

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Atazanavir Farmoz 150 mg cápsulas  
Atazanavir Farmoz 200 mg cápsulas  
Atazanavir Farmoz 300 mg cápsulas

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipiente(s) com efeito conhecido:  
Cada cápsula contém 81.446 mg de lactose mono-hidratada.

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

Excipiente(s) com efeito conhecido:  
Cada cápsula contém 108.595 mg de lactose mono-hidratada e 0.0007 mg de amarelo-sol FCF.

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

Excipiente(s) com efeito conhecido:  
Cada cápsula contém 162.892 mg de lactose mono-hidratada e 0.405 mg de amarelo-sol FCF.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Atazanavir Farmoz 150 mg cápsulas  
Pó granulado branco a amarelo pálido, em cápsula de gelatina de tamanho 1, com cabeça verde opaca, impressa com "H" em cor preta, e corpo verde claro opaco, impresso com "A6" em cor preta.

Atazanavir Farmoz 200 mg cápsulas

Pó granulado branco a amarelo pálido, em cápsula de gelatina de tamanho 0, com cabeça verde opaca, impressa com "H" em cor preta, e corpo verde claro opaco, impresso com "A7" em cor preta.

Atazanavir Farmoz 300 mg cápsulas

Pó granulado branco a amarelo pálido, em cápsula de gelatina de tamanho 00, com cabeça laranja opaca, impressa com "H" em cor preta, e corpo verde claro opaco, impresso com "A8" em cor preta.

#### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

##### 4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

##### 4.2 Posologia e modo de administração

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

##### Posologia

###### Adultos

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

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

a dose de atazanavir cápsulas para doentes pediátricos é baseada no peso corporal como se mostra no Quadro 1 e não deve exceder a dose recomendada para o adulto. Atazanavir

Farmoz cápsulas tem de ser administrado com ritonavir e tomado com alimentos.

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

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

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

Populações especiais □

Compromisso renal □

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

Compromisso hepático

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

Em caso de suspensão de ritonavir no regime potenciado com ritonavir recomendado inicialmente (ver secção 4.4), Atazanavir Farmoz não potenciado pode ser mantido em doentes com compromisso hepático ligeiro na dose de 400 mg, e em doentes com compromisso hepático moderado, com uma dose reduzida de 300 mg uma vez por dia com alimentos (ver secção 5.2). Atazanavir Farmoz não potenciado não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave.

Gravidez e pós-parto

Durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez:

Atazanavir Farmoz 300 mg com 100 mg de ritonavir pode não fornecer exposição suficiente a atazanavir, especialmente quando a atividade de atazanavir ou todo o regime possa estar comprometido devido a resistência aos fármacos. Uma vez que os dados disponíveis são limitados e devido à variabilidade entre doentes durante a gravidez, pode ser considerada a monitorização farmacológica da terapêutica para assegurar a exposição adequada.

É de esperar o risco de uma diminuição adicional na exposição a atazanavir quando atazanavir é administrado com medicamentos que se sabe que reduzem a sua exposição (por ex. tenofovir disoproxil fumarato ou antagonistas dos recetores H<sub>2</sub>).

- Se for necessário tenofovir disoproxil fumarato ou um antagonista dos recetores H<sub>2</sub>, pode ser considerado um aumento da dose para Atazanavir Farmoz 400 mg com 100 mg de ritonavir com monitorização farmacológica da terapêutica (ver secções 4.6 e 5.2). □
- Não é recomendada a utilização de Atazanavir Farmoz com ritonavir nas doentes grávidas

que estejam a receber tenofovir disoproxil fumarato e um antagonista dos recetores H<sub>2</sub>.

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

Durante o pós-parto:

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

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

Doentes pediátricos (com pelo menos 3 meses de idade)

Atazanavir não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 meses de idade devido a preocupações de segurança, especialmente tendo em consideração o potencial risco de kernicterus.

Modo de administração:

Para utilização oral. As cápsulas devem ser deglutidas inteiras. □

#### 4.3 Contraindicações

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

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

A coadministração com sinvastatina ou lovastatina (ver secção 4.5).

A associação terapêutica de rifampicina e atazanavir (ver secção 4.5).

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

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

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

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

A associação com produtos que contenham Hipericão (*Hypericum perforatum*) (ver secção 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

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

#### Doentes com condições clínicas coexistentes

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

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

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

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

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

#### Peso e parâmetros metabólicos

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

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

#### Hiperbilirrubinemia

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

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

#### Suspensão de ritonavir apenas em condições restritivas

O tratamento padrão recomendado é atazanavir potenciado com ritonavir, assegurando parâmetros farmacocinéticos ótimos e nível de supressão virológica. □ Não está recomendada a suspensão de ritonavir do regime com atazanavir potenciado, mas pode ser considerado em doentes adultos na dose de 400 mg uma vez por dia com alimentos sob as seguintes condições restritivas associadas:

- ausência de falência virológica prévia.
- carga viral não detetável nos últimos 6 meses no regime atual.
- estirpes virais sem mutações associadas a resistência ao VIH ao regime atual.

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

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

#### Litíase biliar

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

#### Doença renal crónica

Foi notificada durante a vigilância do medicamento na fase de pós-comercialização, doença renal crónica em doentes infetados com VIH e tratados com atazanavir, com ou sem ritonavir. Um estudo de grandes dimensões, observacional prospetivo, mostrou a associação entre o aumento da incidência da doença renal crónica e a exposição cumulativa ao regime contendo atazanavir/ritonavir em doentes infetados com VIH, com uma eTFG inicial normal. Esta associação foi observada independentemente da exposição a tenofovir disoproxil. A monitorização regular da função renal dos doentes, deve ser mantida ao longo da duração do tratamento (ver secção 4.8.).

#### Nefrolitíase □

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

#### Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da

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

#### Osteonecrose

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

#### Erupção cutânea e síndromes associados

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

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

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

#### Interações com outros medicamentos

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

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



Atazanavir é metabolizado principalmente pela CYP3A4. A coadministração de Atazanavir Farmoz e medicamentos que induzam a CYP3A4 não é recomendada (ver secções 4.3 e 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

População pediátrica

Segurança

O prolongamento assintomático do intervalo PR foi mais frequente em doentes pediátricos

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

#### Eficácia

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

#### Excipientes

Lactose mono-hidratada

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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

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

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

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

#### Outras interações

As interações entre atazanavir e outros medicamentos estão apresentadas no quadro abaixo (aumento está indicado como “↑”, diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”). Se disponível, os intervalos de confiança de 90% (IC) apresentam-se entre parêntesis. Os estudos apresentados no Quadro 2 foram realizados em indivíduos saudáveis, a não ser que outra informação seja dada. De realçar, muitos estudos foram realizados com atazanavir

não potenciado, o qual não é o regime recomendado de atazanavir (ver secção 4.4).

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

Quadro 2: Interações entre atazanavir e outros medicamentos

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<b>AGENTES ANTI-VHC</b>		
Grazoprevir 200 mg uma vez por dia (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg uma vez por dia)	<p>Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%)            Atazanavir C<sub>max</sub> ↑12% (↑1% ↑24%)            Atazanavir C<sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)            Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%)            Grazoprevir C<sub>max</sub>: ↑524% (↑342% ↑781%)            Grazoprevir C<sub>min</sub>: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>As concentrações de grazoprevir aumentaram bastante quando coadministradas com atazanavir/ritonavir.</p>	A coadministração de atazanavir e elbasvir/grazoprevir está contraindicada devido a um aumento significativo das concentrações plasmáticas de grazoprevir e ao aumento potencial associado ao risco de elevações de ALT (ver secção 4.3).
Elbasvir 50 mg uma vez por dia (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg uma vez por dia)	<p>Atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%)            Atazanavir C<sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑8%)            Atazanavir C<sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%)            Elbasvir C<sub>max</sub>: ↑315% (↑246% ↑397%)            Elbasvir C<sub>min</sub>: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>As concentrações de elbasvir aumentaram quando coadministradas com atazanavir/ritonavir.</p>	
Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voxilaprevir 100 mg dose única* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg uma	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%)            Sofosbuvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%)</p>	Espera-se que a coadministração de atazanavir com medicamentos que contenham voxilaprevir aumente a concentração de voxilaprevir. Não é recomendada a

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
vez por dia)	<p>Velpatasvir <math>C_{max}</math>: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%)</p> <p>Voxilaprevir <math>C_{max}</math>: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Falta de limites de interação farmacocinética 70-143%</p> <p>Não foi estudado o efeito da exposição a atazanavir e ritonavir. Esperado: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>O mecanismo de interação entre atazanavir/ritonavir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir é a inibição de OATP1B, Pgp e CYP3A.</p>	coadministração de atazanavir com regimes que contenham voxilaprevir.
<p>Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg uma vez por dia (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg uma vez por dia*)</p>	<p>Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%)</p> <p>Glecaprevir <math>C_{max}</math>: ↑306% (↑215% ↑423%)</p> <p>Glecaprevir <math>C_{min}</math>: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%)</p> <p>Pibrentasvir <math>C_{max}</math>: ↑29% (↑15% ↑45%)</p> <p>Pibrentasvir <math>C_{min}</math>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Foi notificado o efeito de atazanavir e ritonavir na primeira dose de glecaprevir e pibrentasvir.</p>	A coadministração de atazanavir com glecaprevir/pibrentasvir está contraindicada devido a um potencial aumento do risco de elevações de ALT devido a um aumento significativo das concentrações plasmáticas de glecaprevir e pibrentasvir (ver secção 4.3).
ANTIRRETROVIRAIS		

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<p>Inibidores da protease: Não foi estudada a coadministração de atazanavir /ritonavir e outros inibidores da protease mas é expectável que aumente a exposição a outros inibidores da protease. Consequentemente, esta coadministração não é recomendada.</p>		
<p>Ritonavir 100 mg uma vez por dia (atazanavir 300 mg uma vez por dia)</p> <p>Estudos realizados em doentes infetados pelo VIH</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)*            Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑120% (↑56% ↑211%)*            Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* Numa análise combinada, atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg (n= 33) foi comparado a atazanavir 400 mg sem ritonavir (n= 28).            O mecanismo da interação entre atazanavir e ritonavir é a inibição CYP3A4.</p>	<p>Ritonavir 100 mg uma vez por dia é usado como um potenciador da farmacocinética de atazanavir.</p>
<p>Indinavir</p>	<p>Indinavir está associado com hiperbilirrubinemia indireta não conjugada devido à inibição da UGT.</p>	<p>Não é recomendada a coadministração de atazanavir e indinavir (ver secção 4.4).</p>
<p>Análogos nucleosídeo/nucleotídeo inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)</p>		
<p>Lamivudina 150 mg duas vezes por dia + zidovudina 300 mg duas vezes por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia)</p>	<p>Não foi observado efeito significativo nas concentrações de lamivudina e zidovudina.</p>	<p>Com base nestes dados e não sendo expectável que ritonavir tenha um impacto significativo na farmacocinética dos NRTIs, não se espera que a coadministração destes medicamentos e atazanavir altere significativamente a exposição dos fármacos coadministrados.</p>
<p>Abacavir</p>	<p>Não se espera que a coadministração de abacavir e atazanavir altere significativamente a exposição do abacavir.</p>	
<p>Didanosina (comprimidos tamponados)</p>	<p>Atazanavir, administração simultânea com ddI+d4T (sem alimentos)</p>	<p>A didanosina deve ser administrada sem alimentos 2 horas depois de atazanavir tomado</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
200 mg/estavudina 40 mg, ambos dose única (atazanavir 400 mg dose única)	<p>Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%)            Atazanavir C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%)            Atazanavir C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, administrado 1 hora após ddI+d4T (sem alimentos)            Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%)            Atazanavir C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%)            Atazanavir C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>As concentrações de atazanavir diminuiriam muito quando coadministrado com didanosina (comprimidos tamponados) e estavudina. O mecanismo da interação é uma solubilidade reduzida de atazanavir com o aumento do pH relacionado com a presença de agentes antiácidos nos comprimidos tamponados de didanosina. Não foram observados efeitos significativos nas concentrações de didanosina e estavudina.</p>	<p>com alimentos. Não é expectável que a coadministração de estavudina com atazanavir altere significativamente a exposição à estavudina.</p>
Didanosina (cápsulas revestimento entérico) 400 mg dose única (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)	<p>Didanosina (com alimentos)            Didanosina AUC ↓34% (↓41% ↓27%)            Didanosina C<sub>max</sub> ↓38% (↓48% ↓26%)            Didanosina C<sub>min</sub> ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Não foram observados efeitos significativos nas concentrações de atazanavir quando administrado com a didanosina com revestimento entérico, mas a administração com os alimentos diminuiu as concentrações de didanosina.</p>	
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)	<p>Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)*            Atazanavir C<sub>max</sub> ↓16% (↓30% ↔0%)*            Atazanavir C<sub>min</sub> ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>* Numa análise combinada de vários estudos clínicos, atazanavir/ritonavir 300/100 mg coadministrado com</p>	<p>Quando coadministrado com tenofovir disoproxil fumarato, é recomendado que atazanavir 300 mg seja administrado com ritonavir 100 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (todos em administração única com</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<p>300 mg de tenofovir disoproxil fumarato é equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil.</p> <p>Estudos realizados em doentes infetados com VIH</p>	<p>tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (n= 39) foi comparado a atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n= 33).</p> <p>A eficácia de atazanavir /ritonavir em associação com tenofovir disoproxil fumarato em doentes previamente tratados foi demonstrada no estudo clínico 045 e em doentes sem tratamento prévio no estudo clínico 138 (ver secções 4.8 e 5.1). O mecanismo da interação entre atazanavir e tenofovir disoproxil fumarato é desconhecido.</p>	<p>alimentos).</p>
<p>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p> <p>300 mg de tenofovir disoproxil fumarato é equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil.</p>	<p>Tenofovir disoproxil fumarato AUC ↑37% (↑30% ↑45%)  Tenofovir disoproxil fumarato C<sub>max</sub> ↑34% (↑20% ↑51%)  Tenofovir disoproxil fumarato C<sub>min</sub> ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para as reações associadas a tenofovir disoproxil fumarato, incluindo alterações renais.</p>
<p>Análogos não nucleosídeo inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)</p>		
<p>Efavirenz 600 mg uma vez por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p>	<p>Atazanavir (pm): todos administrados com alimentos  Atazanavir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)*  Atazanavir C<sub>max</sub> ↑17% (↑8% ↑27%)*  Atazanavir C<sub>min</sub> ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Não é recomendada a coadministração de efavirenz e atazanavir (ver secção 4.4).</p>
<p>Efavirenz 600 mg uma vez por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 200 mg uma vez por dia)</p>	<p>Atazanavir (pm): todos administrados com alimentos  Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%)*  */**  Atazanavir C<sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%)*  */**  Atazanavir C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%)*  */**  * Quando comparado ao atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por</p>	

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
	<p>dia à noite sem efavirenz. Esta diminuição na <math>C_{min}</math> do atazanavir pode afetar negativamente a eficácia do atazanavir. O mecanismo da interação efavirenz/atazanavir é a indução CYP3A4.</p> <p>** Baseado na comparação histórica.</p>	
<p>Nevirapina 200 mg duas vezes por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p> <p>Estudo realizado em doentes infetados com VIH</p>	<p>Nevirapina AUC ↑26% (↑17% ↑36%)            Nevirapina <math>C_{max}</math> ↑21% (↑11% ↑32%)            Nevirapina <math>C_{min}</math> ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%)*            Atazanavir <math>C_{max}</math> ↔2% (↓15% ↑24%)*            Atazanavir <math>C_{min}</math> ↓59% (↓73% ↓40%)*</p> <p>* Quando comparado ao atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg sem nevirapina. Esta diminuição na <math>C_{min}</math> de atazanavir pode afetar negativamente a eficácia do atazanavir. O mecanismo da interação nevirapina/atazanavir é a indução CYP3A4.</p>	<p>Não é recomendada a coadministração de nevirapina e atazanavir (ver secção 4.4).</p>
<p>Inibidores da integrase</p>		
<p>Raltegravir 400 mg duas vezes por dia (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑41%            Raltegravir <math>C_{max}</math> ↑24%            Raltegravir <math>C_{12hr}</math> ↑77%</p> <p>O mecanismo de interação é a inibição da UGT1A1.</p>	<p>Não é necessário ajuste posológico para o raltegravir.</p>
<p>Inibidores da protease do VHC</p>		
<p>Boceprevir 800 mg três vezes por dia (atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p>	<p>boceprevir AUC ↔5%            boceprevir <math>C_{max}</math> ↔7%            boceprevir <math>C_{min}</math> ↔18%</p> <p>atazanavir AUC ↓ 35%            atazanavir <math>C_{max}</math> ↓ 25%            atazanavir <math>C_{min}</math> ↓ 49%</p> <p>ritonavir AUC ↓ 36%            ritonavir <math>C_{max}</math> ↓ 27%            ritonavir <math>C_{min}</math> ↓ 45%</p>	<p>A coadministração de atazanavir/ritonavir com boceprevir resultou numa menor exposição de atazanavir, o que pode estar associado a uma menor eficácia e a perda de controlo sobre o VIH. Esta coadministração pode ser considerada após avaliação individual, se estritamente necessário, em doentes com baixa carga viral e com uma estirpe VIH sem</p>



Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
		qualquer resistência ao tratamento. Deve ser assegurado um reforço da monitorização clínica e laboratorial.
<b>ANTIBIÓTICOS</b>		
Claritromicina 500 mg duas vezes por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia)	Claritromicina AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Claritromicina C <sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%) Claritromicina C <sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)  14-OH claritromicina 14-OH claritromicina AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH claritromicina C <sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH claritromicina C <sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)  Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)  Uma redução da dose de claritromicina pode produzir concentrações subterapêuticas de 14-OH claritromicina. O mecanismo da interação claritromicina/atazanavir é a inibição CYP3A4.	Não se pode fazer recomendação de redução da dose; como tal, recomenda-se precaução se atazanavir for coadministrado com claritromicina.
<b>ANTIFÚNGICOS</b>		
Cetoconazol 200 mg uma vez por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia)	Não foi observado efeito significativo nas concentrações de atazanavir.	Cetoconazol e itraconazol devem ser usados com precaução com atazanavir /ritonavir. Não são recomendadas doses altas de cetoconazol e itraconazol (> 200 mg/dia).
Itraconazol	O itraconazol, tal como o cetoconazol, é um inibidor potente assim como um substrato da CYP3A4.	
	Com base em dados obtidos com outros IPs potenciados e cetoconazol, em que	

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
	<p>a AUC de cetoconazol aumentou 3 vezes, é esperado que Atazanavir Farmoz/ritonavir aumente as concentrações de cetoconazol ou itraconazol.</p>	
<p>Voriconazol 200 mg duas vezes por dia (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p> <p>Indivíduos com pelo menos um alelo CYP2C19 funcional.</p>	<p>Voriconazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Voriconazol C<sub>max</sub> ↓10% (↓22% ↓4%) Voriconazol C<sub>min</sub> ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%)            Atazanavir C<sub>max</sub> ↓13% (↓20% ↓4%)            Atazanavir C<sub>min</sub> ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%)            Ritonavir C<sub>max</sub> ↓9% (↓17% ↔0%)            Ritonavir C<sub>min</sub> ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Na maioria dos doentes com pelo menos um alelo CYP2C19 funcional é esperada uma redução na exposição tanto ao voriconazol como ao atazanavir.</p>	<p>Não é recomendada a coadministração de voriconazol e atazanavir com ritonavir, a não ser que uma avaliação do benefício/risco para o doente justifique o uso de voriconazol (ver secção 4.4).</p> <p>Na altura em que o tratamento com voriconazol é necessário, deve ser determinado, se possível, o genótipo CYP2C19 do doente.</p> <p>Assim sendo, se a combinação não pode ser evitada, são feitas as seguintes recomendações de acordo com a determinação do alelo CYP2C19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- em doentes com pelo menos um alelo CYP2C19 funcional, recomenda-se cuidadosa monitorização clínica para perda de eficácia tanto do voriconazol (sinais clínicos) como de atazanavir (resposta virológica)</li> <li>- em doentes sem um alelo CYP2C19 funcional, recomenda-se monitorização clínica e laboratorial cuidadosa para acontecimentos adversos associados ao voriconazol</li> </ul> <p>Se a genotipagem não é possível, deve ser efetuada uma monitorização completa da</p>
<p>Voriconazol 50 mg duas vezes por dia (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p> <p>Indivíduos sem alelo CYP2C19 funcional.</p>	<p>Voriconazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%)            Voriconazol C<sub>max</sub> ↑438% (↑355% ↑539%)            Voriconazol C<sub>min</sub> ↑765% (↑571% ↑1.020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%)            Atazanavir C<sub>max</sub> ↓19% (↓34% ↔0.2%)            Atazanavir C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%)            Ritonavir C<sub>max</sub> ↓11% (↓24% ↑4%)            Ritonavir C<sub>min</sub> ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Num pequeno número de doentes sem um alelo CYP2C19 funcional, são</p>	<p>- em doentes sem um alelo CYP2C19 funcional, recomenda-se monitorização clínica e laboratorial cuidadosa para acontecimentos adversos associados ao voriconazol</p> <p>Se a genotipagem não é possível, deve ser efetuada uma monitorização completa da</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
	esperadas exposições significativamente mais elevadas ao voriconazol.	segurança e da eficácia.
Fluconazol 200 mg uma vez por dia (atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez por dia)	As concentrações de atazanavir e fluconazol não foram modificadas significativamente quando atazanavir /ritonavir foi coadministrado com fluconazol.	Não são necessários ajustes da dose para fluconazol e atazanavir.
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifabutina 150 mg duas vezes por semana (atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez por dia)	<p>Rifabutina AUC ↑48% (↑19% ↑84%) **</p> <p>Rifabutina C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) **</p> <p>Rifabutina C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) **</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) **</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Quando comparado com rifabutina 150 mg uma vez por dia em monoterapia. AUC total da rifabutina e 25-O-desacetil-rifabutina: ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Em estudos anteriores, a farmacocinética do atazanavir não foi alterada pela rifabutina.</p>	<p>Quando administrada com atazanavir, a dose recomendada de rifabutina é de 150 mg 3 vezes por semana em dias definidos (por exemplo Segunda feira-Quarta feira-Sexta feira). É necessária uma maior monitorização para as reações adversas associadas à rifabutina incluindo neutropenia e uveíte devido a um aumento esperado na exposição à rifabutina. recomendada uma redução adicional da dose de rifabutina para 150 mg duas vezes por semana em dias definidos para os doentes nos quais a dose de 150 mg 3 vezes por semana não é tolerada. Deve ser tido em atenção que a dose de 150 mg duas vezes por semana pode não fornecer uma exposição ótima à rifabutina, levando ao risco de resistência à rifamicina e à falência do tratamento. Não é necessário ajuste da dose para atazanavir.</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
Rifampicina	A rifampicina é um indutor potente da CYP3A4 e foi demonstrado que provoca uma diminuição de 72% na AUC de atazanavir, o que pode resultar em falência virológica e desenvolvimento de resistências. Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de atazanavir ou de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reações hepáticas.	Está contraindicada a associação de rifampicina e Atazanavir Farmoz (ver secção 4.3).
<b>ANTIPSICÓTICOS</b>		
Quetiapina	Devido à inibição da CYP3A4 por atazanavir, é esperada uma diminuição das concentrações de quetiapina.	A coadministração de quetiapina com atazanavir está contraindicada, uma vez que atazanavir pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina. O aumento das concentrações plasmáticas de quetiapina podem resultar em coma (ver secção 4.3).
Lurasidona	Espera-se que atazanavir aumente os níveis plasmáticos de lurasidona, por inibição da CYP3A4.	É contraindicada a coadministração de lurasidona com atazanavir uma vez que pode aumentar a toxicidade relacionada com a lurasidona (ver secção 4.3).

### FÁRMACOS REDUTORES DOS ÁCIDOS

#### Antagonistas dos recetores H<sub>2</sub>

#### Sem tenofovir disoproxil fumarato

Em doentes infetados pelo VIH com atazanavir/ritonavir na dose recomendada de 300/100 mg uma vez por dia		Nos doentes que não estejam a tomar tenofovir disoproxil fumarato, se atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg forem coadministrados com antagonistas dos recetores H <sub>2</sub> , não deverá ser excedida uma dose equivalente a 20 mg duas vezes por dia de famotidina. Se for necessária uma dose superior de um antagonista
Famotidina 20 mg duas vezes por dia	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidina 40 mg duas vezes por dia	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	
Em voluntários saudáveis com atazanavir/ritonavir numa dose aumentada		

de 400/100 mg uma vez por dia		dos recetores H <sub>2</sub> (por ex. 40 mg duas vezes por dia de famotidina ou equivalente) pode ser considerado um aumento da dose de atazanavir /ritonavir de 300/100 mg para 400/100 mg.
Famotidina 40 mg duas vezes por dia	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓14% (↓32% ↑8%)	
Com tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez por dia		
Em doentes infetados pelo VIH com atazanavir/ritonavir na dose recomendada de 300/100 mg uma vez por dia		Nos doentes que estejam a tomar tenofovir disoproxil fumarato, se for coadministrada a associação de atazanavir /ritonavir com ambos tenofovir disoproxil fumarato e um antagonista dos recetores H <sub>2</sub> , é recomendado um aumento na dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir. A dose equivalente a 40 mg de famotidina duas vezes ao dia não deve ser excedida.
Famotidina 20 mg duas vezes por dia	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Famotidina 40 mg duas vezes por dia	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓25% (↓47% ↑7%)*	
Em doentes infetados pelo VIH com atazanavir/ritonavir com uma dose aumentada de 400/100 mg uma vez ao dia		
Famotidina 20 mg duas vezes por dia	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Famotidina 40 mg duas vezes por dia	Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
	* Quando comparado com atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, todos em dose única com alimentos. Quando comparado com atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg sem tenofovir disoproxil fumarato, espera-se que as concentrações de atazanavir tenham uma diminuição adicional de aproximadamente 20%.	

	<p>O mecanismo da interação é a diminuição da solubilidade de atazanavir uma vez que o pH intragástrico aumenta com os bloqueadores H<sub>2</sub>.</p>	
<p>Inibidores da bomba de protões</p>		
<p>Omeprazol 40 mg uma vez por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p>	<p>Atazanavir (am): 2 hora após omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>Não é recomendada a coadministração de Atazanavir Farmoz com ritonavir e inibidores da bomba de protões. Se a associação é considerada inevitável, recomenda-se monitorização clínica cuidadosa em combinação com aumento da dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir; não devem ser excedidas doses de inibidores da bomba de protões comparáveis a 20 mg de omeprazol (ver secção 4.4).</p>
<p>Omeprazol 20 mg uma vez por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p>	<p>Atazanavir (am): 1 hora após omeprazol Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavir C<sub>max</sub> ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavir C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓12%) *</p> <p>* Quando comparado a atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia. A diminuição na AUC, C<sub>max</sub>, e C<sub>min</sub> não foi mitigada quando uma dose aumentada de atazanavir /ritonavir (400/100 mg uma vez ao dia) foi temporariamente separada do omeprazol por 12 horas. Apesar de não estudada, são esperados resultados semelhantes com outros inibidores da bomba de protões. Esta redução na exposição de atazanavir pode ter impacto negativo na eficácia de atazanavir. O mecanismo da interação é diminuída solubilidade de atazanavir, porque o pH intragástrico aumenta com os inibidores da bomba</p>	

	de protões.	
<b>Antiácidos</b>		
Antiácidos e medicamentos contendo tampões	As concentrações plasmáticas reduzidas de atazanavir podem ser consequência do pH gástrico aumentado, se os antiácidos, incluindo medicamentos tamponados, são administrados com atazanavir.	Atazanavir Farmoz deve ser administrado 2 horas antes ou 1 hora após os antiácidos ou medicamentos tamponados.
<b>ANTAGONISTA DOS RECEPTORES ALFA 1 ADRENÉRGICOS</b>		
Alfuzosina	Potencial para concentrações da alfuzosina aumentadas, o que pode causar hipotensão. O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 pelo atazanavir e/ou ritonavir.	É contraindicada a coadministração de alfuzosina com Atazanavir Farmoz (ver secção 4.3).
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Varfarina	A coadministração com atazanavir tem potencial para aumentar ou reduzir as concentrações de varfarina.	Recomenda-se que a Razão Normalizada Internacional (INR) seja cuidadosamente monitorizada durante o tratamento com Atazanavir Farmoz, especialmente no início da terapêutica.
<b>ANTIÉPILEPTICOS</b>		
Carbamazepina	Atazanavir pode aumentar os níveis plasmáticos de carbamazepina, por inibição da CYP3A4. Devido ao efeito indutor da carbamazepina, uma redução na exposição ao Atazanavir Farmoz não pode ser excluída.	Carbamazepina deverá ser utilizada com precaução quando em associação com Atazanavir Farmoz. Se necessário, monitorizar as concentrações séricas de carbamazepina e ajustar a dose em conformidade. A resposta virológica do doente deverá ser cuidadosamente monitorizada.
Fenitoína, Fenobarbital	Ritonavir pode diminuir os níveis plasmáticos de fenitoína e/ou fenobarbital devido a indução da CYP2C9 e CYP2C19. Devido ao efeito indutor da fenitoína/fenobarbital, uma redução na exposição ao atazanavir não pode	Fenobarbital e fenitoína deverão ser utilizados com precaução quando em associação com Atazanavir Farmoz /ritonavir.  Quando Atazanavir Farmoz/ritonavir é coadministrado

	ser excluída.	com fenitoína ou com fenobarbital, pode ser necessário um ajuste posológico de fenitoína ou fenobarbital.  A resposta virológica do doente deverá ser cuidadosamente monitorizada.
Lamotrigina	Coadministração de lamotrigina e atazanavir /ritonavir poderá diminuir as concentrações plasmáticas de lamotrigina, devido a indução de UGT1A4.	Lamotrigina deve ser utilizada com precaução quando em associação com Atazanavir/ritonavir.  Se necessário, monitorizar as concentrações de lamotrigina e ajustar a dose em conformidade.
<b>ANTINEOPLÁSTICOS E IMUNOSSUPRESSORES</b>		
<b>Antineoplásicos</b>		
Irinotecano	Atazanavir inibe UGT e pode interferir com o metabolismo do irinotecano, resultando no aumento da toxicidade do irinotecano.	Se Atazanavir Farmoz for coadministrado com irinotecano, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para as reações adversas relacionadas com o irinotecano.
<b>Imunossupressores</b>		
Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus	As concentrações destes imunossupressores podem estar aumentadas quando são coadministrados com atazanavir devido a inibição CYP3A4.	Recomenda-se a monitorização mais frequente das concentrações terapêuticas destes medicamentos até estarem estabilizados os níveis plasmáticos.
<b>MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES</b>		
<b>Antiarrítmicos</b>		
Amiodarona, Lidocaína sistémica, Quinidina	As concentrações destes antiarrítmicos podem estar aumentadas quando coadministrados com atazanavir. O mecanismo da interação amiodarona ou lidocaína sistémica/atazanavir é a inibição CYP3A. A quinidina tem um intervalo terapêutico estreito e está contraindicada devido à inibição potencial da CYP3A pelo atazanavir.	Recomenda-se precaução e, quando disponível, monitorização da concentração terapêutica. A utilização concomitante de quinidina está contraindicada (ver secção 4.3).



Bloqueadores dos canais do cálcio		
Bepridilo	Atazanavir não deve ser usado em associação com medicamentos que são substratos da CYP3A4 e que têm um intervalo terapêutico estreito.	Está contraindicada a coadministração com bepridilo (ver secção 4.3).
Diltiazem 180 mg uma vez por dia (atazanavir 400 mg uma vez por dia)	<p>Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%)  Diltiazem C<sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%)  Diltiazem C<sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Desacetil-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%)  Desacetil-diltiazem C<sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%)  Desacetil-diltiazem C<sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Não foi observado efeito significativo nas concentrações de atazanavir. Houve um aumento no intervalo PR máximo comparado com atazanavir em monoterapia. Não foi estudada a coadministração de diltiazem e atazanavir /ritonavir. O mecanismo da interação de diltiazem/atazanavir é a inibição CYP3A4.</p>	É recomendada uma redução da dose inicial de diltiazem em 50%, com titulação subsequente conforme necessário, e monitorização do ECG.
Verapamilo	As concentrações séricas de verapamilo podem ser aumentadas pelo atazanavir devido a inibição CYP3A4.	Deverá ter-se precaução quando o verapamilo for coadministrado com Atazanavir Farmoz.
CORTICOESTERÓIDES		
Propionato de fluticasona intranasal 50 µg 4 vezes por dia durante 7 dias (ritonavir 100 mg cápsulas duas vezes por dia)	Os níveis plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto que os níveis de cortisol intrínseco decresceram aproximadamente 86% (intervalo de confiança de 90% 82-89%). Pode esperar-se uma exacerbação dos efeitos quando o propionato de fluticasona é inalado. Foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão	Não é recomendada a coadministração de atazanavir /ritonavir e estes glucocorticoides, a não ser que o benefício potencial do tratamento ultrapasse o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). Uma redução da dose do glucocorticoide deve ser considerada com rigorosa monitorização dos efeitos locais e sistémicos ou uma mudança para

	adrenal em doentes a fazer tratamento com ritonavir e propionato de fluticasona, administrado por via inalatória ou nasal; estes efeitos podem igualmente verificar-se com outros corticosteroides metabolizados via P450 3A, como por ex., a budesonida. Ainda não se conhecem os efeitos da elevada exposição sistémica da fluticasona nos níveis plasmáticos de ritonavir. O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4.	um glucocorticoide, que não seja um substrato para CYP3A4 (por ex., beclometasona). Além disso, no caso de suspensão dos glucocorticoides, a redução progressiva da dose poderá ter de realizar-se por um período de tempo mais longo.
<b>DISFUNÇÃO ERÉCTIL</b>		
<b>Inibidores PDE5</b>		
Sildenafil, tadalafil, vardenafil	O sildenafil, o tadalafil e o vardenafil são metabolizados pela CYP3A4. A coadministração com Atazanavir Farmoz pode produzir concentrações aumentadas do inibidor PDE5 e um aumento nos acontecimentos adversos associados ao inibidor PDE5, incluindo hipotensão, alterações visuais e priapismo. O mecanismo desta interação é a inibição CYP3A4.	Os doentes devem ser advertidos sobre estes possíveis efeitos indesejáveis quando se utilizar inibidores PDE5 para a disfunção eréctil com Atazanavir Farmoz (ver secção 4.4). Ver também HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR nesta tabela para informação adicional sobre a coadministração de Atazanavir Farmoz com sildenafil.
<b>PRODUTOS À BASE DE PLANTAS</b>		
Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Da utilização concomitante de hipericão com atazanavir pode esperar-se que resulte uma redução significativa dos valores plasmáticos de atazanavir. Este efeito pode ser devido à indução da CYP3A4. Há um risco de perda de efeito terapêutico e de desenvolvimento de resistência (ver secção 4.3).	Está contraindicada a coadministração de Atazanavir Farmoz com produtos contendo hipericão.
<b>CONTRACETIVOS HORMONAIIS</b>		
Etinilestradiol 25 µg + norgestimato (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg	Etinilestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinilestradiol C <sub>max</sub> ↓16% (↓26% ↓5%) Etinilestradiol C <sub>min</sub> ↓37% (↓45% ↓29%)	Se um contraceutivo oral for administrado com atazanavir /ritonavir, recomenda-se que o contraceutivo oral contenha, pelo menos, 30 µg

<p>uma vez por dia)</p>	<p>Norgestimato AUC ↑85% (↑67% ↑105%)          Norgestimato C<sub>max</sub> ↑68% (↑51% ↑88%)          Norgestimato C<sub>min</sub> ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Apesar da concentração de etinilestradiol ter aumentado com a administração de atazanavir em monoterapia, devido à inibição da UGT e da CYP3A4 pelo atazanavir, o efeito real de atazanavir/ritonavir é uma diminuição nos níveis de etinilestradiol devido ao efeito indutor de ritonavir.</p> <p>O aumento na exposição a progestina pode levar a efeitos indesejáveis relacionados (por ex. insulinoresistência, dislipidemia, acne e pequenas perdas de sangue), possivelmente afetando a adesão ao tratamento.</p>	<p>de etinilestradiol e que o doente seja lembrado para seguir rigorosamente a posologia deste regime contraceptivo. Não foi estudada a coadministração de atazanavir/ritonavir com outros contraceptivos hormonais ou com contraceptivos orais contendo outros progestágenos para além do norgestimato, pelo que deve ser evitada. É recomendado um método de contraceção fiável alternativo.</p>
<p>Etinilestradiol 35 µg + noretindrona (atazanavir 400 mg uma vez por dia)</p>	<p>Etinilestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%)          Etinilestradiol C<sub>max</sub> ↑15% (↓1% ↑32%)          Etinilestradiol C<sub>min</sub> ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindrona AUC ↑110% (↑68% ↑162%)          Noretindrona C<sub>max</sub> ↑67% (↑42% ↑196%)          Noretindrona C<sub>min</sub> ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>O aumento na exposição a progestina pode levar a efeitos indesejáveis relacionados (por ex. insulinoresistência, dislipidemia, acne e pequenas perdas de sangue), possivelmente afetando a adesão ao tratamento.</p>	

MEDICAMENTOS ANTIDISLIPIDÉMICOS		
Inibidores da redutase da HMG-CoA		
Sinvastatina Lovastatina	A sinvastatina e a lovastatina dependem grandemente da CYP3A4 para o seu metabolismo e a coadministração com atazanavir pode aumentar as suas concentrações.	É contraindicada a coadministração de sinvastatina ou lovastatina com Atazanavir Farmoz devido ao risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.3).
Atorvastatina	O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado também com a atorvastatina, a qual é metabolizada pela CYP3A4.	Não é recomendada a coadministração de atorvastatina com Atazanavir Farmoz. Se a utilização de atorvastatina for considerada estritamente necessária, deve ser administrada a menor dose possível com monitorização clínica cuidadosa (ver secção 4.4).
Pravastatina Fluvastatina	Apesar de não estudado, quando coadministrado com inibidores da protease, existe um potencial para o aumento da exposição à pravastatina ou à fluvastatina. A pravastatina não é metabolizada pelo CYP3A4. A fluvastatina é parcialmente metabolizada pelo CYP2C9.	Recomenda-se precaução.
AGONISTAS BETA PARA INALAÇÃO		
Salmeterol	A coadministração com atazanavir pode resultar em concentrações aumentadas de salmeterol e num aumento de acontecimentos adversos associados ao salmeterol. O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.	Não é recomendada a coadministração de salmeterol com Atazanavir Farmoz (ver secção 4.4).
OPIÁCEOS		
Buprenorfina, uma vez por dia, dose de manutenção estável (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir)	Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C <sub>max</sub> ↑37% Buprenorfina C <sub>min</sub> ↑69%  Norbuprenorfina AUC ↑105%	A coadministração com Atazanavir Farmoz com ritonavir requer monitorização clínica da sedação e efeitos cognitivos. Pode ser considerada uma redução

100 mg uma vez por dia)	<p>Norbuprenorfina <math>C_{max}</math> ↑61%</p> <p>Norbuprenorfina <math>C_{min}</math> ↑101%</p> <p>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 e UGT1A1.</p> <p>As concentrações de atazanavir (quando administrado com ritonavir) não foram afetadas significativamente.</p>	da dose de buprenorfina.
Metadona, dose de manutenção estável (atazanavir 400 mg uma vez por dia)	<p>Não foi observado um efeito significativo nas concentrações de metadona. Dado que a dose baixa de ritonavir (100 mg duas vezes por dia) mostrou não ter efeito significativo nas concentrações de metadona, com base nestes dados, não é esperado haver interação se a metadona for coadministrada com atazanavir.</p>	<p>Não é necessário o acerto da dose se a metadona for coadministrada com Atazanavir Farmoz.</p>
<b>HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR</b>		
<b>Inibidores PDE5</b>		
Sildenafil	<p>A coadministração com atazanavir pode resultar em concentrações aumentadas do inibidor PDE5 e num aumento dos acontecimentos adversos associados ao inibidor PDE5.</p> <p>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e/ou ritonavir.</p>	<p>Não foi estabelecida uma dose segura e eficaz para o sildenafil em associação com atazanavir, quando utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar. O sildenafil é contraindicado quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).</p>
<b>SEDATIVOS</b>		
<b>Benzodiazepinas</b>		
Midazolam Triazolam	<p>Midazolam e triazolam são extensamente metabolizados pela CYP3A4. A coadministração com Atazanavir Farmoz pode levar a um grande aumento na concentração destas benzodiazepinas. Não foram realizados estudos de interação para a coadministração de atazanavir com benzodiazepinas. Com base nos dados observados com outros inibidores da CYP3A4, espera-se que as</p>	<p>Está contraindicada a coadministração de Atazanavir Farmoz com triazolam ou midazolam oral (ver secção 4.3), e recomenda-se precaução na coadministração de Atazanavir Farmoz e midazolam parentérico. A coadministração de Atazanavir Farmoz com midazolam parentérico deve ser feita em unidade de cuidados intensivos</p>

	concentrações plasmáticas de midazolam sejam significativamente superiores quando midazolam é administrado por via oral. Os dados da utilização concomitante de midazolam parentérico com outros inibidores da protease sugerem um possível aumento de 3-4 vezes nas concentrações plasmáticas de midazolam.	(UCI), ou semelhante, que permita rigorosa monitorização clínica e apoio médico apropriado no caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado o acerto da dose, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.
--	--	---

Em caso de suspensão de ritonavir do regime recomendado de atazanavir potenciado (ver secção 4.4)

Aplicam-se as mesmas recomendações para interações medicamentosas, exceto:

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

No ensaio clínico AI424-182 atazanavir/ritonavir (300/100 mg ou 400/100 mg) em

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

O estudo avaliou 40 lactentes que receberam tratamento antirretroviral profilático (que não incluiu atazanavir) e que eram negativos para ADN VIH-1 na altura do parto e/ou durante os primeiros 6 meses após o parto. Três dos 20 lactentes (15%) nascidos de mulheres tratadas com atazanavir/ritonavir 300/100 mg e quatro dos 20 lactentes (20%) nascidos de mulheres tratadas com atazanavir/ritonavir 400/100 mg tiveram bilirrubina de grau 3-4. Não houve evidência de icterícia patológica e seis dos 40 lactentes neste estudo receberam fototerapia durante um máximo de 4 dias. Não houve casos de kernicterus notificados nos recém-nascidos.

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

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

#### Amamentação

Atazanavir foi detetado no leite humano. Como recomendação geral, as mulheres infetadas pelo VIH não devem amamentar os filhos para evitar a transmissão do VIH.

#### Fertilidade

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

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

#### Lista tabelar de reações adversas

A avaliação das reações adversas para atazanavir é baseada em dados de segurança de estudos clínicos e na experiência do pós-comercialização. A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) ou muito raras ( $< 1/10.000$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sistema imunitário:	pouco frequentes: hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição:	pouco frequentes: perda de peso, ganho de peso, anorexia, aumento do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico:	pouco frequentes: depressão, desorientação, ansiedade, insónia, perturbação do sono, sonhos estranhos
Doenças do sistema nervoso:	frequentes: cefaleia; pouco frequentes: neuropatia periférica, síncope, amnésia, tonturas, sonolência, disgeusia
Afeções oculares	frequentes: icterícia ocular
Cardiopatias:	pouco frequentes: torsades de pointes <sup>a</sup> raras: intervalo QTc prolongado <sup>a</sup> , edema, palpitação



Vasculopatias:	pouco frequentes: hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:	pouco frequentes: dispneia
Doenças gastrointestinais:	frequentes: vômitos, diarreia, dor abdominal, náuseas, dispepsia; pouco frequentes: pancreatite, gastrite, distensão abdominal, estomatite aftosa, flatulência, boca seca
Afeções hepatobiliares:	frequentes: icterícia; pouco frequentes: hepatite, litíase biliar <sup>a</sup> , colestase <sup>a</sup> raras: hepatosplenomegalia, colecistite <sup>a</sup>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	frequentes: erupção cutânea; pouco frequentes: eritema multiforme <sup>a,b</sup> , erupções cutâneas tóxicas <sup>a,b</sup> , síndrome de erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos <sup>a,b</sup> , angioedema <sup>a</sup> , urticária, alopecia, prurido; raras: síndrome de Stevens-Johnson <sup>a,b</sup> , erupção cutânea vesiculobolhosa, eczema, vasodilatação
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	pouco frequentes: atrofia muscular, artralgia, mialgia; raras: miopatia
Doenças renais e urinárias	pouco frequentes: nefrolitíase <sup>a</sup> , hematúria, proteinúria, polaquiúria, nefrite intersticial, doença renal crônica <sup>a</sup> ; raras: dor renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama:	pouco frequentes: ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	frequentes: fadiga; pouco frequentes: dor torácica, mal-estar geral, pirexia, astenia; raras: perturbação da marcha

<sup>a</sup> Estas reações adversas foram identificadas pela vigilância pós-comercialização, contudo, as frequências foram estimadas por cálculo estatístico com base no número total de doentes expostos a Atazanavir em ensaios clínicos aleatorizados e controlados e outros disponíveis (n = 2321).

<sup>b</sup> Ver descrição de reações adversas selecionadas.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

#### Parâmetros metabólicos

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

#### Erupção cutânea e síndromes associados

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

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

#### Alterações laboratoriais

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

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

Dois por cento de doentes tratados com atazanavir tiveram elevações concomitantes de

Grau 3-4 das ALT/AST e de Grau 3-4 da bilirrubina total.

#### População pediátrica

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

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

#### Outra população especial

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

Entre os 1.151 doentes que receberam 400 mg de atazanavir uma vez por dia, 177 doentes estavam co- infectados com hepatite B ou C crónica, e dos 655 doentes que receberam 300 mg de atazanavir uma vez por dia com 100 mg de ritonavir uma vez por dia, 97 doentes estavam coinfectados com hepatite B ou C crónica. Os doentes coinfectados estavam mais suscetíveis de ter elevações dos valores basais das transaminases hepáticas do que os doentes sem hepatite viral crónica. Entre estes doentes e os doentes sem hepatite viral não foram observadas diferenças na frequência das elevações da bilirrubina. A frequência de hepatite emergente com o tratamento ou de elevações da transaminase nos doentes coinfectados foi comparável entre atazanavir e os regimes comparadores (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

#### 4.9 Sobredosagem

A experiência da sobredosagem aguda com atazanavir no ser humano é limitada. Doses únicas até 1.200 mg foram ingeridas por voluntários saudáveis sem efeitos sintomáticos indesejáveis. Com doses elevadas que levam a exposições elevadas ao fármaco pode observar-se icterícia devida a hiperbilirrubinemia indireta (não conjugada) (sem alterações dos testes da função hepática associadas) ou prolongamentos dos intervalos PR (ver secções 4.4 e 4.8).

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.1.1 Medicamentos anti-infecciosos. Antivíricos.  
Antirretrovirais. Inibidores da protease, código ATC: J05AE08

#### Mecanismo de ação

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

Atividade antiviral in vitro: atazanavir exhibe atividade anti-VIH1 (incluindo todos os clados testados) e atividade anti-VIH-2 em culturas celulares.

#### Resistência

Tratamento antirretroviral em doentes adultos sem terapêutica prévia

Nos ensaios clínicos de doentes sem tratamento antirretroviral prévio tratados com atazanavir não potenciado, a substituição I50L, por vezes em associação a uma alteração A71V, é a substituição de resistência característica para atazanavir. Os níveis de resistência ao atazanavir variaram de 3,5 a

29 vezes sem evidência de resistência cruzada fenotípica a outros IPs. Nos ensaios clínicos de doentes sem tratamento antirretroviral prévio tratados com atazanavir potenciado, a substituição I50L não surgiu em qualquer doente sem substituições IP no basal. A substituição N88S raramente tem sido observada em doentes com falência virológica a atazanavir (com ou sem ritonavir). Apesar de poder contribuir para uma suscetibilidade diminuída a atazanavir quando ocorre com outras substituições da protease, em estudos clínicos, o N88S por si próprio nem sempre conduz a resistência fenotípica a atazanavir ou tem um impacto consistente na eficácia clínica.

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

Frequência	substituição IP de novo (n=2) <sup>a</sup>
> 20%	nenhuma
10-20%	nenhuma

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

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

Tratamento antirretroviral em doentes adultos com terapêutica prévia

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

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

Frequência	substituição IP de novo (n=35) <sup>a</sup>
> 20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

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

<sup>b</sup> Dez doentes tinham resistência fenotípica no basal a atazanavir + ritonavir (alteração > 5,2 na razão entre a CI<sub>50</sub> da amostra e a CI<sub>50</sub> da estirpe selvagem; CI<sub>50</sub> é a concentração necessária para inibir a replicação viral em 50%). A alteração na suscetibilidade ao fármaco foi avaliada em cultura de células, relativa à estirpe selvagem utilizando

PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

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

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

### Resultados clínicos

Em doentes adultos sem terapêutica antirretroviral prévia

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

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

Quadro 5: Resultados de eficácia no Estudo 138a

Parâmetro	Atazanavir/ritonavir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg uma vez dia) n= 440		Lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg duas vezes dia) n= 443	
	Semana 48	Semana 96	Semana 48	Semana 96
ARN VIH < 50 cópias/ml, %				
Todos os doentes <sup>d</sup>	78	74	76	68
Diferença estimada [IC de 95%] <sup>d</sup>	Semana 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Semana 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Análise por protocolo <sup>e</sup>	86 (n= 392 <sup>f</sup> )	91 (n= 352)	89 (n= 372)	89 (n= 331)
Diferença estimada <sup>e</sup> [IC de 95%]	Semana 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Semana 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
ARN VIH < 50 cópias/ml, % por característica no basal <sup>d</sup>				
ARN VIH < 100,000 cópias/ml	82 (n= 217)	75 (n= 217)	81 (n= 218)	70 (n= 218)
≥ 100,000 cópias/ml	74 (n= 223)	74 (n= 223)	72 (n= 225)	66 (n= 225)

Contagem CD4 < 50 células/mm <sup>3</sup>	78 (n= 58)	78 (n= 58)	63 (n= 48)	58 (n= 48)
50 a < 100 células/mm <sup>3</sup>	76 (n= 45)	71 (n= 45)	69 (n= 29)	69 (n= 29)
100 a < 200 células/mm <sup>3</sup>	75 (n= 106)	71 (n= 106)	78 (n= 134)	70 (n= 134)
≥ 200 células/mm <sup>3</sup>	80 (n= 222)	76 (n= 222)	80 (n= 228)	69 (n= 228)
Alteração média de ARN VIH no basal, log <sub>10</sub> cópias/ml				
Todos os doentes	-3,09 (n= 397)	-3,21 (n= 360)	-3,13 (n= 379)	-3,19 (n= 340)
Alteração média de CD4 no basal, células/mm <sup>3</sup>				
Todos os doentes	203 (n= 370)	268 (n= 336)	219 (n= 363)	290 (n= 317)
Alteração média de CD4 no basal, células/mm <sup>3</sup> por característica basais				
ARN VIH < 100.000 cópias/ml	179 (n= 183)	243 (n= 163)	194 (n= 183)	267 (n= 152)
≥ 100.000 cópias/ml	227 (n= 187)	291 (n= 173)	245 (n= 180)	310 (n= 165)

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

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

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

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

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

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

Dados sobre a suspensão de ritonavir do regime de atazanavir potenciado (ver também secção 4.4)

Estudo 136 (INDUMA)

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

Onze doentes (13%) no grupo de atazanavir não potenciado e 6 (7%) no grupo de atazanavir + ritonavir tiveram recidiva virológica. Quatro doentes no grupo de atazanavir

não potenciado e 2 no grupo de atazanavir + ritonavir apresentaram ARN VIH >500 cópias/ml durante a fase de manutenção. Nenhum doente em qualquer dos grupos apresentou a emergência de resistência ao inibidor da protease. A substituição M184V na transcriptase reversa, que confere resistência à lamivudina e emtricitabina, foi detetada em 2 doentes no grupo atazanavir não potenciado e 1 doente no grupo atazanavir + ritonavir.

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

Em doentes adultos com terapêutica antirretroviral prévia

O Estudo 045 é um ensaio multicêntrico, aleatorizado, que compara atazanavir /ritonavir (300/100 mg uma vez por dia) e atazanavir /saquinavir (400/1.200 mg uma vez por dia), a lopinavir + ritonavir (associação de dose fixa de 400/100 mg duas vezes por dia), cada em associação com tenofovir disoproxil fumarato (ver secções 4.5 e 4.8) e um NRTI, em doentes com falência virológica em dois ou mais regimes prévios contendo, pelo menos um IP, NRTI e NNRTI. Para os doentes aleatorizados, o tempo médio de exposição antirretroviral prévia foi 138 semanas para IP, 281 semanas para NRTI e 85 semanas para NNRTI. No basal, 34% dos doentes estavam a receber um IP e 60% um NNRTI. Quinze dos 120 doentes (13%) no braço de tratamento com Atazanavir + ritonavir e 17 dos 123 doentes (14%) no braço de lopinavir + ritonavir, tinham quatro, ou mais das substituições IP L10, M46, I54, V82, I84 e L90. Trinta e dois por cento dos doentes no estudo tinham uma estirpe viral com menos do que duas substituições a NRTI.

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

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

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



doentes						
ARN VIH < 50 cópias/ml por substituições aos IP selecionadas no basal, <sup>f, g</sup> % (respondedor/avaliável)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
Alteração média de CD4 no basal, células/mm <sup>3</sup>						
Todos os doentes	110 (n= 83)	122 (n= 60)	121 (n= 94)	154 (n= 60)	NA	NA

<sup>a</sup> A contagem média de células CD4 no basal foi 337 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 14 a 1.543 células/mm<sup>3</sup>) e o ARN VIH-1 plasmático médio no basal foi 4,4 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 2,6 a 5,88 log<sub>10</sub> cópias/ml).

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

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

<sup>d</sup> Intervalo de confiança.

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

<sup>f</sup> Análise de intenção para tratar, com valores em falta considerados como falências. Os respondedores a LPV/RTV que completaram o tratamento antes da Semana 96 são excluídos da análise à semana 96. A proporção de doentes com ARN VIH < 400 cópias/ml foi 53% e 43% para ATV/RTV e 54% e 46% para LPV/RTV nas semanas 48 e 96, respetivamente.

<sup>g</sup> Substituições selecionadas incluem qualquer alteração no basal nas posições L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, e L90 (0-2, 3, 4 ou mais).

NA = não aplicável.

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

Ao longo das 96 semanas de tratamento, as alterações médias no basal nos níveis de ARN VIH para atazanavir + ritonavir e lopinavir + ritonavir cumpriu os critérios de não inferioridade com base nos casos observados. Foram obtidos resultados consistentes com a última observação efetuada pelo método de análise. Pela análise como tratada, excluindo os valores em falta, a proporção de doentes com ARN-VIH < 400 cópias/ml (<

50 cópias/ml) para atazanavir /ritonavir foi de 84% (72%) e para lopinavir/ritonavir foi de 82% (72%). É importante ter em consideração que na altura da análise às 96 semanas, 48% dos doentes permaneceram no estudo.

Atazanavir/saquinavir mostrou ser inferior a lopinavir/ritonavir.

#### População pediátrica

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

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

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

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

Parâmetro	Sem terapêutica prévia Atazanavir cápsulas/ritonavir (300 mg/100 mg uma vez por dia) n= 16	Com terapêutica prévia Atazanavir cápsulas/ritonavir (300 mg/100 mg uma vez por dia) n= 25
ARN VIH < 50 cópias/ml, % <sup>a</sup>		
Todos os doentes	81 (13/16)	24 (6/25)
ARN VIH < 400 cópias/ml, % <sup>a</sup>		
Todos os doentes	88 (14/16)	32 (8/25)
Alteração média de CD4 no basal, células/mm <sup>3</sup>		
Todos os doentes	293 (n= 14 <sup>b</sup> )	229 (n= 14 <sup>b</sup> )
ARN VIH < 50 cópias/ml por substituições aos IP selecionadas no		

basal, <sup>c</sup> % (respondedor/avaliável <sup>d</sup> )		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

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

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

<sup>c</sup> IP principais L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; IP menores: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

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

NA = não aplicável.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

Em doentes infetados com VIH (n=13), múltiplas doses de 400 mg de atazanavir (sem ritonavir) uma vez por dia com alimentos levou a uma média geométrica (CV%) da  $C_{max}$  de atazanavir de 2298 ng/ml (71), com tempo para  $C_{max}$  de aproximadamente 2,0 horas. A média geométrica (CV%) para  $C_{min}$  e AUC de atazanavir foi 120 ng/ml (109) e 14874 ng•h/ml (91), respetivamente.

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

Distribuição: atazanavir ligou-se em cerca de 86% às proteínas séricas humanas num intervalo de concentrações de 100 a 10.000 ng/ml. Atazanavir liga-se à alfa-1-ácido glicoproteína (AAG) e albumina numa extensão semelhante (89% e 86%, respetivamente, a 1.000 ng/ml). Num estudo de dose múltipla em doentes infetados pelo VIH, com a administração de 400 mg de atazanavir uma vez por dia com uma refeição ligeira durante 12 semanas, foi detetado atazanavir no líquido cerebrospinal e no sémén.

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

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

#### Populações especiais

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

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

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

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

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

Gravidez:

Os dados farmacocinéticos de mulheres grávidas infetadas pelo VIH a receber atazanavir cápsulas com ritonavir estão apresentados no Quadro 8.

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

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

<sup>a</sup> As concentrações de pico e as AUC de atazanavir foram cerca de 26-40% superiores no período pós-parto (4- 12 semanas) do que as observadas historicamente nas doentes infetadas pelo VIH não grávidas. As concentrações plasmáticas de vale de atazanavir foram cerca de 2 vezes superiores no período pós-parto em comparação com as observadas historicamente nas doentes infetadas pelo VIH não grávidas.

<sup>b</sup>  $C_{min}$  é a concentração 24 horas após a dose.

População pediátrica

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Durante os estudos in vitro, o canal cardíaco de potássio humano clonado (hERG), foi inibido em 15% numa concentração (30  $\mu$ M) de atazanavir correspondente a 30 vezes a concentração de fármaco livre na  $C_{max}$  em humanos. Concentrações semelhantes de atazanavir, no estudo com fibras de Purkinje de coelho, aumentaram em 13% a duração do potencial de ação ( $APD_{90}$ ). As alterações eletrocardiográficas (bradicardia sinusal, prolongamento do intervalo PR, prolongamento do intervalo QT, e prolongamento do complexo QRS) foram observadas apenas num estudo inicial de toxicidade oral de 2 semanas realizado em cães. Estudos de toxicidade oral subsequentes de 9 meses em cães não mostraram alterações eletrocardiográficas relacionadas com o fármaco. Desconhece-se a relevância clínica destes dados pré-clínicos. Não podem ser excluídos os potenciais efeitos cardíacos deste medicamento no ser humano (ver secções 4.4 e 4.8). O potencial para prolongamento PR deve ser considerado em casos de sobredosagem (ver secção 4.9).

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

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

plasmáticas e tecidulares que excedem as que foram clastogénicas in vitro.

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

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Atazanavir Farmoz 150 mg cápsulas

Conteúdo da Cápsula:

Lactose mono-hidratada

Crospovidona (tipo B)

Estereato de Magnésio

Invólucro da cápsula:

Gelatina

Água purificada

Azul brilhante (E133)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro negro (E172)

Tinta de impressão:

Goma laca (E904)

Álcool desidratado (E1510)

Álcool isopropílico

Butanol

Propilenoglicol (E1520)

Amónia concentrada (E527)

Óxido de ferro negro (E172)

Hidróxido de potássio (E525)

Água purificada

Atazanavir Farmoz 200 mg cápsulas

Conteúdo da Cápsula:

Lactose mono-hidratada  
Crospovidona (tipo B)  
Estereato de Magnésio

Invólucro da cápsula:

Gelatina  
Água purificada  
Azul brilhante (E133)  
Amarelo-sol FCF (E110)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão:

Goma laca (E904)  
Álcool desidratado (E1510)  
Álcool isopropílico  
Butanol  
Propilenoglicol (E1520)  
Amônia concentrada (E527)  
Óxido de ferro negro (E172)  
Hidróxido de potássio (E525)  
Água purificada

Atazanavir Farmoz 300 mg cápsulas

Conteúdo da Cápsula:

Lactose mono-hidratada  
Crospovidona (tipo B)  
Estereato de Magnésio

Invólucro da cápsula:

Gelatina  
Água purificada  
Azul brilhante (E133)  
Eritrosina (E127)  
Amarelo-sol FCF (E110)  
Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão:

Goma laca (E904)  
Álcool desidratado (E1510)  
Álcool isopropílico  
Butanol



Propilenoglicol (E1520)  
Amónia concentrada (E527)  
Óxido de ferro negro (E172)  
Hidróxido de potássio (E525)  
Água purificada

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

2 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Atazanavir Farmoz 150 mg cápsulas

Cada embalagem contém um frasco de polietileno de alta densidade (HPDE) com fecho resistente à abertura por crianças.

Cada frasco contém 60 cápsulas.

Cada embalagem contém 60 cápsulas em blisters de Alu-Alu.

Atazanavir Farmoz 200 mg cápsulas

Cada embalagem contém um frasco de polietileno de alta densidade (HPDE) com fecho resistente à abertura por crianças.

Cada frasco contém 60 cápsulas.

Cada embalagem contém 60 cápsulas em blisters de Alu-Alu.

Atazanavir Farmoz 300 mg cápsulas

Cada embalagem contém um frasco de polietileno de alta densidade (HPDE) com fecho resistente à abertura por crianças.

Cada frasco contém 30 cápsulas; 3 frascos de 30 cápsulas.

Cada embalagem contém 30 e 90 cápsulas em blisters de Alu-Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

APROVADO EM 03-04-2019 INFARMED
---------------------------------------

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, n.º 2, Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

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

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO