. POSOLOLOGIA E MODO DE USAR.**
Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs): efavirenz	↓ atazanavir	A exposição ao atazanavir é diminuída quando o efavirenz é coadministrado com **Sulfato de Atazanavir**. A coadministração de **Sulfato de Atazanavir** e efavirenz não é recomendada. Se a coadministração não puder ser evitada, as seguintes recomendações podem ser consideradas somente para pacientes sem tratamento prévio (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). **Em pacientes sem tratamento prévio:** Se **Sulfato de Atazanavir** for combinado com efavirenz, recomenda-se **Sulfato de Atazanavir** 400 mg (duas cápsulas de 200 mg) com ritonavir 100 mg administrado uma vez ao dia, em dose única com alimentos e efavirenz 600 mg deve ser administrado com o estômago vazio, preferencialmente no horário de dormir. **Em pacientes com tratamento prévio:** **Sulfato de Atazanavir** não deve ser coadministrado com efavirenz a pacientes com tratamento prévio devido à menor exposição ao atazanavir.
Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs): nevirapina	↓ atazanavir ↑ nevirapina	A nevirapina, um indutor de CYP3A4, diminui a exposição de atazanavir. Há um risco de toxicidade associada à nevirapina devido à exposição aumentada. Não coadministre **Sulfato de Atazanavir** com nevirapina.
Inibidores de Protease: boceprevir	↓ atazanavir ↓ ritonavir	Exposição a atazanavir foi diminuída quando boceprevir 800 mg três vez ao dia foi administrado com **Sulfato de Atazanavir** 300 mg e ritonavir 100

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

		mg uma vez ao dia, enquanto que a exposição a boceprevir não foi significativamente alterada. A coadministração de **Sulfato de Atazanavir** / ritonavir e boceprevir não é recomendada. Consulte as informações de prescrição local de boceprevir para recomendações de dosagem quando boceprevir for coadministrado com **Sulfato de Atazanavir**, com ou sem ritonavir.
Inibidores de Protease: saquinavir (cápsulas gelatinosas moles)	↑ saquinavir	A exposição ao saquinavir é aumentada quando coadministrada com **Sulfato de Atazanavir**. Recomendações para dose apropriada desta combinação, com ou sem ritonavir, com respeito à eficácia e segurança, não foram estabelecidas. Em um estudo clínico, o saquinavir 1200 mg coadministrado com 400 mg de **Sulfato de Atazanavir** e 300 mg de tenofovir (todos em dose única diária) mais um inibidor da transcriptase reversa análogo do nucleosídeo não promovem eficácia adequada (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).
Inibidores de Protease (PIs): ritonavir	↑ atazanavir	A exposição ao atazanavir é aumentada quando ritonavir é coadministrado com **Sulfato de Atazanavir**. Se **Sulfato de Atazanavir** for coadministrado com ritonavir, recomenda-se que 300 mg de **Sulfato de Atazanavir** uma vez ao dia sejam administrados com 100 mg de ritonavir uma vez ao dia com alimentos. Consulte as informações completas para prescrição para ritonavir para informação a respeito de interações de medicamentos com ritonavir.
Outros inibidores de protease	↑ outros inibidores da protease	Apesar de não estudada, espera-se que a coadministração de **Sulfato de Atazanavir** com ritonavir com outros inibidores de protease aumente a exposição ao outro inibidor de protease e não é recomendado.
Outros Agentes		
Antiácidos e Medicamentos Tamponados	↓ atazanavir	Concentrações plasmáticas reduzidas de atazanavir são esperadas se antiácidos, incluindo medicamentos tamponados, são administrados com **Sulfato de Atazanavir**. **Sulfato de Atazanavir** deve ser administrado 2 h antes ou 1 h após estes medicamentos
Antiarrítmicos: amiodarona, bepridil, lidocaína (sistêmica), quinidina	↑ amiodarona, bepridil, lidocaína (sistêmica), quinidina	A coadministração com **Sulfato de Atazanavir** pode aumentar as concentrações, tem potencial para produzir eventos adversos sérios e/ou de risco de morte e não foi estudada. É necessária precaução e o

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

		monitoramento da concentração terapêutica destes fármacos é recomendado se forem usados concomitantemente com **Sulfato de Atazanavir**. Quinidina é contraindicada quando **Sulfato de Atazanavir** é coadministrado com ritonavir.
Anticoagulantes: varfarina	↑ varfarina	A coadministração com **Sulfato de Atazanavir** tem potencial para produzir sangramentos sérios e/ou risco de morte devido ao aumento da exposição à varfarina e não foi estudada. É recomendado que a RNI (Relação de Normalização Internacional) seja monitorada.
Antidepressivos: antidepressivos tricíclicos	↑ antidepressivos tricíclicos	A coadministração de antidepressivos tricíclicos com **Sulfato de Atazanavir** tem potencial para produzir eventos adversos sérios e/ou com risco de morte devido à exposição aumentada a estes agentes e não foi estudada. O monitoramento da concentração destes fármacos é recomendado se forem usadas concomitantemente com **Sulfato de Atazanavir**.
Antidepressivos: trazodona	↑ trazodona	O uso concomitante de trazodona e **Sulfato de Atazanavir** com ou sem ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de trazodona. Eventos adversos como náusea, tontura, hipotensão e síncope foram observados após coadministração de trazodona e ritonavir. Se trazodona é usado com inibidor de CYP3A4 como o **Sulfato de Atazanavir**, a combinação deve ser usada com cautela e uma dose menor de trazodona deve ser considerada.
Anticonvulsivantes: Carbamazepina	↓ atazanavir ↑ carbamazepina	As concentrações plasmáticas de atazanavir podem ser diminuídas quando a carbamazepina é administrada com **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir. A coadministração de carbamazepina e **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir não é recomendada. Ritonavir pode aumentar os níveis plasmáticos de carbamazepina. Se pacientes que iniciarem o tratamento com **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir forem titulados para uma dose estável de carbamazepina, uma redução da dose de carbamazepina pode ser necessária.
Anticonvulsivantes: Fenitoína, fenobarbital	↓ atazanavir ↓ fenitoína ↓ fenobarbital	As concentrações plasmáticas de atazanavir podem ser diminuídas quando fenitoína ou fenobarbital são administrados com **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir. A administração concomitante de fenitoína ou fenobarbital e **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

		não é recomendada. Ritonavir pode diminuir os níveis plasmáticos de fenitoína e fenobarbital. Quando **Sulfato de Atazanavir** com ritonavir são coadministrados com fenitoína ou fenobarbital, um ajuste da dose de fenitoína ou fenobarbital pode ser necessário.
Anticonvulsivantes: lamotrigina	↓ lamotrigina	A administração concomitante de lamotrigina e **Sulfato de Atazanavir** com ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas de lamotrigina. Um ajuste de dose de lamotrigina pode ser necessário quando coadministrado com **Sulfato de Atazanavir** e ritonavir. A administração concomitante de lamotrigina e **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir não deve diminuir as concentrações plasmáticas de lamotrigina. Nenhum ajuste de dose de lamotrigina é necessário quando coadministrado com **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir.
Antifúngicos: cetoconazol itraconazol	**Sulfato de Atazanavir** / ritonavir ↑ cetoconazol ↑ itraconazol	Coadministração de cetoconazol foi apenas estudada com **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir (aumento insignificante em AUC e $C_{máx}$ de atazanavir). Em virtude do efeito do ritonavir no cetoconazol, altas doses de cetoconazol e itraconazol (>200 mg/dia) devem ser administradas com cautela com **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir.
Antifúngicos: voriconazol	**Sulfato de Atazanavir** / ritonavir *em indivíduos com um alelo CYP2C19 funcional*. ↑ voriconazol ↓atazanavir **Sulfato de Atazanavir** / ritonavir *em indivíduos sem o alelo CYP2C19 funcional* ↑ voriconazol ↓atazanavir	Voriconazol não deve ser administrado em pacientes que estejam recebendo **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir, a menos que uma avaliação da relação benefício/risco para o paciente justifique o uso de voriconazol. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos eventos adversos associados ao voriconazol e quanto a perda da eficácia tanto de voriconazol como de atazanavir durante a coadministração de voriconazol e **Sulfato de Atazanavir** / ritonavir. A coadministração de voriconazol com **Sulfato de Atazanavir** (sem ritonavir) pode afetar as concentrações plasmáticas de atazanavir; contudo, não existem dados disponíveis.
Antigotosos: colchicina	↑ colchicina	**Sulfato de Atazanavir** não deve ser coadministrado com colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática. A colchicina é substrato de CYP3A4, portanto,

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

		quando coadministrada com **Sulfato de Atazanavir**, a exposição à colchicina pode aumentar.
Antimicobacterianos: rifabutina	↑ rifabutina	A exposição à rifabutina é aumentada quando coadministrada com **Sulfato de Atazanavir**. Recomenda-se uma redução da dose de rifabutina de até 75% (por exemplo, 150 mg em dias alternados ou três vezes por semana). Maior monitoramento de reações adversas, incluindo neutropenia, é necessário em pacientes recebendo a combinação de rifabutina e **Sulfato de Atazanavir** com ou sem ritonavir. Redução de dose subsequente de rifabutina pode ser necessária.
Bloqueadores de Canal de Cálcio: diltiazem	↑ diltiazem e desacetil-diltiazem	Deve-se ter cautela. Exposição a diltiazem e o metabólito desacetil-diltiazem, é aumentada quando diltiazem é coadministrado com **Sulfato de Atazanavir**. Deve ser considerada uma redução da dose de diltiazem de 50%. É recomendado o monitoramento de eletrocardiograma. A coadministração de **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir com diltiazem não foi estudada.
Outros bloqueadores de canais de cálcio: felodipina, nifedipina, nicardipina e verapamil	↑ bloqueadores de canais de cálcio	Deve-se ter cautela. A titulação da dose dos bloqueadores deve ser considerada. É recomendado monitoramento do eletrocardiograma.
Antagonistas do receptor de endotelina: bosentana	↓ atazanavir ↑ bosentana	A concentração plasmática de atazanavir pode diminuir quando bosentana é administrada com **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir. A coadministração de bosentana e **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir não é recomendada. Coadministração de bosentana em pacientes que utilizam **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir: Para pacientes que utilizam **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir pelo menos há 10 dias, iniciar bosentana com a dose de 62,5 mg uma vez ao dia ou a cada dois dias com base na tolerabilidade individual. Coadministração de **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir em pacientes que utilizam bosentana: Descontinuar a bosentana pelo menos 36 horas antes de iniciar **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir. Pelo menos 10 dias após o início de **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir, retornar a bosentana para uma dose de 62,5 mg uma vez ao dia ou a cada dois dias com base na tolerabilidade individual.
Benzodiazepínicos:	↑ midazolam	Midazolam é extensamente metabolizado pelo

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

midazolam		CYP3A4. Apesar da coadministração de midazolam e **Sulfato de Atazanavir** não ter sido estudada, espera-se que **Sulfato de Atazanavir** cause um grande aumento na concentração deste benzodiazepínico. Aumentos na concentração de benzodiazepínicos podem ser significantemente maiores com a administração oral do benzodiazepínico, quando comparado com o administrado via parenteral. Portanto, **Sulfato de Atazanavir** não deve ser administrado com midazolam oral; por outro lado, também deve haver cautela quando **Sulfato de Atazanavir** é coadministrado com midazolam parenteral. Se **Sulfato de Atazanavir** for coadministrado com midazolam parenteral, monitoramento clínico intenso da depressão respiratória e/ ou sedação prolongada deve ser realizado, e ajuste de dose deve ser considerado.
Inibidores de HMG-CoA Redutase: atorvastatina	↑ atorvastatina	Exposição à atorvastatina pode ser aumentada quando coadministradas com **Sulfato de Atazanavir**. O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode estar aumentado quando inibidores de protease, incluindo **Sulfato de Atazanavir**, forem utilizados em combinação com atorvastatina. Cuidado deve ser tomado.
Antagonistas de receptores H_2	↓ atazanavir	As concentrações plasmáticas do atazanavir foram substancialmente diminuídas quando **Sulfato de Atazanavir** 400 mg uma vez ao dia foi administrado simultaneamente com famotidina 40 mg duas vezes ao dia, o que pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência. **Em pacientes virgens de tratamento:** **Sulfato de Atazanavir** 400 mg deve ser administrado uma vez ao dia com refeição 2 horas antes e/ou pelo menos 10 horas depois da administração de um antagonista de receptores H_2. No entanto, uma dose única do antagonista de receptores H_2 não deve exceder uma dose equivalente de famotidina 20 mg e a dose total diária não deve ultrapassar uma dose equivalente de 40 mg de famotidina. No entanto, **Sulfato de Atazanavir** não deve ser usado sem ritonavir em mulheres grávidas. Alternativamente, **Sulfato de Atazanavir** 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia com alimentação deve ser administrada

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095 E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

		simultaneamente com, e/ou pelo menos 2 horas antes ou 10 horas após a dose do antagonista de receptor de H_2. **Em pacientes previamente tratados:** Quando um antagonista de receptor de H_2 é administrado a um paciente recebendo **Sulfato de Atazanavir** com ritonavir, a dose do antagonista de receptor de H_2 não deve exceder uma dose equivalente a 40 mg de famotidina. Nestes pacientes, **Sulfato de Atazanavir** 300 mg com ritonavir 100 mg deve ser administrado um vez ao dia com refeição pelo menos 2 horas antes ou 12 horas depois do antagonista de receptores H_2 em uma dose única diária equivalente a famotidina 40 mg. Alternativamente, **Sulfato de Atazanavir** 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia com refeição pode ser administrado simultaneamente com, ou pelo menos 2 horas antes ou 10 horas depois, uma dose de um antagonista de receptores H_2 que não deve exceder uma dose equivalente de famotidina 20 mg administrada uma ou duas vezes ao dia. Para mulheres grávidas utilizando **Sulfato de Atazanavir** com ritonavir e um antagonista de receptor H_2, vide **8. POSOLOGIA E MODOS DE USAR**. Em pacientes previamente tratados recebendo **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir e tenofovir com um antagonista de receptores H_2, **Sulfato de Atazanavir** 400 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia deve ser administrado. Para grávidas utilizando **Sulfato de Atazanavir** com ritonavir e ambos, tenofovir e um antagonista de receptor H_2, vide **8. POSOLOGIA E MODOS DE USAR.**
Imunossupressores: ciclosporina, tacrolimo, sirolimo	↑ imunossupressores	Exposição a ciclosporina, tacrolimo e sirolimo pode ser aumentada quando coadministrados com **Sulfato de Atazanavir**. É recomendado o monitoramento da concentração terapêutica para agentes imunossupressores quando coadministrados com **Sulfato de Atazanavir**.
Antibióticos Macrolídicos: claritromicina	↑ claritromicina ↓14-OH claritromicina ↑ atazanavir	Exposição à claritromicina é aumentada quando coadministrada com **Sulfato de Atazanavir**. Concentrações aumentadas de claritromicina podem causar prolongamentos QTc; portanto, uma redução da dose de claritromicina em 50% deve ser considerada quando coadministrada com **Sulfato de Atazanavir**. Além disso, as concentrações do

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

		metabólito ativo 14-OH claritromicina é reduzido significativamente; considerar alternativa terapêutica para infecções diversas do complexo *Mycobacterium avium*. A coadministração de **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir com claritromicina não foi estudada.
Contraceptivos Hormonais: etinilestradiol e norgestimato ou noretindrona	↓ etinilestradiol ↑ norgestimato[b] ↑ etinilestradiol ↑ noretindrona[c]	A administração de **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir com etinilestradiol e norgestimato diminui a concentração média do etinilestradiol e aumenta a concentração média do 17-deacetil norgestimato, o metabólito ativo do norgestimato. Se um contraceptivo oral é administrado com **Sulfato de Atazanavir** mais ritonavir, recomenda-se que o contraceptivo oral contenha pelo menos 30 mcg de etinilestradiol. Se **Sulfato de Atazanavir** for administrado sem ritonavir, o contraceptivo oral deveria conter não mais do que 30 mcg de etinilestradiol. As concentrações médias de etinilestradiol e noretindrona são aumentadas quando administrados com **Sulfato de Atazanavir**. Deve-se ter cuidado pois o efeito do aumento da concentração de o agente progesterônico é desconhecido e poderia causar um aumento no risco de acne, dislipidemia e resistência à insulina. A coadministração de **Sulfato de Atazanavir** e **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir com outros contraceptivos hormonais (ex.: contraceptivos dérmicos *patch*, anéis vaginais ou injetáveis) ou contraceptivos orais contendo progestágenos que não noretindrona ou norgestimato, ou menos de 25 mcg de etinilestradiol não foi estudada; desta forma, métodos alternativos de contracepção são recomendados.
Agentes de Disfunção Erétil: Inibidores da PDE5: sildenafila vardenafila tadalafila	↑ sildenafila ↑vardenafila ↑ tadalafila	É esperado que a coadministração de inibidores de protease com um inibidor da PDE5 aumente substancialmente a concentração do inibidor de PDE5 e possa resultar em aumento das reações adversas associadas ao inibidor da PDE5, incluindo hipotensão, síncope, distúrbios visuais e priapismo. Use com cuidado e monitore os eventos adversos. Uso de inibidores de PDE5 em hipertensão pulmonar arterial: O uso de sildenafila para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar é contraindicado com

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

		Sulfato de Atazanavir (vide tabela 12). Os ajustes de doses a seguir, são recomendados para o uso de tadalafila para hipertensão arterial pulmonar coadministrado com **Sulfato de Atazanavir**: Coadministração de tadalafila para hipertensão arterial pulmonar em pacientes que utilizam **Sulfato de Atazanavir** (com ou sem ritonavir): Para pacientes recebendo **Sulfato de Atazanavir** (com ou sem ritonavir) por pelo menos uma semana, iniciar tadalafila com 20 mg uma vez ao dia. Aumentar para 40 mg uma vez/dia com base na tolerabilidade individual. Coadministração de **Sulfato de Atazanavir** (com ou sem ritonavir) em pacientes que utilizam tadalafila para hipertensão arterial pulmonar: Evitar o uso de tadalafila quando iniciar **Sulfato de Atazanavir** (com ou sem ritonavir). Suspender o tadalafil pelo menos 24 horas antes de iniciar **Sulfato de Atazanavir** (com ou sem ritonavir). Pelo menos uma semana após o início de **Sulfato de Atazanavir** (com ou sem ritonavir), retomar talalafil a 20 mg uma vez ao dia. Aumentar para 40 mg uma vez ao dia com base na tolerabilidade individual. Uso de inibidores de PDE5 para disfunção erétil: Usar sildenafila para disfunção erétil com cautela em doses reduzidas de 25 mg a cada 48 horas com aumento no monitoramento de eventos adversos. Usar tadalafila para disfunção erétil com cautela em doses reduzidas de 10 mg a cada 72 horas com aumento no monitoramento de eventos adversos **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir: usar vardenafila para disfunção erétil com cautela em doses reduzidas de 2,5 mg a cada 72 horas com aumento do monitoramento de eventos adversos. **Sulfato de Atazanavir**: usar vardenafil para disfunção erétil com cautela em doses reduzidas não maiores que 2,5 mg a cada 24 horas com aumento do monitoramento de eventos adversos.
Agonista beta inalatório: salmeterol	↑ salmeterol	Não é recomendada a coadministração de salmeterol com **Sulfato de Atazanavir**. O uso concomitante de salmeterol e **Sulfato de Atazanavir** pode resultar em maior risco de eventos adversos cardiovasculares associados com salmeterol, incluindo prolongamento QT, palpitações e

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

		taquicardia sinusal.
Corticosteroides inalados / nasais: fluticasona	**Sulfato de Atazanavir** ↑ fluticasona	O uso concomitante de propionato de fluticasona e **Sulfato de Atazanavir** (sem ritonavir) pode aumentar as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona. Deve-se ter cautela e considerar alternativas ao propionato de fluticasona, particularmente em uso prolongado.
	Sulfato de Atazanavir /ritonavir ↑ fluticasona	Em pacientes saudáveis, ritonavir aumentou significativamente as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona, resultando em concentrações significativamente diminuídas das concentrações de cortisol no plasma. O uso concomitante de **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir com propionato de fluticasona pode causar os mesmos efeitos. Os efeitos de costicosteroides sistêmicos, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal, foram relatados quando ritonavir foi coadministrado com propionato de fluticasona inalado ou administrado via intranasal. Estes efeitos podem ter ocorrido também com outros corticosteroides metabolizados via citocromo P450 3A (por exemplo budesonida). Portanto, o uso concomitante de **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir e propionato de fluticasona ou outros glicocorticoides que sejam metabolizados pelo CYP3A4 não é recomendado a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistêmicos dos corticosteroides.
Inibidores de bomba de próton: omeprazol	↓ atazanavir	Concentrações plasmáticas do atazanavir foram substancialmente reduzidas quando **Sulfato de Atazanavir** 400 mg ou **Sulfato de Atazanavir** 300 mg/ ritonavir 100 mg uma vez ao dia foram administrados com omeprazol 40 mg uma vez ao dia, o que pode resultar em perda de efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência. Uma dose aumentada de **Sulfato de Atazanavir** 400 mg e ritonavir 100 mg pode ser administrada com omeprazol até a dose máxima de 20 mg uma vez ao dia (ou dose equivalente de outro inibidor de bomba de próton) a pacientes infectados por HIV sem suspeita ou evidência documentada de diminuição à susceptibilidade ao atazanavir. Doses de omeprazol excedendo 20 mg diários (ou dose comparável a outro inibidor de bomba de próton) não são recomendados.
Opioides:	↑ buprenorfina	Concentrações de buprenorfina e norbuprenorfina

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

buprenorfina	↑ norbuprenorfina	foram aumentadas quando buprenorfina foi coadministrada com **Sulfato de Atazanavir**, com ou sem ritonavir, devido à inibição de CYP3A4 e UGT1A1. Coadministração de **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir com buprenorfina requer monitoramento clínico para efeitos sedativos e cognitivos. A redução da dose de buprenorfina pode ser considerada. Não houve efeito significativo na concentração plasmática de atazanavir quando **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir foram coadministrados com buprenorfina. Coadministração de buprenorfina e **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir pode reduzir substancialmente as concentrações plasmáticas de atazanavir. **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir não deve ser coadministrado com buprenorfina.

[a] Para magnitude de interações ver Tabelas 10 e 11.
[b] Em combinação com 300 mg atazanavir e 100 mg ritonavir uma vez ao dia.
[c] Em combinação com 400 mg atazanavir uma vez ao dia.

Com base nos perfis metabólicos conhecidos, não é esperada interação medicamentosa clinicamente significante entre **Sulfato de Atazanavir** e dapsona, trimetoprima/sulfametoxazol, azitromicina ou eritromicina. **Sulfato de Atazanavir** não interage com substratos do CYP2D6 (por exemplo, nortriptilina, desipramina, metoprolol). Adicionalmente, nenhuma interação medicamentosa clinicamente significante foi observada quando **Sulfato de Atazanavir** foi coadministrado com metadona, fluconazol, paracetamol ou atenolol.

O potencial de interação quando fluvastatina ou pravastatina são coadministradas com **Sulfato de Atazanavir** com ou sem ritonavir é desconhecido.

Interação com alimentos

Sulfato de Atazanavir deve ser administrado com alimentos (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Efeito da alimentação**).

Interação com exames laboratoriais

Vide **9. REAÇÕES ADVERSAS – Anormalidades laboratoriais.**

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Sulfato de Atazanavir cápsulas deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC). Manter o frasco bem fechado.

Esse medicamento tem validade de 24 meses.

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

A cápsula do **Sulfato de Atazanavir** 150 mg possui: tampa azul impressa "BMS 150 mg" em branco e corpo azul impresso "3624" em azul.
A cápsula do **Sulfato de Atazanavir** 200 mg possui: tampa azul impressa "BMS 200 mg" em branco e corpo azul impresso "3631" em branco.
A cápsula do **Sulfato de Atazanavir** 300 mg possui: tampa vermelha impressa "BMS 300 mg" em branco e corpo azul impresso "3622" em branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pacientes Adultos

Sulfato de Atazanavir cápsulas deve ser administrado concomitantemente com alimentos.

A dose oral recomendada de **Sulfato de Atazanavir** é a seguinte:

- Pacientes sem Tratamento Prévio:

- **Sulfato de Atazanavir** 300 mg (1 cápsula de 300 mg ou 2 cápsulas de 150mg) uma vez ao dia mais ritonavir 100 mg uma vez ao dia concomitantemente com alimentos.

OU

- **Sulfato de Atazanavir** 400 mg (duas cápsulas de 200 mg) deve ser administrado uma vez ao dia concomitantemente com alimentos.

- Pacientes com Tratamento Prévio:

- **Sulfato de Atazanavir** 300 mg (1 cápsula de 300 mg ou 2 cápsulas de 150mg) deve ser administrado uma vez ao dia com ritonavir 100 mg uma vez ao dia concomitantemente com alimentos.

O tratamento de **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir não é recomendado para pacientes com tratamento prévio com falha virológica anterior (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Eficácia e segurança de **Sulfato de Atazanavir** com ritonavir em doses maiores do que 100 mg uma vez ao dia não foram estabelecidas. O uso de doses maiores de ritonavir podem alterar o perfil de segurança de atazanavir (efeitos cardíacos, hiperbilirrubinemia) e, portanto, não é recomendado. Prescritores devem consultar todas as informações da bula de ritonavir quando utilizar este agente.

Gravidez: posologia durante a gravidez e o período pós parto:

- **Sulfato de Atazanavir** não deve ser administrado sem ritonavir.
- **Sulfato de Atazanavir** deve ser administrado somente em grávidas infectadas com cepas do HIV-1 susceptíveis ao atazanavir.
- Para pacientes grávidas, não é necessário ajuste de dose de **Sulfato de Atazanavir**, exceto:

- para grávidas previamente tratadas durante o segundo e terceiro trimestre, quando **Sulfato de Atazanavir** for coadministrado com um antagonista de receptor H_2 **ou** tenofovir, é recomendado **Sulfato de Atazanavir** 400 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia. Existem dados insuficientes para recomendar uma dose de **Sulfato de Atazanavir** para uso com ambos: um antagonista receptor H_2 e tenofovir, em grávidas previamente tratadas.

- Nenhum ajuste de dose é requerido para pacientes no pós-parto. No entanto, as pacientes devem ser monitoradas para eventos adversos porque a exposição ao atazanavir pode ser maior durante os 2 primeiros meses após o nascimento (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Informações importantes em relação à dosagem

- Efavirenz

- Pacientes virgens de tratamento: Quando **Sulfato de Atazanavir** é combinado com efavirenz em pacientes sem tratamento prévio, recomenda-se **Sulfato de Atazanavir** 400 mg (duas cápsulas de 200 mg) com ritonavir 100 mg administrado uma vez ao dia, em dose única com alimentos, e efavirenz deve ser administrado com o estômago vazio, preferencialmente no horário de dormir.

- Pacientes previamente tratados:
Sulfato de Atazanavir não deve ser coadministrado com efavirenz devido à menor exposição ao atazanavir.

- Didanosina
Como é recomendada a administração de todas as formulações de didanosina com estômago vazio e **Sulfato de Atazanavir** deve ser administrado com alimentos, quando coadministrado com

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

formulações tamponadas de didanosina, **Sulfato de Atazanavir** deve ser dado (com alimentos) duas horas antes da didanosina.

- Tenofovir
Quando coadministrado com tenofovir, recomenda-se a posologia de 300 mg de **Sulfato de Atazanavir** e 100 mg de ritonavir com 300 mg de tenofovir (todos em dose única diária com alimentos). **Sulfato de Atazanavir** não deve ser administrado com tenofovir sem a presença de ritonavir.

- Inibidores de Bomba de Próton

- Pacientes virgens de tratamento: Quando coadministrado com inibidores de bomba de próton, **Sulfato de Atazanavir** 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia com alimentação deve ser administrado aproximadamente 12 horas após o inibidor de bomba de próton. Doses de omeprazol excedendo 20 mg diários (ou dose comparável de um inibidor de bomba de próton alternativo) não são recomendadas.

- Pacientes previamente tratados: Inibidores de bomba de próton não devem ser administrados concomitantemente com **Sulfato de Atazanavir**

- Antagonistas de receptores H_2

- Pacientes virgens de tratamento: **Sulfato de Atazanavir** 400 mg uma vez ao dia com alimentação deve ser administrado pelo menos 2 horas antes e 10 horas após uma dose de antagonista de receptor H_2. Nenhuma dose única de um antagonista de receptor H_2 deve exceder uma dose comparável a 20 mg de famotidina, e a dose diária total não deve exceder uma dose comparável a 40 mg de famotidina.

Alternativamente, **Sulfato de Atazanavir** 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia com alimentação deve ser administrado simultaneamente com, e/ou pelo menos 2 horas antes ou 10 horas após uma dose de antagonista de receptor H_2.

- Pacientes previamente tratados: Sulfato de Atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia com alimentação pode ser administrado um vez ao dia com refeição pelo menos 2 horas antes ou 12 horas depois do antagonista de receptores H_2 em uma dose única diária equivalente a famotidina 40 mg. Alternativamente, **Sulfato de Atazanavir** 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia com refeição pode ser administrado simultaneamente com, ou pelo menos 2 horas antes ou 10 horas depois, uma dose de um antagonista de receptores H_2 que não deve exceder uma dose equivalente de famotidina 20 mg administrada um ou duas vezes ao dia

Para estes fármacos e outros agentes retrovirais, nos quais uma modificação na dosagem pode ser apropriada, vide **6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.**

Pacientes com Insuficiência Renal

Para pacientes com insuficiência renal, incluindo aqueles com insuficiência renal severa que não sofrem hemodiálise, nenhum ajuste de dose é requerido para **Sulfato de Atazanavir**. Pacientes sem tratamento prévio que sofrem hemodiálise, devem receber 300 mg de **Sulfato de Atazanavir** com 100 mg de ritonavir. **Sulfato de Atazanavir** não deve ser administrado a pacientes com tratamento prévio para HIV com insuficiência renal severa sob hemodiálise. **Sulfato de Atazanavir** sem ritonavir não deve ser administrado em pacientes sem tratamento prévio que sofrem hemodiálise.

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Pacientes com Insuficiência Hepática

Sulfato de Atazanavir deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Deve ser considerada uma redução da dose para 300 mg uma vez ao dia, em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Plugh classe B) que não apresentaram falha virológica anterior. **Sulfato de Atazanavir** não deve ser administrado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Plugh classe C). **Sulfato de Atazanavir** + ritonavir não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática (e não é recomendado) e devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve. **Sulfato de Atazanavir** + ritonavir não é recomendado para pacientes com insuficiência moderada a severa (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Insuficiência Hepática e 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES – Insuficiência hepática e toxicidade**).

Pacientes Pediátricos e Adolescentes

A dose diária recomendada de **Sulfato de Atazanavir** para pacientes pediátricos (6 a 18 anos de idade) é baseada no peso corporal e não deve exceder a dose recomendada para pacientes adultos.

Sulfato de Atazanavir cápsulas deve ser administrado com alimentos.

Os dados existentes são insuficientes para determinação da dose recomendada de **Sulfato de Atazanavir** nas situações a seguir:
- pacientes menores de 6 anos de idade;
- sem ritonavir em qualquer paciente pediátrico menor de 13 anos de idade; e
- pacientes com menos que 40 kg recebendo concomitantemente tenofovir, antagonista de receptor H_2 ou inibidores da bomba de prótons.

A dose recomendada de **Sulfato de Atazanavir** com ritonavir em pacientes pediátricos a partir de 6 anos de idade sem tratamento prévio é apresentada na Tabela 14.

Tabela 14: Dose de Sulfato de Atazanavir cápsulas com ritonavir[a] para pacientes pediátricos (de 6 a 18 anos de idade):

Peso corporal	Sulfato de Atazanavir dose	ritonavir dose
15-<20	150 mg	100 mg
20-<40	200 mg	100 mg
≥40	300 mg	100 mg

[a] a dose de **Sulfato de Atazanavir** e ritonavir devem ser ingeridas ao mesmo tempo, uma vez ao dia, com alimentos

Para pacientes sem tratamento prévio a partir de 13 anos de idade e no mínimo 40 kg, intolerantes a ritonavir, a dose recomendada de **Sulfato de Atazanavir** é 400 mg (sem ritonavir) uma vez ao dia, administrado com alimentos.

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Sulfato de Atazanavir não deve ser administrado sem ritonavir para pacientes a partir de 13 anos de idade e no mínimo 40 kg, recebendo concomitantemente tenofovir, antagonista de receptor H_2 ou inibidores da bomba de prótons.

. **Sulfato de Atazanavir** não deve ser administrado em pacientes pediátricos menores de 3 meses de idade devido ao risco de icterícia cerebral nuclear (kernicterus) (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Pacientes Pediátricos).**

Pacientes Geriátricos

Baseada em comparações farmacocinéticas, o ajuste de dose levando-se em consideração a idade não é recomendada.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Para segurança e eficácia desta apresentação, **Sulfato de Atazanavir** não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Sulfato de Atazanavir foi avaliado para segurança e tolerabilidade em terapia de combinação com outros medicamentos antirretrovirais em estudos clínicos controlados em 1806 pacientes adultos que receberam **Sulfato de Atazanavir** 400 mg uma vez ao dia ou **Sulfato de Atazanavir** 300 mg uma vez ao dia com ritonavir 100 mg uma vez ao dia.

Os eventos adversos mais frequentes de qualquer severidade com pelo menos uma relação possível com os regimes contendo **Sulfato de Atazanavir** e um ou mais ITRNs foram: náusea (20%), icterícia (13%) e diarreia (10%). Icterícia foi relatada dentro de alguns dias a alguns meses após início do tratamento e resultou em descontinuação do tratamento em <1% dos pacientes. Descontinuação do tratamento devido às reações adversas ocorreu em 5% dos pacientes sem tratamento prévio e 5% em pacientes com tratamento prévio.

Liposdistrofia, de intensidade moderada ou maior, foi relatada em regimes contendo **Sulfato de Atazanavir** e um ou mais ITRNs, como pelo menos relação possível ao regime, em 5% dos pacientes.

Foram reportadas as reações adversas descritas na Tabela 15 de intensidade moderada a grave com pelo menos uma possível relação aos regimes contendo **Sulfato de Atazanavir** e um ou mais ITRNs

A Tabela 15 inclui todos os eventos adversos agrupados de acordo com a frequência, seguindo as seguintes categorias:

- **Comum (frequente)**: ≥ 1/100 e < 1/10 (≥1% e < 10%)

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095 E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

- **Incomum (Infrequente)**: ≥ 1/1.000 e < 1/100 (≥0,1% e < 1%)
- **Rara**: ≥ 1/10.000 e < 1.000 (≥0,01% e < 0,1%)

Tabela 15: Lista de reações adversas (MedDRA)

Classe de sistemas orgânico	**Frequência**	**Eventos adversos**
Desordens cardíacas	Incomum	Síncope
	Raro	Edema, palpitação
Desordens do sistema nervoso	Comum	Cefaleia
	Incomum	Sintomas neurológicos periféricos, amnesia, sonolência, tontura, rouquidão
Desordens do olho	Comum	Icterícia da esclera
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais	Incomum	Dispneia
Desordens gastrointestinais	Comum	Dor abdominal, diarreia, dispepsia, náusea, vômito
	Incomum	Boca seca, flatulência, gastrite, pancreatite, estomatite, afta, distensão abdominal
Desordens renais e urinárias	Incomum	Hematúria, poliúria, proteinúria, nefrolitíase
	Raro	Dor renal
Desordens cutâneas e subcutâneas	Comum	Rash
	Incomum	Alopécia, prurido, urticária
	Raro	Vasodilatação, rash vesiculo-bolhoso, eczema
Desordens musculares e do tecido conjuntivo	Incomum	Artralgia, atrofia muscular, mialgia
	Raro	Miopatia
Desordens metabólicas e nutricionais	Incomum	Anorexia, aumento do apetite, redução e ganho de peso
Desordens vasculares	Incomum	Hipertensão
Desordens gerais	Comum	Astenia, fadiga

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

	Incomum	Dor no peito, febre, mal-estar, distúrbios da marcha
Desordens do sistema imunológico	Incomum	Reação alérgica
Desordens hepatobiliares	Comum	Icterícia
	Incomum	Hepatite
	Raro	Hepatoesplenomegalia
Desordens do sistema reprodutor e das mamas	Incomum	Ginecomastia
Desordens psiquiátricas	Incomum	Ansiedade, depressão, desordens do sono, insônia, alteração do sonho, desorientação

Eventos Adversos Emergentes do Tratamento em Pacientes Adultos sem Tratamento Prévio

Eventos adversos clínicos selecionados e relacionados ao medicamento, de intensidade moderada a grave, que ocorreram em ≥ 2% dos pacientes sem tratamento prévio que receberam terapia combinada, incluindo **Sulfato de Atazanavir** 300 mg com ritonavir 100 mg e **Sulfato de Atazanavir** 400 mg (sem ritonavir), estão apresentados nas Tabelas 16 e 17, respectivamente. Para outras informações sobre eventos adversos observados ou potencialmente sérios, vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.**

Tabela 16: Eventos adversos emergentes do tratamento [a], de intensidade moderada a grave, selecionados e relatados em ≥ 2% pacientes adultos sem tratamento prévio [b], Estudo AI424-138.

	96 semanas[c] Sulfato de Atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg (uma vez ao dia) e tenofovir com entricitabina[d]	**96 semanas[c] lopinavir 400 mg com ritonavir 100 mg (duas vezes ao dia) com tenofovir e entricitabina**
	(n=441)	**(n=437)**
Sistema digestivo		
Náusea	4%	8%
Icterícia/ Icterícia da esclera	5%	*
Diarreia	2%	12%
Pele e anexos		
Rash	3%	2%

* Nenhum evento relatado para este braço de tratamento.
[a] Inclui eventos de relação possível, provável, certa ou desconhecida ao regime de tratamento.
[b] Baseado do regime contendo **Sulfato de Atazanavir**.

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

[c] Tempo médio na terapia.
[d] Como combinação de dose fixa: 300 mg tenofovir, 200 mg entricitabina uma vez ao dia.

Tabela 17: Eventos adversos emergentes do tratamento [a], de Intensidade moderada a grave, selecionados e relatados em ≥ 2% pacientes adultos sem tratamento prévio [b], estudos AI424-034, AI424-007 e AI424-008.

	Estudo AI424-034		**Estudos AI424-007 e -008**	
	64 semanas[c]	**64 semanas[c]**	**120 semanas[c,d]**	**73 semanas[c,d]**
	Sulfato de Atazanavir 400mg uma vez ao dia + lamivudina + zidovudina[e]	**efavirenz 600mg uma vez ao dia + lamivudina + zidovudina[e]**	**Sulfato de Atazanavir 400mg uma vez ao dia + estavudina + lamivudina ou 400 mg uma vez ao dia + estavudina + didanosina**	**nelfinavir 750mg três vezes ao dia ou 1250mg duas vezes ao dia + estavudina + lamivudina ou 1250 mg duas vezes ao dia + estavudina + didanosina**
	(n = 404)	**(n = 401)**	**(n = 279)**	**(n = 191)**
Corpo como um todo				
Cefaleia	6%	6%	1%	2%
Sistema Digestivo				
Náusea	14%	12%	6%	4%
Icterícia/ Icterícia de esclera	7%	*	7%	*
Dor abdominal	4%	4%	4%	2%
Vômito	4%	7%	3%	3%
Diarreia	1%	2%	3%	16%
Sistema Nervoso				
Insônia	3%	3%	<1%	*
Tontura	2%	7%	<1%	*
Sintomas neurológicos periféricos	<1%	1%	4%	3%
Pele e Anexos				
Rash	7%	10%	5%	1%

* Não relatado neste braço de estudo.
[a] Inclui eventos com relação possível, provável, certa ou desconhecida ao regime de tratamento.
[b] Baseado em regime(s) contendo **Sulfato de Atazanavir**.
[c] Tempo médio na terapia.
[d] Inclui seguimento de longo prazo.
[e] Com uma combinação de dose fixa: 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina duas vezes ao dia.

Eventos adversos emergentes do tratamento em pacientes adultos com tratamento prévio

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Eventos adversos clínicos selecionados e relacionados ao medicamento, de intensidade moderada a grave, que ocorreram em ≥ 2% dos pacientes com tratamento prévio que receberam **Sulfato de Atazanavir** / ritonavir, estão apresentados na Tabela 18. Para outras informações sobre eventos adversos observados ou potencialmente sérios, ver item **5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES.**

Tabela 18: Eventos adversos emergentes do tratamento [a], de intensidade moderada a grave, selecionados e relatados em ≥ 2% pacientes adultos com tratamento prévio [b], Estudo AI424-045

	48 semanas[c]	**48 semanas[c]**
	Sulfato de Atazanavir + ritonavir 300/100 mg uma vez ao dia + tenofovir + ITRN	**lopinavir + ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia[d]+ tenofovir + ITRN**
	(n = 119)	**(n = 118)**
Corpo como um todo		
Febre	2%	*
Sistema Digestivo		
Icterícia/ Icterícia de esclera	9%	*
Diarreia	3%	11%
Náusea	3%	2%
Sistema Nervoso		
Depressão	2%	<1%
Sistema Músculo-Esquelético		
Mialgia	4%	*

* Não relatado neste braço de estudo.
[a] Inclui eventos com relação possível, provável, certa ou desconhecida ao regime de tratamento.
[b] Baseado em regime(s) contendo **Sulfato de Atazanavir**.
[c] Tempo médio na terapia.
[d] Como uma combinação de dose fixa.

Anormalidades Laboratoriais

A anormalidade laboratorial mais frequentemente reportada em pacientes recebendo regimes contendo **Sulfato de Atazanavir** e um ou mais ITRNs foi elevação de bilirrubina total relatada predominantemente como bilirrubina indireta (não-conjugada) aumentada (87%, graus 1, 2, 3, ou 4). Elevação de bilirrubina total grau 3 ou 4 foi notada em 37% (6% grau 4,). Descontinuação do tratamento devido à bilirrubina elevada foi de <1%.

Outras anormalidades laboratoriais clinicamente marcantes (grau 3 ou 4) que foram relatados em ≥ 2% dos pacientes tratados com **Sulfato de Atazanavir** e um ou mais ITRNs incluíram: creatina quinase elevada (7%), TGP/ALT elevada (5%), neutropenia (5%), TGO/AST elevada (3%) e lipase elevada (3%).

2% dos pacientes tratados com **Sulfato de Atazanavir** apresentaram elevações simultâneas de AST/ALT grau 3-4 e elevações de bilirrubina total grau 3-4.

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Em estudos clínicos, a dislipidemia observada foi menor com **Sulfato de Atazanavir** do que os outros comparados. No entanto, o impacto clínico destes achados não foi demonstrado.

- Pacientes adultos sem Tratamento Prévio

As porcentagens de pacientes adultos sem tratamento anterior, tratados com terapia combinada incluindo **Sulfato de Atazanavir** 300 mg com ritovavir 100 mg e **Sulfato de Atazanavir** 400 mg (sem ritonavir), que apresentaram anormalidades laboratoriais de Graus 3-4, estão listadas nas Tabelas 19 e 20, respectivamente.

Tabela 19: Anormalidades laboratoriais de graus 3-4 relatadas em 2% ou mais dos pacientes adultos sem tratamento prévio[a], Estudo AI424-138.

		96 semanas[b] Sulfato de Atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg (uma vez ao dia) e tenofovir com entricitabina[d]	**96 semanas[b] lopinavir 400 mg com ritonavir 100 mg (duas vezes ao dia) e tenofovir com entricitabina[d]**
Variável	**Limite[c]**	**(n=441)**	**(n=437)**
Bioquímica	**Elevado**		
TGO/AST	≥ 5,1 x LSN	3%	1%
TGP/ALT	≥ 5,1 x LSN	3%	2%
Bilirrubina total	≥ 2,6 x LSN	44%	<1%
Lipase	≥ 2,1 x LSN	2%	2%
Creatina quinase	≥ 5,1 x LSN	8%	7%
Colesterol total	≥ 240 mg/dL	11%	25%
Hematologia	**Baixo**		
Neutrófilos	<750 células/mm^3	5%	2%

[a] Baseado em regime contendo **Sulfato de Atazanavir**.
[b] Tempo médio na terapia.
[c] LSN = limite superior da normalidade.
[d] Como uma combinação de dose fixa: 300 mg tenofovir, 200 mg entricitabina uma vez ao dia

Tabela 20: Anormalidades laboratoriais de graus 3-4 relatadas em 2% ou mais dos pacientes adultos sem tratamento prévio[a].

	Estudo AI424-034		**Estudos AI424-007, -008**	
	64 semanas[b]	**64 semanas[b]**	**120 semanas[b,c]**	**73 semanas[b,c]**
	Sulfato de Atazanavir 400mg uma vez ao dia + lamivudina + zidovudina[e]	**efavirenz 600mg uma vez ao dia + lamivudina + zidovudina[e]**	**Sulfato de Atazanavir 400mg uma vez ao dia + estavudina + lamivudina ou +estavudina + didanosina**	**nelfinavir 750mg três vezes ao dia ou 1250mg duas vezes ao dia + estavudina + lamivudina ou +estavudina + didanosina**

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Variável	Limite[d]	(n = 404)	(n = 401)	(n = 279)	(n = 191)
Bioquímica	**Elevado**				
TGO/AST	≥ 5,1 x LSN	2%	2%	7%	5%
TGP/ALT	≥ 5,1 x LSN	4%	3%	9%	7%
Bilirrubina total	≥ 2,6 x LSN	35%	< 1%	47%	3%
Amilase	≥ 2,1 x LSN	*	*	14%	10%
Lipase	≥ 2,1 x LSN	<1%	1%	4%	5%
Creatina quinase	≥ 5,1 x LSN	6%	6%	11%	9%
Colesterol total	≥ 240 mg/dL	6%	24%	19%	48%
Triglicérides	≥ 751 mg/dL	<1%	3%	4%	2%
Hematologia	**Baixo**				
Hemoglobina	< 8,0 g/dL	5%	3%	< 1%	4%
Neutrófilo	< 750 cél/mm^3	7%	9%	3%	7%

* Não relatado nesse braço de tratamento.
[a] Baseado em regime(s) contendo **Sulfato de Atazanavir**.
[b] Tempo médio na terapia.
[c] Inclui acompanhamento de longo prazo.
[d] LSN = limite superior da normalidade.
[e] Com uma combinação de dose fixa: 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina, duas vezes ao dia.

- Pacientes adultos com Tratamento Prévio

As porcentagens de pacientes adultos com tratamento prévio, que receberam terapia combinada incluindo **Sulfato de Atazanavir** / ritonavir e que apresentaram anormalidades laboratoriais de Graus 3-4, estão listadas na Tabela 21.

Tabela 21: Anormalidades laboratoriais de graus 3-4 relatadas em 2% ou mais pacientes adultos com tratamento prévio (Estudo AI424-045)[a].

		48 semanas[b] Sulfato de Atazanavir + ritonavir 300/100 mg uma vez ao dia + tenofovir + ITRN	48 semanas[b] lopinavir + ritonavir 400/100mg duas vezes ao dia[d] + tenofovir + ITRN
Variável	**Limite[c]**	**(n = 119)**	**(n = 118)**
Bioquímica	**Elevado**		
TGO/AST	≥ 5,1 x LSN	3%	3%
TGP/ALT	≥ 5,1 x LSN	4%	3%
Bilirrubina total	≥ 2,6 x LSN	49%	<1%
Lipase	≥ 2,1 x LSN	5%	6%
Creatina quinase	≥ 5,1 x LSN	8%	8%
Colesterol Total	≥ 240 mg/dL	25%	26%
Triglicérides	≥ 751 mg/dL	8%	12%
Glicose	≥ 251 mg/dL	5%	<1%
Hematologia	**Baixo**		
Plaquetas	< 50.000/mm^3	2%	3%

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Neutrófilos	< 750 cél/mm^3	7%	8%

[a] Baseado em regime(s) contendo **Sulfato de Atazanavir**.
[b] Tempo médio na terapia.
[c] LSN = limite superior da normalidade.
[d] Com uma combinação de dose fixa.

- Lipídeos, Alteração dos Valores Basais em Pacientes adultos sem Tratamento Prévio

Nos estudos AI424-138 e AI424-034, as alterações dos valores basais do colesterol LDL, HDL, total e triglicérides estão mostrados nas tabelas 22 e 23, respectivamente.

Tabela 22: Valores de lipídeos, alterações médias dos valores basais (Estudo AI424-138).

	Sulfato de Atazanavir /ritonavir[a,b]					lopinavir/ritonavir[b,c]				
	Valor basal	**Semana 48**		**Semana 96**		**Valor basal**	**Semana 48**		**Semana 96**	
	mg/dL	**mg/dL**	**Alterações[d]**	**mg/dL**	**Alterações[d]**	**mg/dL**	**mg/dL**	**Alterações[d]**	**mg/dL**	**Alterações[d]**
	n=428[e]	**n=372[e]**	**n=372[e]**	**n=342[e]**	**n=342[e]**	**n=424[e]**	**n=335[e]**	**n=335[e]**	**n= 291[e]**	**n=291[e]**
colesterol-LDL[f]	92	105	+14%	105	+14%	93	111	+19%	110	+17%
colesterol-HDL[f]	37	46	+29%	44	+21%	36	48	+37%	46	+29%
colesterol total[f]	149	169	+13%	169	+13%	150	187	+25%	186	+25%
Triglicérides[f]	126	145	+15%	140	+13%	129	194	+52%	184	+50%

[a] **Sulfato de Atazanavir** 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia com combinação de doses fixas de 300 mg de tenofovir e 200 mg de entricitabina uma vez ao dia.
[b] valores obtidos após iniciação dos agentes redutores de lipídeos séricos não foram incluídos nessas análises. No basal, agentes redutores de lipídeos foram usados em 1% no braço de tratamento de lopinavir/ritonavir e 1% no braço de tratamento de **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir. Ao longo da Semana 48, os agentes redutores de lipídio foram usados em 8% no braço de tratamento de lopinavir/ritonavir e 2% no braço de tratamento de **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir. Ao longo da semana 96, os agentes redutores de lipídio foram usados em 10% no braço de tratamento de lopinavir/ritonavir e 3% no braço de tratamento de **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir.
[c] lopinavir 400 mg com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia com combinação de doses fixas de 300 mg de tenofovir e 200 mg de entricitabina uma vez ao dia.
[d] a alteração do valor basal é a média das alterações dos valores basais para pacientes com ambos valores basais e valores na Semana 48 ou da Semana 96; não é a simples diferença das médias dos valores basais e na Semana 48 ou Semana 96, respectivamente .
[e] número de pacientes com colesterol LDL avaliado.
[f] jejum.

Tabela 23: Valores de lipídeos, alterações médias dos valores basais (Estudo AI424-034).

	Sulfato de Atazanavir [a,b]		efavirenz[b,c]	
	Valor basal	**Semana 48**	**Valor basal**	**Semana 48**

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

	mg/dL (n= 383 [e])	mg/dL (n= 283 [e])	Alterações[d] (n=272 [e])	mg/dL (n= 378 [e])	mg/dL (n= 264 [e])	Alterações[d] (n=253 [e])
colesterol-LDL[f]	98	98	+1%	98	114	+18%
colesterol-HDL	39	43	+13%	38	46	+24%
colesterol total	164	168	+2%	162	195	+21%
Triglicérides[f]	138	124	-9%	129	168	+23%

[a] **Sulfato de Atazanavir** 400 mg uma vez ao dia com combinação de doses fixas de 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina duas vezes ao dia.
[b] valores obtidos após iniciação dos agentes redutores de lipídeos séricos não foram incluídos nessas análises. No basal, os agentes redutores de lipídeos séricos foram usados em 0% no braço de tratamento com efavirenz e <1% no braço de tratamento com **Sulfato de Atazanavir**. Ao longo da Semana 48, o uso de agentes redutores de lipídeos séricos foi mais comum no braço de tratamento de efavirenz (3%) do que no braço de tratamento de **Sulfato de Atazanavir** (1%).
[c] efavirenz 600 mg uma vez ao dia com combinação de doses fixas de 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina duas vezes ao dia.
[d] a alteração do valor basal é a média das alterações dos valores basais para pacientes com ambos valores basais e valores na semana 48; não é a simples diferença das médias dos valores basais e na semana 48.
[e] número de pacientes com colesterol LDL avaliado.
[f] jejum.

- Lipídeos, Alteração dos Valores Basais em Pacientes adultos com Tratamento Prévio

No estudo AI424-045, as alterações dos valores basais do colesterol LDL, HDL, total e triglicérides estão mostrados na Tabela 24. A magnitude observada de dislipidemia foi menor com **Sulfato de Atazanavir** + ritonavir do que com lopinavir + ritonavir. No entanto, o impacto clínico destes achados não foi demonstrado.

Tabela 24: Alterações médias dos valores basais dos lipídeos (Estudo AI424-045).

	Sulfato de Atazanavir + ritonavir[a, b]			lopinavir+ritonavir[b, c]		
	Valor basal	**Semana 48**		**Valor basal**	**Semana 48**	
	mg/dL (n= 111[e])	**mg/dL (n= 75[e])**	**Alterações[d] (n=74[e])**	**mg/dL (n= 108[e])**	**mg/dL (n= 76 [e])**	**Alterações[d] (n=73[e])**
colesterol-LDL[,f]	108	98	-10%	104	103	+1%
colesterol-HDL	40	39	-7%	39	41	+2%
colesterol total	188	170	-8%	181	187	+6%
Triglicérides[f]	215	161	-4%	196	224	+30%

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

[a] **Sulfato de Atazanavir** 300 mg uma vez ao dia + ritonavir + tenofovir + 1 ITRN.
[b] valores obtidos após iniciação dos agentes redutores de lipídeos séricos não foram incluídos nessas análises. No basal, os agentes redutores de lipídeos séricos foram usados em 4% no braço de tratamento com lopinavir/ritonavir e 4% no braço de tratamento com **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir. Ao longo da Semana 48, o uso de agentes redutores de lipídeos séricos foi mais comum no braço de tratamento de lopinavir/ritonavir (19%) do que no braço de tratamento de **Sulfato de Atazanavir** (8%).
[c] lopinavir + ritonavir (400/100mg) duas vezes ao dia + tenofovir + 1 ITRN.
[d] a alteração do valor basal é a média das alterações dos valores basais para pacientes com ambos valores basais e valores na semana 48; não é a simples diferença das médias dos valores basais e na semana 48.
[e] número de pacientes com colesterol LDL avaliado.
[f] jejum.

Pacientes pediátricos:

A segurança e tolerabilidade de **Sulfato de Atazanavir** cápsulas, com ou sem ritonavir, foi estabelecida em pacientes pediátricos a partir de 6 anos de idade através do Estudo clínico PACTG 1020A aberto, multicêntrico, O uso de **Sulfato de Atazanavir** em pacientes pediátricos com menos de 6 anos de idade está sob investigação.

O perfil de segurança de **Sulfato de Atazanavir** em pacientes pediátricos (de 6 a 18 anos de idade) foi geralmente similar ao observado nos estudos clínicos de **Sulfato de Atazanavir** em adultos. Os eventos adversos de Grau 2-4 mais comuns (≥5% independentemente da causalidade) reportado em pacientes pediátricos foram: tosse (21%), febre (18%), icterícia/ icterícia escleral (15%), rash (14%), vômito (12%), diarreia (9%), cefaleia (8%), edema periférico (7%), dor nas extremidades (6%), congestão nasal (6%), dor orofaringeal (6%), chiado (6%), e rinorreia (6%). Foi reportado bloqueio atrioventricular de grau secundário assintomático em <2% dos pacientes. As anormalidades laboratoriais de Grau 3-4 mais comuns em pacientes pediátricos foram elevação de bilirrubina total (≥3,2 mg/dL, 58%), neutropenia (9%) e hipoglicemia (4%). As demais anormalidade laboratoriais Grau 3-4 ocorreram com frequência menor que 3%.

Pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B e/ou hepatite C

Os testes de função hepática devem ser monitorados em pacientes com história de hepatite B ou C. No estudo AI424-138, 60 pacientes tratados com **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir 300 mg/ 100 mg uma vez ao dia, e 51 pacientes tratados com lopinavir/ ritonavir 400 mg/ 100 mg duas vezes ao dia, cada um com doses fixas de tenofovir – entricitabina foram soropositivos para hepatite B e/ou C na entrada no estudo. Níveis de ALT maiores do que cinco vezes o limite superior de normalidade (LSN) foram desenvolvidos em 10% (6/60) dos pacientes tratados com **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir, e em 8% (4/50) dos pacientes tratados com lopinavir/ ritonavir. Níveis de AST maiores do que cinco vezes o LSN foram desenvolvidos em 10% dos pacientes (6/60) tratados com **Sulfato de Atazanavir** /ritonavir e em nenhum paciente (0/50) tratado com lopinavir/ ritonavir.

No estudo AI424-045, 20 pacientes tratados com **Sulfato de Atazanavir** + ritonavir 300 mg/100 mg uma vez ao dia e 18 pacientes tratados com lopinavir + ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes ao

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

dia eram soropositivos para hepatite B e/ou C no início do estudo. 25% (5/20) dos pacientes tratados com **Sulfato de Atazanavir** + ritonavir e 6% (1/18) dos pacientes tratados com lopinavir + ritonavir desenvolveram níveis de TGP/ALT maiores que cinco vezes o limite superior de normalidade (LSN). 10% (2/20) dos pacientes tratados com **Sulfato de Atazanavir** + ritonavir e 6% (1/18) dos pacientes tratados com lopinavir + ritonavir desenvolveram níveis de TGO/AST maiores que cinco vezes o limite superior de normalidade (LSN) (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Pacientes inclusos nos estudos AI424-138, AI424-045, AI424-008 ou AI424-034 com hepatite B ou C crônica foram mais passíveis de ter elevações de transaminase hepática basal do que aqueles sem hepatite crônica viral. A frequência de hepatite necessitando de tratamento emergencial ou elevações de transaminase em pacientes coinfectados foi comparável entre **Sulfato de Atazanavir** e regimes de comparação. Nenhuma diferença na frequência de elevações de bilirrubina foi observada.

Nos estudos AI424-008 e AI424-034, 74 pacientes tratados com 400 mg de **Sulfato de Atazanavir** uma vez ao dia, 58 que receberam efavirenz e 12 que receberam nelfinavir eram soropositivos para hepatite B e/ou C na entrada no estudo. 15% dos pacientes tratados com **Sulfato de Atazanavir**, 14% dos pacientes tratados com efavirenz e 17% dos pacientes tratados com nelfinavir desenvolveram níveis de TGP/ALT maiores que cinco vezes o limite superior de normalidade (LSN). 9% dos pacientes tratados com **Sulfato de Atazanavir**, 5% dos pacientes tratados com efavirenz e 17% dos pacientes tratados com nelfinavir desenvolveram níveis de TGO/ AST maiores que cinco vezes o limite superior de normalidade (LSN). Com atazanavir e regimes de controle, não foram observadas diferenças na frequência de elevações de bilirrubina entre pacientes soropositivos e soronegativos.

Experiência Pós-comercialização

Os eventos adversos descritos abaixo foram identificados durante o uso de atazanavir após a aprovação. Uma estimativa da frequência não pôde ser feita pois os eventos adversos foram relatados voluntariamente de uma população de tamanho desconhecido. Os seguintes eventos foram incluídos devido à seriedade, frequência de relato ou relação causal com **Sulfato de Atazanavir**, ou ainda uma combinação destes fatores.

- Organismo como um todo: edema

- Sistema Cardiovascular: bloqueio AV de segundo grau, bloqueio AV de terceiro grau, prolongamento QTc, Torsades de Pointes (vide **5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES - Prolongamento do intervalo PR**).

- Sistema Gastrointestinal: pancreatite.

- Sistema Hepático: funções anormais.

- Disfunções hepatobiliares: colelitíase, colecistite, colestase.

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

- Sistema Metabólico e Distúrbios Nutricionais: hiperglicemia, diabetes mellitus (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Diabetes Mellitus / Hiperglicemia**).

- Sistema Músculoesquelético: artralgia.

- Sistema renal: nefrolitíase, nefrite intersticial (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Nefrolitíase**).

- Pele e Apêndices: prurido, alopecia, rash maculopapular, angioedema (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Rash**).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país (300 mg) e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm**, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

10. SUPERDOSE

A experiência humana de superdose aguda com **Sulfato de Atazanavir** é limitada. Doses únicas de até 1200 mg foram administradas a voluntários sadios sem efeitos sintomáticos desfavoráveis. Uma superdose única de 29,2 g de **Sulfato de Atazanavir** autoadministrada por um paciente infectado pelo HIV (73 vezes a dose recomendada de 400 mg) foi associada com bloqueio bifascicular assintomático e prolongamento do intervalo PR. Estes eventos resolveram-se espontaneamente. Com altas doses, que produzem exposições elevadas ao fármaco, podem ser observadas icterícia, devido à hiperbilirrubinemia não-conjugada [indireta] (sem alterações no teste de função hepática associada) ou prolongamento do intervalo PR (vide **6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Tratamento da superdose

O tratamento da superdose com **Sulfato de Atazanavir** deve consistir de medidas de suporte gerais, incluindo monitoramento dos sinais vitais e eletrocardiograma, e observações do estado clínico do paciente. Se indicado, a eliminação do atazanavir não absorvido deve ser realizada por meio de êmese ou lavagem gástrica. A administração de carvão ativado pode também ser usada a fim de auxiliar na remoção do medicamento não absorvido. Não há antídoto específico para a superdose com **Sulfato de Atazanavir**. A diálise não é comumente benéfica na remoção significativa deste medicamento, uma vez que o atazanavir é extensivamente metabolizado pelo fígado e altamente ligado à proteína.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

(1) MOLINA, J.M.; ANDRADE-VILLANUEVA, J.; ECHEVARRIA, J.; CHETCHOTISAKD P.; CORRAL, J.; DAVID, N.; MOYLE, G.; MANCINI, M.; PERCIVAL, L.; YANG, R.; THIRY A.; MCGRATH, D. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve. HIV-1-infected patients: 48 week effi cacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet.* 372: 646-655. 2008.

(2) SQUIRES K.; LAZZARIN, A.; GATELL, J.M.; POWDERLY, W.G.; POKROVSKIY, V.; DELFRAISSY, J.; JEMSEK, J.; RIVERO, A.; ROZENBAUM, W.; SCHRADER, S.; SENSION, M.; VIBHAGOOL, A.; THIRY, A.; GIORDANO, Michael. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine, As Initial Therapy for Patients Infected With HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 36 (5): 1011-1019. 2004.

(3) MURPHY, R.L.; SANNE, I.; CAHN, P.; PHANUPHAK, P.; PERCIVAL, L.; KELLEHER, T.; GIORDANO, M. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. *AIDS.* 17:2603–2614. 2003.

(4) JOHNSON, M.; GRINSZTEJN, B.; RODRIGUEZ, C.; COCO, J.; DEJESUS, E.; LAZZARIN, A.; LICHTENSTEIN, K.; WIRTZ, V.; RIGHTMIRE, A.; ODESHOO, L.; MCLAREN, C. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS.* 20:711–718. 2006.

(5) COHEN, C.; NIETO-CISNEROS, L.; ZALA, C.; FESSEL W.J.; GONZALEZ-GARCIA, J.; GLADYSZ, A.; MCGOVERN, R.; ADLER, E.; MCLAREN C. Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Current Medical Research and Opinion*. 21 (10): 1683–1692. 2005.

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.1063.0133

Responsável Técnico: Carlos Araújo da Costa - CRF-RJ 2809

Fabricado por:
Bristol-Myers Squibb Company
4601 Highway 62 East
Mount Vernon - Indiana – EUA

Importado por:
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Carlos Gomes, 924-Santo Amaro- São Paulo-SP
CNPJ: 56.998.982/0001-07

Registrado e Distribuído por:
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – Farmanguinhos

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095
Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br

Av.Comandante Guaranys, 447 – Jacarepaguá
Rio de Janeiro- RJ
CNPJ: 33.781.055/0049-80

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CIDADÃO (SAC): 0800 024 1692
sac@far.fiocruz.br

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - COM RETENÇÃO DA RECEITA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 07/01/2014.

Rua Sizenando Nabuco nº 100 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 21041-250
Tel: (55 21) 3348-5091 / 5092 / 5093 Fax: (55 21) 3348-5095

Av. Comandante Guaranys nº 447 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ Brasil CEP 22.775-903
E-mail: regulatorios@far.fiocruz.br www.far.fiocruz.br