

# RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

## NOME DO PRODUTO MEDICINAL

Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir 300 mg/100 mg Comprimidos

### 1. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido com filme contém 300 mg de Atazanavir (como sulfato) e 100 mg de Ritonavir. Cada comprimido revestido por película contém cerca de 142 mg de lactose monohidratada.

Para a lista completa dos excipientes, veja a seção 6.1

### 2. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por filme.

Amarelo pálido a amarelo, em forma de cápsula, biconvexa, pastilha revestida com filme desbastado com "D09" em um lado e superfície lisa no outro lado.

### 3. DETALHES CLÍNICOS

#### 3.1 Indicações terapêuticas

Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets é indicado para o tratamento de adultos e crianças infectados pelo HIV-1 com peso mínimo de 25 kg, em combinação com outros medicamentos antiretrovirais.

A escolha da combinação de dose fixa Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets para uso em pacientes com experiência em tratamento deve ser baseada no histórico de tratamento de pacientes e, se disponível, também em testes individuais de resistência viral (ver seções 4.4 e 5.1).

Os regimes de tratamento devem seguir as mais recentes diretrizes de tratamento da OMS, complementadas por outras diretrizes autorizadas.

Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets podem ser usados como parte de um regime de profilaxia pós-exposição ao HIV. Para o uso de agentes antiretrovirais para a profilaxia pós-exposição, as mais recentes diretrizes oficiais, por exemplo, as da OMS, devem ser consultadas.

#### 3.2 Posologia e método de administração

Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets devem ser prescritos por profissionais de saúde com experiência no tratamento da infecção pelo HIV.

##### Posologia

*Adultos e crianças com peso mínimo de 25 kg*

A dose recomendada de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets é um comprimido (Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir 300 mg/100 mg), tomado uma vez ao dia com alimentos.

##### Populações especiais

*Pacientes pediátricos*

*Para crianças a partir de 3 meses de idade com peso mínimo de 10 kg*, outras formas/forças farmacêuticas contendo quantidades menores de atazanavir e/ou ritonavir devem ser administradas.

Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir não deve ser usado em crianças *com menos de 3 meses de idade* devido a preocupações de segurança, especialmente levando em conta o risco potencial do kernicterus.

† Os nomes comerciais não são pré-qualificados pela OMS. Esta é a responsabilidade da agência reguladora nacional de medicamentos.

### *Deficiência hepática*

Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos devem ser usados com cautela em pacientes com deficiência hepática leve. Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos não devem ser usados em pacientes com deficiência hepática moderada a grave (ver seções 4.3, 4.4, e 5.2).

### *Deficiência renal*

Nenhum ajuste de dosagem é necessário. Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos não são recomendados em pacientes submetidos à hemodiálise (ver seções 4.4 e 5.2).

### *Gravidez e pós-parto*

#### Durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez

Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos podem não proporcionar exposição suficiente ao atazanavir, especialmente quando a atividade do atazanavir ou de todo o regime pode estar comprometida devido à resistência às drogas. Como os dados disponíveis são limitados e devido à variabilidade entre os pacientes durante a gravidez, o Monitoramento Terapêutico de Drogas (TDM) e o monitoramento clínico podem ser considerados para garantir uma exposição adequada.

O risco de uma redução adicional na exposição ao atazanavir é esperado quando Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos é dado com produtos medicinais conhecidos por reduzir sua exposição (por exemplo, tenofovir disoproxil ou antagonistas do receptor H2). Não é recomendado o uso de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos para pacientes grávidas que estão recebendo tanto o tenofovir disoproxil quanto um antagonista do receptor H2.

- Se o tenofovir disoproxil ou um antagonista do receptor H<sub>2</sub> for necessário, pode ser considerado um aumento de dose para atazanavir 400 mg com ritonavir 100 mg, com TDM (ver seções 4.6 e 5.2). Outras formas/forças farmacêuticas de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir devem ser administradas aos pacientes nesta circunstância.
- Não é recomendado o uso de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos para pacientes grávidas que estão recebendo tanto o tenofovir disoproxil quanto um antagonista do receptor H2.

#### Postpartum

Após uma possível diminuição na exposição ao atazanavir durante o segundo e terceiro trimestres, a exposição ao atazanavir pode aumentar durante os dois primeiros meses após a entrega (ver seção 5.2). Portanto, os pacientes pós-parto devem ser monitorados de perto quanto a reações adversas.

- Durante este tempo, os pacientes pós-parto devem seguir a mesma recomendação de dose que para pacientes não grávidas, incluindo aqueles para co-administração de medicamentos conhecidos por afetar a exposição ao atazanavir (ver seção 4.5).

### **Método de administração**

Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser cortados, dissolvidos, mastigados, quebrados ou esmagados.

## **3.3 CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes listados na seção 6.1.

Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos estão contra-indicado em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave (ver seções 4.2, 4.4 e 5.2).

Ritonavir é um potente inibidor do CYP3A- e CYP2D6- metabolismo mediado de drogas. Além disso, atazanavir e ritonavir são eles mesmos substratos para o CYP3A4. Os seguintes medicamentos são contra-indicados quando Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets é usado devido ao risco de efeitos adversos ou perda de eficácia devido a interações medicamentosas (ver também as seções 4.2, 4.4. e 4.5.):

Classe de Produto Medicinal	Produtos medicinais dentro da Classe	Raciocínio
-----------------------------	--------------------------------------	------------

$\alpha$ 1-Adrenoreceptor Antagonista	Alfuzosina	Aumento das concentrações plasmáticas de alfuzosina, o que pode levar a graves hipotensão.
Analgésicos	Propoxifeno	Aumento das concentrações de plasma de propoxifeno, aumentando assim o risco de depressão respiratória grave.
Antiarrítmicos	Amiodarona, flecainida, quinidina	O aumento das concentrações plasmáticas de antiarrítmicos aumenta o risco de arritmias ou outras reações adversas graves desses agentes (ver seção 4.5).
Antibacterianos	Ácido Fusídico	Aumento das concentrações de plasma de ácido fusídico e ritonavir.
Anticoagulantes	Apixaban, rivaroxaban	Aumento das concentrações de plasma compotencial maior risco de sangramento.
	Clopidogrel	Diminuição da atividade clínica do clopidogrel.
Anti-histamínicos	Astemizole, terfenadina	Aumento das concentrações plasmáticas de astemizol e terfenadina, aumentando o risco de arritmias graves por parte desses agentes.
Antimycobacterials	Rifampicina, rifapentina	Diminuição da concentração plasmática de atazanavir que pode resultar em falha virológica e desenvolvimento de resistência (ver seção 4.5).
Antineoplásticos	Irinotecan	Interferência com o metabolismo irinotecano levando ao aumento da toxicidade (ver também seção 4.5).
	Neratinib	Aumento das concentrações plasmáticas de neratinibe, o que pode aumentar o potencial de reações sérias e/ou ameaçadoras da vida, incluindo hepatotoxicidade.
Antipsicóticos/ Neurolépticos	Lurasidone	Aumento das concentrações plasmáticas de lurasidona, o que pode aumentar o potencial de reações sérias e/ou ameaçadoras da vida.
	Clozapina, pimizida	Aumento das concentrações plasmáticas de clozapina e pimizida, aumentando assim o risco de anomalias hematológicas graves, cardiovasculares ou outros efeitos adversos graves efeitos desses agentes.
	Quetiapina	Aumento das concentrações de plasma de quetiapina, que pode levar ao coma.
Antiviral, para hepatite C	Elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir	Aumento da concentração plasmática de grazoprevir e elbasvir que está associada ao aumento do risco de elevações ALT.
Derivados de Ergot	Dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina	Aumento das concentrações plasmáticas de derivados do ergot, levando à toxicidade aguda do ergot, incluindo vasoespasm e isquemia.
Agentes modificadores de lipídios (inibidores de HMG Co-A reductase)	Lovastatina, simvastatina	Aumento das concentrações plasmáticas de lovastatina e sinvastatina; assim,aumentando o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise.
Inibidor da proteína de transferência de triglicérides microsomal (MTTP)	Lomitapide	Aumento das concentrações plasmáticas de lomitapide (ver seção 4.5).

Classe de Produto Medicinal	Produtos medicinais dentro da classe	Raciocínio
Inibidores de PDE5	Sildenafil	Contraindicado quando usado apenas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP). Aumento das concentrações plasmáticas de sildenafil, aumentando assim o potencial de eventos adversos associados à sildenafil (que incluem hipotensão e síncope). Ver seção 4.4 e seção 4.5 para a coadministração de sildenafil em pacientes com disfunção erétil.
Inibidores da bomba de prótons	Lansoprazol, omeprazol, pantoprazol	Redução das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos do atazanavir. (Para conselhos se a coadministração for inevitável, ver seção 4.5).
Sedativos/hipnóticos	Midazolam oral, triazolam	O grande aumento das concentrações plasmáticas de midazolam e triazolam orais pode aumentar o risco de sedação extrema e depressão respiratória por esses agentes. (Para advertência sobre outras benzodiazepinas, incluindo a administração parenteral de midazolam, ver seção 4.5).
Preparo à base de ervas	Trigo St. John's	Risco de diminuição das concentrações plasmáticas e redução dos efeitos clínicos de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos.

### 3.4 Advertências e precauções especiais de uso

#### *Infeções oportunistas*

Os pacientes que recebem Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets podem continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção pelo HIV. Portanto, os pacientes devem permanecer sob estreita observação clínica por parte de médicos experientes no tratamento da infecção pelo HIV.

#### *Deficiência hepática*

O atazanavir é principalmente metabolizado hepaticamente e foram observadas concentrações aumentadas de plasma em pacientes com deficiência hepática (ver seções 4.2 e 4.3). A segurança e eficácia do Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets não foi estabelecida em pacientes com distúrbios hepáticos subjacentes significativos. Pacientes com hepatite crônica B ou C e tratados com terapia antiretroviral combinada correm um risco maior de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapia antiviral concomitante para hepatite B ou C, favor consultar também o Resumo das Características do Produto relevante para estes medicamentos (ver seção 4.8).

Pacientes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crônica ativa, têm uma frequência aumentada de anormalidades da função hepática durante a terapia anti-retroviral combinada e devem ser monitorados de acordo com a prática padrão. Se houver evidência de agravamento da doença hepática em tais pacientes, a interrupção ou interrupção do tratamento deve ser considerada.

Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos não devem ser dados a pacientes com doença hepática descompensada (ver seção 4.2). Pacientes com hepatite crônica B ou C e tratados com terapia antiretroviral combinada correm um risco maior de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapia antiviral concomitante para hepatite B ou C, favor consultar as informações relevantes do produto para esses medicamentos. Pacientes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crônica ativa, têm uma frequência aumentada de anormalidades da função hepática durante a terapia anti-retroviral combinada e devem ser monitorados de acordo com a prática padrão. Se houver evidência de agravamento da

doença hepática em tais pacientes, a interrupção ou interrupção do tratamento deve ser considerada.

#### *Deficiência renal*

Nenhum ajuste de dosagem é necessário em pacientes com insuficiência renal. Mas, atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos não são recomendados em pacientes submetidos à hemodiálise (ver seções 4.2 e 5.2).

#### *Prolongamento do intervalo PR*

Foram observados em estudos clínicos prolongamentos assintomáticos de doses relacionadas com o intervalo PR com atazanavir. Deve-se ter cuidado com os produtos medicinais conhecidos por induzirem prolongamentos de RP. Em pacientes com problemas de condução pré-existent (bloqueio atrioventricular de segundo grau ou superior ou bloqueio de ramo complexo), Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets devem ser usados com cautela e somente se os benefícios excederem o risco (ver seção 5.1).

Deve-se ter especial cuidado ao prescrever Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos em associação com medicamentos que têm o potencial de aumentar o intervalo QT e/ou em pacientes com fatores de risco pré-existent (bradicardia, QT congênito longo, desequilíbrios eletrolíticos (ver seções 4.8 e 5.3).

#### *Pacientes hemofílicos*

Houve relatos de aumento de sangramento, incluindo hematomas espontâneos de pele e hemartroses, em pacientes hemofílicos tipo A e B tratados com inibidores de protease. Em alguns pacientes foi dado o fator VIII adicional. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores de protease foi continuado ou reintroduzido se o tratamento tivesse sido interrompido. Foi sugerida uma relação causal, embora o mecanismo de ação não tenha sido elucidado. Os pacientes hemofílicos devem, portanto, ser conscientizados da possibilidade de aumento do sangramento.

#### *Hiperlipidemia*

A terapia anti-retroviral combinada, incluindo os regimes baseados em Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir, está associada à dislipidemia. Deve-se considerar a medição de lipídios de soro de jejum e glicose no sangue. Os distúrbios lipídicos devem ser tratados como clinicamente apropriados (ver seção 4.8).

Em estudos clínicos, o atazanavir (com ou sem ritonavir) demonstrou induzir a dislipidemia em menor grau do que os comparadores. O impacto clínico de tais descobertas não foi demonstrado na ausência de estudos específicos sobre o risco cardiovascular.

#### *Hiperglicemia*

Novos diabetes mellitus de início, hiperglicemia ou exacerbação do diabetes mellitus existente foram relatados em pacientes que recebem inibidores de protease. Em alguns desses casos, a hiperglicemia era grave e também associada à cetoacidose. Muitos pacientes tinham condições médicas confusas. Uma relação causal entre atazanavir com ritonavir e estes eventos não foi estabelecida.

#### *Hiperbilirrubinemia*

Elevações reversíveis em bilirrubinas indiretas (não conjugadas) relacionadas à inibição da UDP-glucuronosil transferase (UGT) ocorreram em pacientes que receberam atazanavir (ver seção 4.8). As elevações de transaminase hepática que ocorrem com bilirrubina elevada em pacientes que recebem atazanavir devem ser avaliadas para etiologias alternativas. A terapia antiretroviral alternativa ao Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets pode ser considerada se a icterícia ou icterícia escleral for inaceitável para um paciente. A redução da dose de atazanavir não é recomendada porque pode resultar em uma perda do efeito terapêutico e no desenvolvimento de resistência.

#### *Cholelithiasis*

Foi relatada uma colelitíase em pacientes que receberam atazanavir (ver seção 4.8). Alguns pacientes necessitavam de hospitalização para um gerenciamento adicional e alguns tiveram complicações. Se sinais ou sintomas de colelitíase ocorrerem, a interrupção temporária ou interrupção do tratamento pode ser considerada.

#### *Doença renal crônica*

A doença renal crônica em pacientes infectados com HIV tratados com atazanavir, com ou sem ritonavir, foi relatada durante a vigilância pós-comercialização. Um grande estudo observacional prospectivo mostrou um

associação entre uma maior incidência de doença renal crônica e a exposição cumulativa ao Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir contendo regime em pacientes infectados com HIV com um eGFR inicialmente normal. Esta associação foi observada independentemente da exposição ao tenofovir disoproxil. O monitoramento regular da função renal dos pacientes deve ser mantido durante toda a duração do tratamento (ver seção 4.8).

#### *Nefrolitíase*

Foi relatada nefrolitíase em pacientes que receberam atazanavir (ver seção 4.8). Alguns pacientes necessitavam de hospitalização para um gerenciamento adicional e alguns tiveram complicações. Em alguns casos, a nefrolitíase tem sido associada à insuficiência renal aguda ou insuficiência renal. Se sinais ou sintomas de nefrolitíase ocorrerem, a interrupção temporária ou interrupção do tratamento pode ser considerada.

#### *Síndrome de reativação imune*

Em pacientes infectados pelo HIV com grave deficiência imunológica no momento da instituição da terapia anti-retroviral combinada (CART), pode surgir uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar sérias condições clínicas, ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, tais reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses de início do CART. Exemplos relevantes são a retinite do citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma inflamatório deve ser avaliado e o tratamento instituído quando necessário.

#### *Osteonecrose*

Foram relatados casos de osteonecrose, particularmente em pacientes com doença HIV avançada e/ou exposição de longo prazo à terapia anti-retroviral combinada. A etiologia é considerada multifatorial (incluindo uso de corticosteróides, consumo de álcool, imunossupressão severa, índice de massa corporal mais alto), os pacientes devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico se sentirem dores e dores nas articulações, rigidez articular ou dificuldade de movimento.

#### *Rash e síndromes associadas*

As erupções cutâneas maculopapulares que ocorrem nas primeiras 3 semanas após o início da terapia com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos são geralmente moderadas.

A síndrome de Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, erupções cutâneas tóxicas e erupções cutâneas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) foram relatados em pacientes que receberam Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e monitorados de perto quanto a reações na pele. Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos devem ser descontinuados se se desenvolverem erupções cutâneas graves.

O diagnóstico precoce e a interrupção imediata de qualquer medicamento suspeito são importantes no gerenciamento de tais eventos. Se o paciente desenvolveu SJS ou VESTIDOS associados ao uso de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos, Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos devem ser descontinuados permanentemente.

#### *pH gástrico*

A biodisponibilidade do atazanavir é dependente do pH, e a absorção é reduzida em situações onde o pH gástrico é aumentado, independentemente da causa. Portanto, a co-administração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos e medicamentos para controlar a acidez gástrica requer cautela e pode ser melhor evitada (ver seção 4.5.)

#### *Contracepção*

A co-administração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets com outros contraceptivos hormonais ou contraceptivos orais contendo progestogênios diferentes de norgestogênios ou norethindrone não foi estudada e, portanto, deve ser evitada (ver seção 4.5).

Quando Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos é co-administrado com contraceptivos contendo estradiol, barreira ou outros métodos não hormonais de contracepção devem ser considerados como Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets é susceptível de reduzir o efeito contraceptivo e alterar o perfil

de sangramento uterino.

#### *Ritonavir dosado como um potenciador farmacocinético*

Co-administração de atazanavir com ritonavir em doses superiores a 100 mg uma vez por dia não foi clinicamente avaliada. O uso de doses mais altas de ritonavir pode alterar o perfil de segurança do atazanavir (cardíaco

efeitos, hiperbilirrubinemia) e, portanto, não é recomendado. Em situações onde o ajuste da dose de atazanavir ou ritonavir é considerado clinicamente necessário, devem ser usadas formulações alternativas.

#### *Excipientes*

Atazanavir (as sulphate)/Ritonavir Comprimidos contain lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

É importante considerar a contribuição de excipientes de todos os medicamentos que o paciente está tomando.

### **3.5 Interação com outros produtos medicinais e outras formas de interação**

Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos contém atazanavir e ritonavir, ambos inibidores de isoformas de citocromo P450 (CYP). Quando se administra Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos, o perfil de interação metabólica da droga ritonavir pode predominar porque ritonavir é um inibidor de CYP3A4 mais potente que o atazanavir.

Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos é metabolizado no fígado através do CYP3A4. Ele inibe o CYP3A4. Portanto, Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos está contra-indicado com medicamentos que são substratos do CYP3A4 e têm um índice terapêutico estreito: quetiapina, lurasidona, alfuzosina, astemizol, terfenadina, cisapride, pimozide, quinidina, bepridil, triazolam, midazolam administrado oralmente e alcalóides do ergot, particularmente ergotamina e dihidroergotamina (ver seção 4.3).

A co-administração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com produtos que contêm grazoprevir, incluindo a combinação de dose fixa de elbasvir/grazoprevir é contra-indicada devido ao aumento das concentrações de grazoprevir e plasma de elbasvir e ao potencial para o aumento do risco de elevações de ALT associadas ao aumento das concentrações de grazoprevir (ver seção 4.3). A co-administração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com combinação de dose fixa de glecaprevir/pibrentasvir está contra-indicada devido ao aumento potencial do risco de elevações de ALT devido a um aumento significativo das concentrações plasmáticas de glecaprevir e pibrentasvir (ver seção 4.3)

A co-administração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets e medicamentos principalmente metabolizados pelo CYP3A pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas do outro medicamento, o que pode aumentar ou prolongar seus efeitos terapêuticos e adversos. Para medicamentos selecionados (por exemplo, alprazolam) os efeitos inibidores do Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos sobre o CYP3A4 podem diminuir com o tempo.

Ritonavir também tem uma alta afinidade com a glicoproteína P e pode inibir este transportador. O efeito inibitório do ritonavir (com ou sem outros inibidores de protease) sobre a atividade do P-gp pode diminuir com o tempo (por exemplo, digoxina e fexofenadina-e tabela "Efeitos do ritonavir sobre os medicamentos não antirretrovirais" abaixo). Ritonavir pode induzir a glucuronidação e oxidação por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, aumentando assim a biotransformação de alguns produtos medicinais metabolizados por essas vias, e pode resultar na diminuição da exposição sistêmica a tais produtos medicinais, o que poderia falhar ou encurtar seu efeito terapêutico.



Os níveis séricos de ritonavir podem ser reduzidos pelo uso concomitante de preparações herbais contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*). Isto é devido à indução de enzimas metabolizadoras de produtos medicinais pela erva de São João. Os preparados herbais contendo erva de São João não devem ser usados em combinação com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos. Se um paciente já está tomando erva de São João, a erva de São João deve ser parada e, se possível, verificar os níveis virais. Os níveis de Ritonavir podem aumentar ao parar a erva de São João. A dose de ritonavir pode precisar de ajustes. O efeito indutor pode persistir por pelo menos 2 semanas após a interrupção do tratamento com a erva de São João (ver seção 4.3).

O atazanavir inibe a UGT e pode reduzir a liberação de substâncias ativas que dependem da glucuronidação.

#### *Outras interações*

As interações entre atazanavir /ritonavir e os medicamentos co-administrados estão listadas na tabela abaixo (aumento é indicado como "↑", diminuição como "↓", nenhuma mudança como "↔").

Produtos medicinais por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas à co-administração
<b>AGENTES ANTI-HCV</b>		
Boceprevir	boceprevir AUC ↔ Cmax ↔ Cmin ↔  atazanavir AUC ↓ Cmax ↓ Cmin ↓  ritonavir AUC ↓ Cmax ↓ ritonavir Cmin ↓ 45%	A co-administração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir com boceprevir resultou em menor exposição ao atazanavir que pode estar associado a menor eficácia e perda do controle do HIV. Esta co-administração pode ser considerada caso a caso, se considerada necessária, em pacientes com cargas virais reprimidas do HIV e com cepa viral do HIV sem qualquer suspeita de resistência ao regime do HIV. O aumento do monitoramento clínico e laboratorial para a supressão do HIV é garantido.
Grazoprevir	Atazanavir AUC ↑  Cmax ↑ Cmin ↑ Grazoprevir AUC: ↑ Cmax ↑ Cmin ↑  As concentrações de Grazoprevir foram grandemente aumentadas quando administradas em conjunto com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir.	A co-administração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos e elbasvir/grazoprevir está contra-indicada devido a um aumento significativo nas concentrações de plasma de grazoprevir e um aumento potencial associado no risco de elevações de ALT.
Elbasvir	Atazanavir AUC ↑ Cmax ↑ Cmin ↑ Elbasvir AUC ↑ Cmax ↑ Cmin ↑	

	As concentrações de Elbasvir foram aumentadas quando co-administradas com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir.	
Sofás e sofás-cama /voxilaprevir	<p>Sofosbuvir</p> <p>AUC ↑</p> <p>C<sub>max</sub> ↑</p> <p>Velpatasvir</p> <p>AUC ↑</p> <p>C<sub>max</sub> ↑</p> <p>AUC ↑</p> <p>C<sub>max</sub> ↑</p> <p>Efeito sobre o atazanavir e A exposição ritonavir não foi estudada.</p> <p>Esperado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Atazanavir</li> <li>— Ritonavir</li> </ul> <p>O mecanismo de interação entre Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir é a inibição do OATP1B, Pgp, e CYP3A.</p>	A co-administração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets com produtos contendo voxilaprevir deve aumentar a concentração de voxilaprevir. Coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets com voxilaprevir-contido em regimes não são recomendados.
Glecaprevir Pibrentasvir	<p>Glecaprevir</p> <p>AUC ↑</p> <p>C<sub>max</sub> ↑</p> <p>C<sub>min</sub> ↑</p> <p>Pibrentasvir</p> <p>AUC ↑</p> <p>C<sub>min</sub> ↑</p>	A co-administração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets com glecaprevir/pibrentasvir é contraindicado devido ao aumento potencial do risco de elevações ALT devido a um aumento significativo nas concentrações de glecaprevir e pibrentasvir no plasma.
Simeprevir	<p>Simeprevir</p> <p>AUC ↑</p> <p>C<sub>max</sub> ↑</p> <p>Ritonavir aumenta o plasma concentrações de simeprevir como resultado da inibição do CYP3A4.</p>	Não é recomendado o coadministro Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com simeprevir.
<b>ANTIRETROVIRAIS</b>		
<i>Inibidores de protease:</i> A coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets e outros inibidores de protease não foi estudada, mas espera-se que aumente a exposição a outros inibidores de protease. Portanto, tal coadministração não é recomendada.		
Indinavir	A Indinavir está associada à hiperbilirrubinemia indireta não conjugada devido à inibição da UGT.	A coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets e indinavir não é recomendada (ver seção 4.4).
Amprénavir Darunavir	<p>Amprénavir AUC ↑</p> <p>Amprénavir C<sub>min</sub> ↑</p> <p>Darunavir AUC ↑</p>	O Ritonavir aumenta os níveis séricos de amprénavir como resultado da inibição do CYP3A4. Os ensaios clínicos confirmaram a segurança e eficácia de 600 mg de amprénavir duas vezes ao dia com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia. Para maiores informações, os médicos devem consultar o Resumo

		<p>das Características do Produto para amprenavir o Ritonavir aumenta os níveis séricos de darunavir como resultado da inibição do CYP3A. Darunavir deve ser dado com ritonavir para garantir seu efeito terapêutico. Doses de Ritonavir superiores a 100 mg duas vezes ao dia não foram estudadas com darunavir. Para mais informações, consulte o Resumo das Características do Produto para darunavir</p>
Fosamprenavir	<p>Amprenavir AUC ↑ Amprenavir C<sub>min</sub> ↑</p>	<p>O Ritonavir aumenta os níveis séricos de amprenavir (de fosamprenavir) como resultado da inibição do CYP3A4. O fosamprenavir deve ser dado com ritonavir para garantir seu efeito terapêutico. Os ensaios clínicos confirmaram a segurança e eficácia de 700 mg de amprenavir duas vezes ao dia com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia. Doses de Ritonavir superiores a 100 mg duas vezes ao dia não foram estudadas com fosamprenavir. Para maiores informações, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Produto para amprenavir fosamprenavir.</p>
Nelfinavir	<p>Nelfinavir AUC ↑</p> <p>Ritonavir C<sub>min</sub> ↔ AUC ↔</p>	<p>O Ritonavir aumenta os níveis séricos de nelfinavir como resultado da inibição do CYP3A4. Não foram estabelecidas doses adequadas para esta combinação, com respeito à eficácia e segurança. O benefício mínimo de ritonavir - melhoria farmacocinética mediada por ritonavir é alcançado com doses superiores a 100 mg duas vezes ao dia</p>
Saquinavir	<p>Saquinavir AUC ↑ C<sub>min</sub> ↑</p> <p>Ritonavir C<sub>min</sub> ↔ AUC ↔</p>	<p>O Ritonavir aumenta os níveis séricos de saquinavir como resultado da inibição do CYP3A4. Saquinavir só deve ser dada em combinação com ritonavir.</p> <p>Ritonavir 100 mg duas vezes ao dia com saquinavir 1000 mg duas vezes ao dia proporciona exposição sistêmica a saquinavir durante 24 horas semelhante ou superior àquelas alcançadas com saquinavir 1200 mg três vezes ao dia sem ritonavir.</p> <p>Em um estudo clínico que investiga a interação de 600 mg de rifampicina uma vez por dia e saquinavir 1000 mg com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia em voluntários saudáveis, Foi observada uma grave toxicidade hepatocelular com elevações de transaminase até &gt; 20 vezes o limite</p>

		superior do normal após 1 a 5 dias de coadministração. Devido ao risco de hepatotoxicidade grave, saquinavir/ritonavir não deve ser administrado junto com a rifampicina. Para maiores informações, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Produto para saquinavir.
Tipranavir	Tipranavir AUC ↑ C <sub>min</sub> ↑ Ritonavir AUC ↓ C <sub>min</sub> Não determinado	Ritonavir aumenta o soro níveis de tipranavir como resultado da inibição do CYP3A. Tipranavir deve ser dada com ritonavir em dose baixa para garantir seu efeito terapêutico. Doses de ritonavir menores do que 200 mg duas vezes ao dia não devem ser usados com o tipranavir, pois podem alterar a eficácia da combinação. Para obter mais informações, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Medicamento para tipranavir.
<i>Inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa (NRTIs)</i>		
Lamivudina + zidovudina	Não foi observado nenhum efeito significativo nas concentrações de lamivudina e zidovudina.	Com base nesses dados e como não se espera que o ritonavir tenha um impacto significativo na farmacocinética dos NRTIs, não se espera que a coadministração desses medicamentos e Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos altere significativamente a exposição dos medicamentos coadministrados.
Abacavir	Não se espera que a coadministração de abacavir e Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos altere significativamente a exposição do abacavir.	
Didanosina (comprimidos tamponados)	Atazanavir, administração simultânea com ddI+d4T (em jejum) Atazanavir AUC ↓ C <sub>max</sub> ↓ C <sub>min</sub> ↓	A didanosina deve ser tomada em jejum 2 horas após a ingestão de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com alimentos. Não se espera que a coadministração de estavudina com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos altere significativamente a exposição da estavudina.
	Atazanavir, dosado 1 hora após ddI+d4T (em jejum) Atazanavir AUC ↔ C <sub>max</sub> ↑ C <sub>min</sub> ↔  As concentrações de atazanavir diminuíram muito quando coadministradas com didanosina (comprimidos tamponados) e estavudina. O mecanismo de interação é uma solubilidade reduzida do atazanavir com o aumento do pH relacionado à presença do agente antiácido nos comprimidos tamponados de	

	<p>didanosina. Não foi observado nenhum efeito significativo nas concentrações de didanosina e estavudina.</p>	
Didanosina (cápsulas com revestimento entérico)	<p>Didanosina (com alimentos) AUC ↓ C<sub>max</sub> ↓ C<sub>min</sub> ↑</p> <p>Não foi observado efeito significativo nas concentrações de atazanavir quando administrado com didanosina com revestimento entérico, mas a administração com alimentos diminuiu as concentrações de didanosina.</p>	
<p>Tenofovir disoproxil fumarato</p> <p>300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil são equivalentes a 245 mg de tenofovir disoproxil.</p> <p>Estudos realizados em pacientes infectados pelo HIV</p>	<p>Atazanavir AUC ↓* C<sub>max</sub> ↓* C<sub>min</sub> ↓*</p> <p>*Em uma análise combinada de vários estudos clínicos, o Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir 300/100 mg coadministrado com tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (n=39) foi comparado ao Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir 300/100 mg (n=33).</p> <p>A eficácia de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos em combinação com tenofovir disoproxil fumarato em pacientes com experiência de tratamento foi demonstrada no estudo clínico 045 e em pacientes virgens de tratamento no estudo clínico 138 (ver seções 4.8 e 5.1). O mecanismo de interação entre o atazanavir e o tenofovir disoproxil fumarato é desconhecido.</p> <p>AUC do fumarato de tenofovir disoproxil ↑ C<sub>max</sub> ↑ C<sub>min</sub> ↑</p>	<p>Quando o tenofovir disoproxil fumarato for coadministrado com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos, recomenda-se o tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (tudo em dose única com alimentos).</p> <p>Os pacientes devem ser monitorados de perto quanto a reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil fumarato, incluindo distúrbios renais.</p>
<i>Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs)</i>		
Efavirenz	<p>Atazanavir AUC ↔ C<sub>max</sub> ↑ C<sub>min</sub> ↓</p>	<p>A coadministração de efavirenz e Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos não é recomendada. Se for necessária a coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir com um NNRTI, use outras formulações para permitir um aumento na dose de atazanavir e ritonavir para 400 mg e 200 mg, respectivamente, em combinação com o efavirenz poderia ser considerado, com monitoramento clínico rigoroso.</p>

Nevirapine  Estudo realizado em pacientes infectados pelo HIV	<p>Nevirapine AUC ↑ C<sub>max</sub> ↑ C<sub>min</sub> ↑</p> <p>Atazanavir AUC ↓* C<sub>max</sub> ↔* C<sub>min</sub> ↓*</p> <p>* Quando comparado a 300 mg e ritonavir 100 mg sem nevirapina. Essa diminuição na C<sub>min</sub> do atazanavir pode afetar negativamente a eficácia do atazanavir. O mecanismo de interação da nevirapina/atazanavir é a indução do CYP3A4.</p>	A coadministração de nevirapina e Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos não é recomendada
<i>Inibidores da integrase</i>		
Raltegravir	<p>Raltegravir AUC ↑ C<sub>max</sub> ↑ C<sub>12hr</sub> ↑ O mecanismo é a inibição da UGT1A1.</p>	Não é necessário ajuste de dose para o raltegravir.
<b>ANESTÉSICOS E RELAXANTES MUSCULARES</b>		
Ketamine	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação.	Pode ser necessário um ajuste de dose. Monitoramento clínico feito.
<b>ANTIBACTÉRIOS</b>		
Azitromicina	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação.	Nenhum ajuste prévio de dose é recomendado. Entretanto, recomenda-se cautela, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT. Recomenda-se o monitoramento do ECG.
Bedaquilina	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação.	Recomenda-se cautela, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT. Recomenda-se o monitoramento mais frequente do ECG e das transaminases. Deve-se evitar a coadministração por mais de 14 dias consecutivos.
Claritromicina	<p>Claritromicina AUC ↑ C<sub>max</sub> ↑ C<sub>min</sub> ↑</p> <p>14-OH clarithromycin AUC ↓ C<sub>max</sub> ↓ C<sub>min</sub> ↓</p> <p>Atazanavir AUC ↑ C<sub>max</sub> ↔ C<sub>min</sub> ↑</p>	<p>Doses de claritromicina maiores que 1 g por dia não devem ser coadministradas com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos.</p> <p>Para pacientes com comprometimento renal, deve-se considerar uma redução da dose de claritromicina; para pacientes com depuração de creatinina de 30 a 60 ml/min, a dose deve ser reduzida em 50%; para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30</p>

	A redução da dose de claritromicina pode resultar em concentrações subterapêuticas de 14-OH claritromicina. O mecanismo da interação claritromicina/atazanavir é a inibição da CYP3A4.	ml/min, a dose deve ser reduzida em 75%.
Eritromicina	O ritonavir inibe o CYP3A4 e, como resultado, espera-se que aumente as concentrações plasmáticas da eritromicina.	Recomenda-se o monitoramento cuidadoso dos efeitos terapêuticos e adversos quando a eritromicina for usada concomitantemente com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos.
Ácido fusídico	A coadministração de ritonavir provavelmente resultará em aumento das concentrações plasmáticas de ácido fusídico e ritonavir.	A coadministração de ácido fusídico e Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos é contraindicada
<b>ANTIFUNGALAS</b>		
Cetoconazol	A coadministração pode aumentar a exposição ao cetoconazol.	A dose diária de cetoconazol não deve exceder 200 mg. Além disso, recomenda-se cautela e monitoramento rigoroso, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT.
Itraconazol	A coadministração pode aumentar a exposição ao itraconazol.	A dose diária de itraconazol não deve exceder 200 mg. Além disso, recomenda-se cautela e monitoramento rigoroso, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de QT prolongamento.
Voriconazol  Indivíduos com pelo menos um alelo CYP2C19 funcional	AUC do voriconazol ↓ C <sub>max</sub> ↓ C <sub>min</sub> ↓  Atazanavir AUC ↓ C <sub>max</sub> ↓ C <sub>min</sub> ↓  Ritonavir AUC ↓ C <sub>max</sub> ↓ C <sub>min</sub> ↓  Na maioria dos pacientes com pelo menos um alelo CYP2C19 funcional, espera-se uma redução na exposição ao voriconazol e ao atazanavir.	A coadministração de voriconazol não é recomendada, a menos que uma avaliação do benefício/risco para o paciente justifique o uso de voriconazol. O efeito do Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir na exposição ao voriconazol depende do status do metabolizador CYP2C19 - a exposição aumenta nos metabolizadores extensivos e diminui nos metabolizadores ruins. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a reações adversas associadas ao voriconazol e perda de eficácia do voriconazol. Além disso, recomenda-se cautela e monitoramento rigoroso, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT.
Voriconazol  Indivíduos sem um alelo CYP2C19 funcional.	Voriconazole AUC ↑ C <sub>max</sub> ↑ C <sub>min</sub> ↑ Atazanavir AUC ↓ C <sub>max</sub> ↓ C <sub>min</sub> ↓	

	<p>Ritonavir</p> <p>AUC ↓ C<sub>max</sub> ↓ C<sub>min</sub> ↓</p> <p>Em um pequeno número de pacientes sem um alelo CYP2C19 funcional, espera-se um aumento significativo da exposição ao voriconazol.</p>	
Fluconazole	Não se espera nenhuma interação farmacocinética.	Recomenda-se cautela, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT. Recomenda-se o monitoramento do ECG.
<b>ANTIMALÁRICOS</b>		
Cloroquina	A coadministração pode aumentar a exposição à cloroquina em um grau moderado.	Recomenda-se cautela, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT. Recomenda-se o monitoramento do ECG.
Artemisinina	A coadministração pode aumentar exposição a medicamentos.	Pode ser necessário um ajuste de dose necessário. Monitore o efeito clínico.
Hidroxicloroquina	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação em um grau moderado.	Recomenda-se cautela, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT. O monitoramento de ECG é recomendado
Lumefantrina	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação.	Recomenda-se cautela, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT. Recomenda-se o monitoramento do ECG.
Mefloquina	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação.	Recomenda-se cautela e monitoramento rigoroso, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT.
Primaquina	Não se espera nenhuma interação farmacocinética.	Recomenda-se cautela e monitoramento rigoroso, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT.
Proguanil	A coadministração diminuiu a exposição ao proguanil.	A coadministração de atovaquone/proguanil deve ser evitada sempre que possível. Se for considerado clinicamente necessário, considere tomar atovaquona/ proguanil com uma refeição rica em gordura para aumentar sua biodisponibilidade e sua eficácia aumentar a dosagem, se necessário.
Quinina	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação.	Recomenda-se cautela, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT. O monitoramento de ECG é recomendado
<b>TRATAMENTOS ANTIMICOBACTERIAIS/TB</b>		



Delamanida	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação.	O aumento da exposição aos metabólitos da delamanida foi associado ao prolongamento do intervalo QTc. Se a coadministração de delamanid com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos for considerada necessária, recomenda-se o monitoramento muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com delamanid.
Levofloxacina	No pharmacokinetic interaction is expected.	Recomenda-se cautela, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT. Recomenda-se o monitoramento do ECG.
Moxifloxacina	A coadministração pode diminuir a exposição ao moxifloxacino.	Monitore o efeito clínico e aumente a dose, se necessário. Além disso, recomenda-se cautela, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT. O monitoramento de ECG é recomendado
Rifabutina	<p>Rifabutina AUC ↑ ** C<sub>max</sub> ↑ ** C<sub>min</sub> ↑ **</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑ ** C<sub>max</sub> ↑ ** C<sub>min</sub> ↑ **</p> <p>** Quando comparado à rifabutina 150 mg uma vez ao dia isoladamente. Rifabutina total e 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑119% (↑78% ↑169%). Em estudos anteriores, a farmacocinética do atazanavir não foi alterada pela rifabutina.</p>	<p>Quando administrado com comprimidos de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir, A dose recomendada de rifabutina é de 150 mg 3 vezes por semana em dias determinados (por exemplo, segunda, quarta e sexta-feira).</p> <p>Aumento do monitoramento de as reações adversas associadas à rifabutina, incluindo neutropenia e uveíte, é garantida devido a um aumento esperado na exposição à rifabutina.</p> <p>Recomenda-se uma redução adicional da dosagem de rifabutina para 150 mg duas vezes por semana em dias definidos para pacientes nos quais a dose de 150 mg três vezes por semana não é tolerada. Deve-se ter em mente que a dosagem de 150 mg duas vezes por semana pode não proporcionar uma exposição ideal à rifabutina, o que leva ao risco de resistência à rifamicina e ao fracasso do tratamento. Não é necessário ajuste de dose para [nome comercial do HA749].</p>

Rifampicina	A rifampicina é um forte indutor de CYP3A4 e demonstrou causar uma redução de 72% na AUC do atazanavir, o que pode resultar em falha virológica e desenvolvimento de resistência. Durante as tentativas de superar a diminuição da exposição aumentando a dose de Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir ou outros inibidores de protease com ritonavir, foi observada uma alta frequência de reações hepáticas.	A combinação de rifampicina e Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos é contraindicada.
Rifapentina	Prevê-se que a magnitude da indução do CYP3A4 mediada pela rifapentina seja menor do que a da rifampicina, mas maior do que a da rifabutina	A combinação de rifapentina e Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos é contraindicada de acordo com as diretrizes da OMS. Pode diminuir significativamente as concentrações de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir, o que pode reduzir o efeito terapêutico. Considere o uso de rifabutina.
<b>AGENTES REDUTORES DE ACIDO</b>		
<i>Antagonistas dos receptores H2</i>		
<b>Sem Tenofovir</b>		
Em pacientes infectados pelo HIV com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir na dose recomendada de 300/100 mg uma vez ao dia		Para pacientes que não estão tomando tenofovir, se Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos 300 mg/ritonavir 100 mg e antagonistas do receptor H2 são coadministrados, uma dose equivalente a 20 mg de famotidina duas vezes ao dia não deve ser excedida.
Famotidina	Atazanavir AUC ↓ C <sub>max</sub> ↓ C <sub>min</sub> ↔	
<b>Com fumarato de tenofovir disoproxil 300 mg uma vez ao dia (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil)</b>		
Em pacientes infectados pelo HIV com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir na dose recomendada de 300/100 mg uma vez ao dia		Para pacientes que estão tomando tenofovir disoproxil fumarato, se Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com tenofovir disoproxil fumarato e um receptor H2
Famotidina	Atazanavir AUC ↓* C <sub>max</sub> ↓* C <sub>min</sub> ↓*	
Em pacientes infectados pelo HIV com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir em uma dose aumentada de 400/100 mg uma vez ao dia		antagonista são coadministrados, recomenda-se um aumento da dose de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos para 400 mg com 100 mg de ritonavir. Não deve ser excedida uma dose equivalente a 40 mg de famotidina duas vezes ao dia.
Famotidina 20 mg duas vezes ao dia	Atazanavir AUC ↑* C <sub>max</sub> ↑* C <sub>min</sub> ↑*	
Famotidina 40 mg duas vezes ao dia	Atazanavir AUC ↔* C <sub>max</sub> ↔* C <sub>min</sub> ↔*	

	<p>* Quando comparado ao atazanavir 300 mg uma vez ao dia com ritonavir 100 mg uma vez ao dia e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, todos em dose única com alimentos. Quando comparado ao atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg sem tenofovir disoproxil fumarato, espera-se que as concentrações de atazanavir sejam reduzidas adicionalmente em cerca de 20%.</p> <p>O mecanismo de interação é a diminuição da solubilidade do atazanavir à medida que o pH intragástrico aumenta com os bloqueadores H2.</p>	
<b>Inibidores da bomba de prótons</b>		
Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol	<p>Atazanavir</p> <p>AUC ↓</p> <p>C<sub>max</sub> ↓</p> <p>C<sub>min</sub> ↓</p>	<p>A coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com inibidores da bomba de prótons é contraindicada de acordo com as diretrizes da OMS. Se a coadministração for considerada inevitável, recomenda-se um monitoramento clínico rigoroso e doses de inibidores da bomba de prótons comparáveis ao omeprazol 20 mg não devem ser excedidas e devem ser tomadas aproximadamente 12 horas antes da administração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir.</p>
<b>Antiácidos</b>		
Antiácidos e medicamentos contendo tampões	<p>A redução das concentrações plasmáticas do atazanavir pode ser consequência do aumento do pH gástrico dos antiácidos, incluindo os medicamentos tamponados, são administrados com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos.</p>	<p>Os comprimidos de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir devem ser administrados 2 horas antes ou 1 hora depois de antiácidos ou medicamentos tamponados.</p>
<b>ANTAGONISTA DO ALFA 1-ADRENORECEPTOR</b>		
Alfuzosina	<p>Potencial para aumento das concentrações de alfuzosina, o que pode resultar em hipotensão. O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 por ritonavir e/ou atazanavir.</p>	<p>A coadministração de alfuzosina com comprimidos de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir é contraindicada</p>
<b>AMPHETAMINAS</b>		
Anfetamina	<p>É provável que o ritonavir iniba a CYP2D6 e, como resultado, espera-se que aumente as concentrações de amfetamina e seus derivados.</p>	<p>Recomenda-se o monitoramento cuidadoso dos efeitos terapêuticos e adversos quando esses medicamentos são administrados concomitantemente com [nome comercial do HA749]</p>

<b>ANTHELMINTICS</b>		
Albendazol	Não se espera nenhuma interação farmacocinética com um tratamento de curta duração, mas o efeito clínico do albendazol pode ser reduzido quando usado em um tratamento de longa duração.	
<b>ANTICOAGULANTS</b>		
Apixaban	Potencial para aumento das concentrações de apixaban, o que pode resultar em um risco maior de sangramento. O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 / e da P-gp pelo Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos. O ritonavir é um forte inibidor da CYP3A4 e da P-gp. O atazanavir é um inibidor da CYP3A4.	A coadministração de apixabana com Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir é contraindicada de acordo com as diretrizes da OMS.
Clopidogrel	O ritonavir reduz acentuadamente a exposição ao metabólito ativo do clopidogrel, diminuindo a atividade clínica.	A combinação de clopidogrel e Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir é contraindicada pelas diretrizes da OMC.
Dabigatрана	Potencial para aumento das concentrações de dabigatрана, o que pode resultar em um risco maior de sangramento. O mecanismo de interação é a inibição da P-gp. O ritonavir é um forte inibidor da P-gp.  A inibição potencial da P-gp pelo Atazanavir é desconhecida e não pode ser excluída.	A coadministração de dabigatрана com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos não é recomendada.
Edoxaban	Potencial para aumento das concentrações de edoxaban, o que pode resultar em um risco maior de sangramento. O mecanismo de interação é a inibição da P-gp pelo Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos. O ritonavir é um forte inibidor da P-gp. A inibição potencial da P-gp pelo Atazanavir é desconhecida e não pode ser excluída.	Tenha cuidado quando a edoxabana for usada com comprimidos de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir. Consulte as seções 4.2 e 4.5 do RCM de edoxabana para obter as recomendações de dosagem adequadas de edoxabana para coadministração com inibidores de P-gp.
Heparina		A coadministração de Heparina com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos não é recomendada (veja a seção 4.4 e consulte o RCM de Heparina).
Rivaroxaban	Rivaroxabana AUC ↑153% Rivaroxabana Cmax ↑55% A inibição da CYP3A e da P-gp pelo ritonavir leva ao aumento da concentração plasmática de e os efeitos farmacodinâmicos da rivaroxabana, o que pode levar a um aumento do risco de sangramento.	O uso de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com rivaroxaban é contraindicado pelas diretrizes da OMS.

Vorapaxar	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir.	A coadministração de vorapaxar com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos não é recomendada.
Varfarina	A coadministração com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos tem o potencial de aumentar ou diminuir as concentrações de varfarina.	Recomenda-se que a Razão Normalizada Internacional (INR) seja monitorada cuidadosamente durante o tratamento com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos, especialmente no início da terapia.
<b>ANTIDEPRESSANTS</b>		
Trazodone	Foi observado um aumento na incidência de reações adversas relacionadas à trazodona quando coadministrada com ritonavir.	Se a trazodona for coadministrada com [nome comercial do HA749], a combinação deve ser usada com cautela, iniciando a trazodona na dosagem mais baixa e monitorando a resposta clínica e a tolerabilidade.
Lítio	Não é esperada nenhuma interação farmacocinética.	Recomenda-se cautela e monitoramento rigoroso, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT
<b>ANTI-DIABÉTICOS</b>		
Glibenclamida (Glyburide)	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação.	Pode ser necessário um ajuste de dose. Monitoramento clínico efeito.
Gliclazida	A coadministração pode diminuir a exposição ao medicamento.	Monitore o efeito clínico e aumentar a dose, se necessário.
<b>ANTIEPILEPTICOS</b>		
Carbamazepina	Os comprimidos de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir podem aumentar os níveis plasmáticos de carbamazepina devido à inibição da CYP3A4. Devido ao efeito indutor da carbamazepina, não se pode descartar uma redução na exposição do Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos.	A carbamazepina deve ser usada com cautela em combinação com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos. Se necessário, monitore as concentrações séricas de carbamazepina e ajuste a dose de acordo. Deve-se fazer um monitoramento rigoroso da resposta virológica do paciente.
Clonazepam	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação.	Pode ser necessário um ajuste de dose. Monitoramento clínico efeito.
Fenitoína, fenobarbital, divalproex	O ritonavir pode diminuir os níveis plasmáticos de fenitoína e/ou fenobarbital devido à indução de CYP2C9 e CYP2C19. Devido ao efeito indutor da fenitoína/fenobarbital, não se pode descartar uma redução na exposição de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos	Fenobarbital e fenitoína devem ser usados com cautela em combinação com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos.  Quando Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos é coadministrado com fenitoína ou fenobarbital, um

		<p>Pode ser necessário o ajuste da dose de fenitoína ou fenobarbital.</p> <p>Deve-se monitorar de perto a resposta virológica do paciente.</p>
Lamotrigina	A coadministração de lamotrigina e Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir pode diminuir as concentrações plasmáticas de lamotrigina devido à indução de UGT1A4.	<p>A lamotrigina deve ser usada com cautela em combinação com de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos.</p> <p>Se necessário, monitore as concentrações de lamotrigina e ajuste a dose de acordo</p>
Valproato	A coadministração pode diminuir a exposição ao medicamento.	Monitore o efeito clínico e aumentar a dose, se necessário
<b>TRATAMENTOS ANTI-GOTA</b>		
Colchicina	A coadministração pode aumentar a exposição à colchicina. Consulte o rótulo do produto para obter recomendações de dose para o tratamento/profilaxia de crises de gota e para o tratamento da febre familiar do Mediterrâneo.	A coadministração é contraindicada em pacientes com comprometimento renal ou hepático.
<b>ANTI-HISTAMÍNICOS</b>		
Astemizol, terfenadina	É provável que a coadministração de ritonavir resulte em aumento das concentrações plasmáticas de astemizol e terfenadina.	A coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos e astemizol ou terfenadina é contraindicada.
Loratadina	O ritonavir inibe o CYP3A e, como resultado, espera-se que aumente as concentrações plasmáticas da loratadina.	Recomenda-se o monitoramento cuidadoso dos efeitos terapêuticos e adversos quando a loratidina é administrada concomitantemente com Comprimidos de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir.
Fexofenadina	O ritonavir pode modificar o efluxo da fexofenadina mediado pela glicoproteína-P quando administrado como agente antirretroviral ou como melhorador farmacocinético, resultando em concentrações aumentadas de fexofenadina.	O aumento dos níveis de fexofenadina pode diminuir com o tempo à medida que a indução se desenvolve,
<b>ANTINEOPLÁSICOS E IMUNOSSUPRESSORES</b>		
<i>Antineoplásticos</i>		
Abemaciclib	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A4 pelo ritonavir.	<p>Deve-se evitar a coadministração de abemaciclib e Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos. Se essa coadministração for considerada inevitável, consulte o RCM do abemaciclib para obter recomendações de ajuste de dosagem.</p> <p>Monitore as RAMs relacionadas ao abemaciclib.</p>

Afatinib	Afatinib AUC ↑ C <sub>max</sub> ↑	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) e à inibição aguda da P-gp pelo ritonavir. A extensão do aumento da AUC e da C <sub>max</sub> depende do momento de administração de ritonavir. Deve-se ter cautela ao administrar o afatinibe com Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir (consulte o RCM do afatinibe). Monitoramento de RAMs relacionadas ao afatinibe
Apalutamida	A apalutamida é um indutor moderado a forte do CYP3A4, o que pode levar a uma diminuição da exposição ao ritonavir e a uma possível perda da resposta virológica. Além disso, as concentrações séricas podem ser aumentadas quando coadministradas com ritonavir, resultando no potencial de eventos adversos graves, incluindo convulsão.	O uso concomitante de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com apalutamida não é recomendado.
Ceritinibe	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A e da P-gp pelo ritonavir. Deve-se ter cautela ao administrar ceritinibe com [HA749 nome comercial]	Consulte o RCM do ceritinibe para obter recomendações de ajuste de dosagem. Monitoramento de RAMs relacionadas ao ceritinibe
Dasatinibe, nilotinibe, vincristina, vinblastina	As concentrações séricas podem ser aumentadas quando coadministradas com ritonavir resultando no potencial de aumento da incidência de reações adversas.	
Encorafenibe	As concentrações séricas podem ser aumentadas quando coadministradas com ritonavir, o que pode aumentar o risco de toxicidade, incluindo o risco de eventos adversos graves, como prolongamento do intervalo QT.	A coadministração de encorafenibe e ritonavir deve ser evitada. Se o benefício for considerado maior do que o risco e o ritonavir tiver de ser usado, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto à segurança.
Ibrutinibe	As concentrações séricas de ibrutinibe podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, resultando em aumento do risco de toxicidade, incluindo o risco de síndrome de lise tumoral.	Deve-se evitar a coadministração de ibrutinibe e Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos. Se o benefício for considerado maior que o risco e o Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos tiver que ser usado, reduza a dose de ibrutinibe para 140 mg e monitore o paciente de perto quanto à toxicidade.

Irinotecan	O atazanavir inibe a UGT e pode interferir no metabolismo do irinotecano, resultando em aumento das toxicidades do irinotecano.	As diretrizes da OMS contraindicam o uso com irinotecano. Se Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos for coadministrado com irinotecano, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto a eventos adversos relacionados ao irinotecano.
Neratinib	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A4 pelo ritonavir.	O uso concomitante de neratinibe com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos é contraindicado devido a reações potenciais graves e/ou com risco de vida, incluindo hepatotoxicidade (ver seção 4.3).
Venetoclax	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, resultando em aumento do risco de síndrome de lise tumoral no início da dose e durante a fase de aceleração	Contraindicado no início da dose e na fase de aumento da dose. Paraos pacientes que concluíram esses procedimentos e estão em um ritmo diário estável se a dose de venetoclax for muito alta, reduza a dose de venetoclax em pelo menos 75% quando usado com inibidores fortes de CYP3A (consulte o RCM de venetoclax para obter instruções de dosagem).
<b>Imunossupressores</b>		
Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus Everolimus	As concentrações desses imunossupressores podem ser aumentadas quando coadministrados com Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir devido à inibição da CYP3A4.	Recomenda-se o monitoramento mais frequente da concentração terapêutica desses medicamentos até que os níveis plasmáticos tenham sido estabelecidos.
<b>AGENTES ANTIPARKINSONIANOS</b>		
Carbidopa	Foi relatado um aumento dos efeitos da levodopa, incluindo discinesia grave, com algumas proteases	Monitore a eficácia da levodopa/carbidopa.
Levodopa	Foi relatado um aumento dos efeitos da levodopa, incluindo discinesia grave, com algumas proteases	Monitore a eficácia da levodopa/carbidopa.
<b>ANTIPSICÓTICOS/NEUROLEPTICOS</b>		
Buspirona	O ritonavir inibe a CYP3A e, como resultado, espera-se que aumente as concentrações plasmáticas da buspirona.	Recomenda-se o monitoramento cuidadoso dos efeitos terapêuticos e adversos quando a buspirona for administrada concomitantemente com [nome comercial do HA749].
Clozapina, pimozida	É provável que o ritonavir resulte em aumento das concentrações plasmáticas de clozapina ou pimozida.	A coadministração de clozapina ou pimozida com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos é contraindicada devido ao aumento do risco de efeitos adversos graves.



Flufenazina	A coadministração pode aumentar a exposição à flufenazina.	Recomenda-se cautela, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT. O rótulo europeu do produto para a flufenazina contraindica o uso concomitante de outros medicamentos que também prolongam o intervalo QT.
Haloperidol, risperidona, tioridazina	O Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir pode potencialmente aumentar a exposição ao haloperidol, embora em uma extensão moderada, e também pode aumentar a exposição à risperidona e à tioridazina. Esses antipsicóticos podem prolongar o intervalo QT e o prolongamento aditivo do QT é possível com o atazanavir	O uso concomitante de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com haloperidol ou tioridazina é contraindicado e recomenda-se cautela se usado com risperidona.
Lurasidone	Espera-se que o Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos aumente os níveis plasmáticos da lurasidona devido à inibição da CYP3A4.	A coadministração de lurasidona com Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir é contraindicada, pois pode aumentar a toxicidade relacionada à lurasidona.
Quetiapina	Devido à inibição da CYP3A4 pelo Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos, espera-se que as concentrações de quetiapina aumentem.	A coadministração de quetiapina com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos é contraindicado, pois Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos pode aumentar o risco de podem aumentar a toxicidade relacionada à quetiapina. Aumento das concentrações plasmáticas de quetiapina aumento das concentrações plasmáticas de quetiapina
<b>AGENTES CARDIOVASCULARES</b>		
<i>Antianginal</i>		
Ranolazina	Devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, espera-se que as concentrações de ranolazina aumentem.	A administração concomitante de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com ranolazina é contraindicada (ver seção 4.3).
<i>Antiarrítmicos</i>		
Amiodarona, dronedarona, encainida, flecainida, lidocaína sistêmica, propafenona, quinidina	As concentrações desses antiarrítmicos podem ser aumentadas quando coadministrados com Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir devido à inibição da CYP3A. Muitos antiarrítmicos têm uma janela terapêutica estreita e o uso concomitante pode ser contraindicado se as concentrações e os possíveis efeitos adversos não puderem ser monitorados de perto.	É preciso muita cautela e recomenda-se o monitoramento da concentração terapêutica, quando disponível. O uso concomitante de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com amiodarona, flecainida e quinidina é contraindicado pelas diretrizes da OMS (consulte a seção 4.3).

Digoxina	Essa interação pode ser devida à modificação do efluxo de digoxina mediado pela glicoproteína P pelo ritonavir. O aumento dos níveis de digoxina observado em pacientes que recebem ritonavir pode diminuir com o tempo à medida que a indução se desenvolve.	Em pacientes que já estão tomando digoxina quando o Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir é introduzido, a dose de digoxina deve ser reduzida à metade da dose normal do paciente e o paciente precisa ser acompanhado mais de perto do que o normal por várias semanas após o início da coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir e digoxina. Em pacientes que já estão tomando Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos quando a digoxina é introduzida, a digoxina deve ser introduzida mais gradualmente do que o normal. Os níveis de digoxina devem ser monitorados mais intensamente do que o normal durante esse período, com ajustes de dose feitos, conforme necessário, com base em dados clínicos, eletrocardiográficos e resultados do nível de digoxina.
<i>Bloqueadores dos canais de cálcio</i>		
Bepridil	Os comprimidos de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir não devem ser usados em combinação com medicamentos que sejam substratos do CYP3A4 e tenham um índice terapêutico estreito.	A coadministração com bepridil é contraindicada (consulte a seção 4.3)
Diltiazem	<p>Diltiazem AUC ↑ C<sub>max</sub> ↑ C<sub>min</sub> ↑</p> <p>Desacetil-diltiazem AUC ↑ C<sub>max</sub> ↑ C<sub>min</sub> ↑</p> <p>Não foi observado nenhum efeito significativo nas concentrações de atazanavir. Houve um aumento no intervalo PR máximo em comparação com o atazanavir isolado.</p> <p>A coadministração de diltiazem e Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos não foi estudada. O mecanismo de interação do diltiazem/atazanavir é a inibição da CYP3A4.</p>	Recomenda-se uma redução inicial da dose de diltiazem em 50%, com titulação subsequente conforme necessário e monitoramento do ECG.

Verapamil	As concentrações séricas de verapamil podem ser aumentadas pelo Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir devido à inibição da CYP3A4.	Deve-se ter cautela quando o verapamil for coadministrado com [HA749 nome comercial].
<b>CORTICOSTEROIDES</b>		
Fluticasona Budesonida Triamcinolona	Os níveis plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto os níveis de cortisol intrínseco diminuíram em aproximadamente 86% (intervalo de confiança de 90%: 82%-89%). Maiores efeitos podem ser esperados quando o propionato de fluticasona é inalado. Efeitos sistêmicos de corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal, foram relatados em pacientes recebendo ritonavir e propionato de fluticasona administrado por via inalatória ou intranasal; isso também pode ocorrer com outros corticosteroides metabolizados pela via P450 3A, por exemplo, budesonida e triamcinolona. Os efeitos da alta exposição sistêmica da fluticasona nos níveis plasmáticos do ritonavir ainda são desconhecidos. O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4.	A coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos e esses glicocorticoides não é recomendada, a menos que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistêmicos dos corticosteroides (ver seção 4.4). Deve-se considerar a redução da dose do glicocorticoide com monitoramento rigoroso dos efeitos locais e sistêmicos ou a troca por um glicocorticoide que não seja um substrato para o CYP3A4 (por exemplo, beclometasona). Além disso, no caso de retirada dos glicocorticoides, a redução progressiva da dose pode ter que ser realizada por um período mais longo.
Dexametasona	A coadministração pode aumentar concentrações de dexametasona.	Pode ser necessário um ajuste de dose Recomenda-se o monitoramento cuidadoso dos efeitos adversos relacionados aos esteroides. Doses crônicas ou altas de A dexametasona também pode diminuir a exposição do medicamento antirretroviral com possível perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência. Use com cautela.
Hidrocortisona oral	A coadministração pode aumentar as concentrações dos medicamentos.	Pode ser necessário um ajuste de dose. Recomenda-se o monitoramento cuidadoso dos efeitos adversos relacionados aos esteroides.
Prednisolona	A coadministração pode aumentar as concentrações dos medicamentos. A AUC do metabólito prednisolona aumentou em 37% e 28% após 4 e 14 dias de ritonavir, respectivamente.	Pode ser necessário um ajuste de dose. Recomenda-se o monitoramento cuidadoso dos efeitos terapêuticos e adversos quando a bupiriona for administrada concomitantemente com [nome comercial HA749]

Testosterona	A coadministração pode aumentar as concentrações dos medicamentos.	Pode ser necessário um ajuste de dose. Recomenda-se o monitoramento cuidadoso dos efeitos adversos relacionados aos esteroides.
<b>ANTAGONISTAS DA ENDOTELINA</b>		
Riociguat	As concentrações séricas podem ser aumentadas devido à inibição da CYP3A e da P-gp pelo ritonavir.	A coadministração de riociguat com [HA749 nome comercial nome comercial] não é recomendada (
<b>DISFUNÇÃO ERÉTIL</b>		
<i>Inibidores de PDE5</i>		
Sildenafil, avanafil, tadalafil, vardenafil	O sildenafil, o avanafil, o tadalafil e o vardenafil são metabolizados pelo CYP3A4. A coadministração com Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir pode resultar em concentrações aumentadas do inibidor de PDE5 e um aumento nos eventos adversos associados à PDE5, incluindo hipotensão, alterações visuais e priapismo. O mecanismo dessa interação é a inibição da CYP3A4	Se o uso concomitante não puder ser evitado, os pacientes devem ser alertados sobre esses possíveis efeitos colaterais ao usar inibidores da PDE5 para disfunção erétil com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos (consulte a seção 4.4). Veja também HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR nessa tabela para obter mais informações sobre a coadministração de [nome comercial do HA749] com sildenafil.
<b>DERIVADOS DO ERGOT</b>		
Dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina	É provável que a coadministração de ritonavir resulte em aumento das concentrações plasmáticas de derivados do ergot.	Coadministration of Atazanavir (as sulfate)/Ritonavir Tablets with these medicines is contraindicated.
<b>PRODUTOS FITOTERÁPICOS</b>		
Erva de São João (Hypericum perforatum)	O uso concomitante de erva de São João com Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir pode resultar em uma redução significativa dos níveis plasmáticos de atazanavir. Esse efeito pode ser devido a uma indução do CYP3A4. Há um risco de perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	Coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets com produtos que contenham erva de São João é contraindicado.
Alho	Pode diminuir a exposição do medicamento antirretroviral.	A coadministração não é recomendada.
Cannabis	A coadministração pode diminuir a exposição à cannabis em um grau moderado.	
Cocaína	A coadministração pode aumentar a exposição à cocaína.	Certifique-se de que o paciente esteja ciente dos sinais/sintomas de toxicidade. Além disso, recomenda-se cautela e monitoramento rigoroso, pois pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT.
Ecstasy (MDMA)	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação.	Certifique-se de que o paciente esteja ciente dos sinais/sintomas de toxicidade.

GHB (gama-hidroxibutirato)	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação.	Certifique-se de que o paciente esteja ciente dos sinais/sintomas de toxicidade.
LSD (dietamida do ácido lisérgico)	A coadministração pode aumentar a exposição à medicação.	Certifique-se de que o paciente esteja ciente dos sinais/sintomas de toxicidade.
Metanfetamina	A coadministração pode aumentar a exposição à metanfetamina em um grau moderado.	Como a dosagem de drogas recreativas pode ser variável, recomenda-se cautela.
<b>CONTRACEPTIVOS HORMONAIS</b>		
Etinilestradiol 25 µg + Norgestimato	<p>Etinilestradiol AUC ↓ C<sub>max</sub> ↓ C<sub>min</sub> ↓ Norgestimato AUC ↑ C<sub>max</sub> ↑ C<sub>min</sub> ↑</p> <p>Embora a concentração de etinilestradiol tenha aumentado com o atazanavir administrado sozinho, devido à inibição da UGT e da CYP3A4 pelo atazanavir, o efeito líquido do Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir é uma diminuição nos níveis de etinilestradiol devido ao efeito indutor do ritonavir.</p> <p>O aumento da exposição à progestina pode levar a efeitos colaterais relacionados (por exemplo, resistência à insulina, dislipidemia, acne e manchas), possivelmente afetando a adesão.</p>	<p>Se um contraceptivo oral for administrado com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos, recomenda-se que o contraceptivo oral seja administrado com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos.</p> <p>O contraceptivo deve conter pelo menos 30 µg de etinilestradiol e a paciente deve ser lembrada da estrita observância desse regime de dosagem do contraceptivo.</p> <p>Coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Tablets com outros contraceptivos hormonais ou contraceptivos orais contendo progestagênios diferentes do norgestimato não foi estudado e, portanto, deve ser evitado. Recomenda-se um método alternativo confiável de contracepção.</p>
Etinilestradiol 35 µg + Noretindrona (atazanavir 400 mg uma vez ao dia)	<p>AUC do etinilestradiol ↑48% (↑31%↑68%) C<sub>max</sub> do etinilestradiol ↑15% (↓1% ↑32%) Etinilestradiol C<sub>min</sub> ↑91% (↑57% ↑133%) AUC da noretindrona ↑110% (↑68% ↑162%) C<sub>max</sub> da noretindrona ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindrona C<sub>min</sub> ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>O aumento da exposição à progestina pode levar a efeitos colaterais relacionados (por exemplo, resistência à insulina, dislipidemia, acne e manchas), o que pode afetar a conformidade.</p>	
<b>AGENTES REDUTORES DE LIPÍDIOS</b>		

<i>Inibidores da HMG-CoA redutase</i>		
Sinvastatina Lovastatina	A sinvastatina e a lovastatina são altamente dependentes do CYP3A4 para seu metabolismo e a coadministração com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos pode resultar em concentrações aumentadas.	A coadministração de sinvastatina ou lovastatina com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos é contraindicada devido ao aumento do risco de miopatia incluindo rabdomiólise.
Atorvastatina Rosuvastatina	O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, também pode ser aumentado com a atorvastatina, que também é metabolizada pelo CYP3A4. Embora a eliminação da rosuvastatina não dependa do CYP3A, foi relatada uma elevação da exposição à rosuvastatina com a coadministração de ritonavir. O mecanismo dessa interação não está claro, mas pode ser o resultado da inibição do transportador	A coadministração de atorvastatina ou rosuvastatina com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos não é recomendada. Se o uso de atorvastatina ou rosuvastatina for considerado estritamente necessário, a menor dose possível de estatina deve ser administrada com monitoramento cuidadoso da segurança (ver seção 4.4).
Pravastatina Fluvastatina	A coadministração pode aumentar a exposição à pravastatina e à fluvastatina.	Deve-se tomar cuidado. Recomenda-se começar com a dose mais baixa e aumentar a dose até o efeito clínico desejado, monitorando a segurança.
<i>Inibidores da proteína de transferência de triglicerídeos microssômicos (MTTP)</i>		
Lomitapide	Os inibidores da CYP3A4 aumentam a exposição da lomitapida, sendo que os inibidores fortes aumentam a exposição em aproximadamente 27 vezes. Devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir, espera-se que as concentrações de lomitapida aumentem.	A coadministração de lomitapida com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos é contraindicada devido ao risco potencial de aumento acentuado dos níveis de transaminase e hepatotoxicidade.
<b>AGONISTAS BETA INALATÓRIOS</b>		
Salmeterol	A coadministração com Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir pode resultar em concentrações aumentadas de salmeterol e um aumento nos eventos adversos associados ao salmeterol. O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 pelo atazanavir e/ou ritonavir.	A coadministração de salmeterol com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos não é recomendada.
<b>OPIOIDES</b>		

Buprenorfina	<p>Buprenorfina AUC ↑ C<sub>max</sub> ↑ C<sub>min</sub> ↑</p> <p>Norbuprenorphine AUC ↑ C<sub>max</sub> ↑ C<sub>min</sub> ↑</p> <p>O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 e da UGT1A1. As concentrações de atazanavir (quando administrado com ritonavir) não foram significativamente afetadas.</p>	A coadministração com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos requer monitoramento clínico para sedação e efeitos cognitivos. Uma redução da dose de buprenorfina pode ser considerada.
Fentanil	Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos inibe o CYP3A4 e, como resultado, espera-se que aumente as concentrações plasmáticas de fentanil.	Recomenda-se o monitoramento cuidadoso dos efeitos terapêuticos e adversos (incluindo depressão respiratória) quando o fentanil é administrado concomitantemente com {DotWP-Nome do produto}.
Propoxifeno	A coadministração de comprimidos de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir provavelmente resultará em aumento das concentrações plasmáticas de propoxifeno.	A coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com propoxifeno é, portanto, contraindicada (ver seção 4.3).
Metadona	Não se espera nenhuma interação farmacocinética significativa se a metadona for coadministrada com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos.	Considere o monitoramento dos sintomas de abstinência. Entretanto, recomenda-se cautela, pois ambos os medicamentos apresentam riscos de prolongamento do intervalo QT. O monitoramento de ECG é recomendado recommended.
Morphine	A coadministração pode aumentar a exposição ao metabólito ativo e potencializar os efeitos do opiáceo no SNC.	Monitoramento de sinais de toxicidade por opiáceos
Petidina	A petidina é metabolizada principalmente pelo CYP2B6 e, em menor escala, pelo CYP3A4. A coadministração poderia potencialmente diminuir a exposição à petidina (devido à indução do CYP2B6 pelo ritonavir), embora se preveja que a diminuição seja de moderada a fraca quando o ritonavir é dosado como um reforço farmacocinético.	Monitore os sinais de toxicidade; algumas autoridades recomendam evitar o uso concomitante com ritonavir
<b>HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR</b>		
<i>Inibidores de PDE5</i>		

Sildenafil	<p>A coadministração com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos pode resultar em concentrações aumentadas do inibidor da PDE5 e em um aumento dos eventos adversos associados ao inibidor da PDE5.</p> <p>O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 pelo atazanavir e/ou ritonavir</p>	<p>Uma dose segura e eficaz em combinação com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos não foi estabelecida para o sildenafil quando usado para tratar hipertensão arterial pulmonar. O sildenafil, quando usado para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar, é contraindicado (consulte a seção 4.3).</p>
<b>SEDATIVOS</b>		
<i>Benzodiazepínicos</i>		
<p>Midazolam oral</p> <p>Triazolam</p> <p>Clorazepato</p> <p>Diazepam</p> <p>Estazolam</p> <p>Flurazepam</p>	<p>O midazolam e o triazolam são extensivamente metabolizados pelo CYP3A4. A coadministração com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos pode causar um grande aumento na concentração desses benzodiazepínicos. Não foi realizado nenhum estudo de interação medicamentosa para a coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com benzodiazepínicos. Com base nos dados de outros inibidores da CYP3A4, espera-se que as concentrações plasmáticas de midazolam sejam significativamente maiores quando o midazolam é administrado por via oral. Dados do uso concomitante de midazolam parenteral com outros inibidores de protease sugerem um possível aumento de 3 a 4 vezes nos níveis plasmáticos de midazolam.</p> <p>É provável que a coadministração de ritonavir resulte em aumento das concentrações plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam</p>	<p>A coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com triazolam ou midazolam administrado por via oral é contraindicada (consulte a seção 4.3), enquanto deve-se ter cuidado com a coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Comprimidos de ritonavir e midazolam parenteral. Se Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos for coadministrado com midazolam parenteral, isso deve ser feito em uma unidade de terapia intensiva (UTI) ou em um ambiente semelhante que garanta o monitoramento clínico rigoroso e o tratamento médico adequado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve-se considerar o ajuste da dosagem de midazolam, especialmente se for administrada mais de uma dose única de midazolam.</p> <p>A coadministração de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos com clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam requer monitoramento de efeito clínico e ajuste de dose, se necessário.</p>



Alprazolam	Alprazolam AUC ↑ 2,5 vezes O metabolismo do alprazolam foi inibido após a introdução do ritonavir. Após o uso do ritonavir por 10 dias, não foi observado nenhum efeito inibitório do ritonavir.	É necessário ter cautela durante os primeiros dias em que o alprazolam é coadministrado com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos, antes do desenvolvimento da indução do metabolismo do alprazolam.
Zolpidem	Zolpidem AUC ↑ Cmax ↑	Zolpidem e Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos podem ser coadministrados com monitoramento cuidadoso para efeitos sedativos excessivos.
<b>TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE HORMÔNIOS DA TIREOIDE</b>		
Levotiroxina	Interação potencial entre produtos contendo ritonavir e levotiroxina.	O hormônio estimulante da tireoide (TSH) deve ser monitorado em pacientes tratados com levotiroxina pelo menos no primeiro mês após o início e/ou término do tratamento com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos.
<b>XANTENAS</b>		
Teofilina	Teofilina AUC ↓ Cmax ↓ Causada pela indução do CYP1A2 pelo ritonavir	Uma dose maior de teofilina pode ser necessária quando coadministrada com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos.

### 3.6 Fertilidade, gravidez e amamentação

#### *Gravidez*

Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300-1000 resultados de gravidez) não indica toxicidade malformativa do atazanavir. Estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (consulte a seção 5.3). O uso de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos pode ser considerado de acordo com as diretrizes oficiais durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial.

Não se sabe se o atazanavir administrado à mãe durante a gravidez exacerbará a hiperbilirrubinemia fisiológica e levará ao kernicterus em neonatos e bebês. No período pré-parto, deve-se considerar o monitoramento adicional e a terapia alternativa ao atazanavir.

#### *Amamentação*

O atazanavir e o ritonavir foram detectados no leite humano. As recomendações atuais sobre HIV e amamentação (por exemplo, as da OMS) devem ser consultadas antes de aconselhar as pacientes sobre esse assunto. As opções preferidas podem variar de acordo com as circunstâncias locais.

#### *Fertilidade*

Não há dados humanos disponíveis sobre o efeito do atazanavir e do ritonavir na fertilidade. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais do atazanavir e do ritonavir na fertilidade (consulte a seção 5.3).

### 3.7 Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas. No entanto, os pacientes devem ser informados de que a tontura é um efeito indesejável conhecido do Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos (consulte a seção 4.8). Os pacientes devem ser instruídos de que, se apresentarem esses sintomas, devem evitar tarefas potencialmente perigosas, como dirigir e operar máquinas.

### 3.8 Efeitos indesejáveis

Como Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos contém atazanavir e ritonavir, o tipo e a gravidade das reações adversas associadas a cada um dos compostos podem ser esperados.

As reações adversas ao medicamento relatadas com mais frequência entre os pacientes que receberam ritonavir foram gastrointestinais (incluindo diarreia, náusea, vômito, dor abdominal (superior e inferior)), distúrbios neurológicos (incluindo parestesia e parestesia oral) e fadiga/astenia.

O atazanavir foi avaliado quanto à segurança na terapia combinada com outros medicamentos antirretrovirais em estudos clínicos controlados em 1.806 pacientes adultos que receberam atazanavir 400 mg uma vez ao dia (1.151 pacientes, duração média de 52 semanas e duração máxima de 152 semanas) ou atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia (655 pacientes, duração média de 96 semanas e duração máxima de 108 semanas).

As reações adversas foram consistentes entre os pacientes que receberam atazanavir 400 mg uma vez ao dia e os pacientes que receberam atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez ao dia, exceto que icterícia e níveis elevados de bilirrubina total foram relatados com mais frequência com atazanavir mais ritonavir.

As seguintes reações adversas de intensidade moderada a grave com possível ou provável relação com atazanavir e ritonavir foram relatadas em adultos em estudos clínicos e pós-comercialização. As reações adversas são exibidas por classe de órgão do sistema. Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) e raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

<b>Ordem do sistema Classe</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
<i>Distúrbios do sistema imunológico</i>	Comum	hipersensibilidade, incluindo urticária e edema facial
	Raros	anafilaxia
<i>Distúrbios do metabolismo e da nutrição:</i>	Comum	hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, gota, edema, edema periférico e desidratação (geralmente associados a sintomas gastrointestinais), diminuição do peso
	Incomum	diabetes mellitus, ganho de peso, aumento do apetite
	Raros	hiperglicemia
<i>Transtornos psiquiátricos:</i>	Incomum	depressão, desorientação, ansiedade, distúrbio do sono e sonhos anormais
<i>Distúrbios do sistema nervoso:</i>	Muito comum	disgeusia, parestesia oral e periférica, dor de cabeça, tontura e neuropatia periférica
	Comum	insônia, ansiedade, confusão, distúrbio de atenção, síncope e convulsão
	Incomum	amnésia e sonolência
	Comum:	visão embaçada e icterícia ocular
<i>Distúrbios oculares</i>	Incomum	torsades de pointes, infarto do miocárdio
<i>Distúrbios cardíacos:</i>	Raros	Prolongamento do QTca, edema, palpitação
<i>Distúrbios vasculares</i>	Comum	hipertensão, hipotensão, incluindo hipotensão ortostática, frio periférico
	Muito comum	dor abdominal (superior e inferior), náusea, diarreia (inclusive grave com desequilíbrio eletrolítico), vômito, dispepsia
<i>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:</i>	Incomum	dispneia
<i>Distúrbios gastrointestinais</i>	Muito comum	dor abdominal (superior e inferior), náusea, diarreia (inclusive grave com desequilíbrio eletrolítico), vômito, dispepsia
	Comum	anorexia, flatulência, úlcera bucal, hemorragia gastrointestinal, doença do refluxo gastroesofágico, pancreatite

	Incomum	gastrite, distensão abdominal, estomatite aftosa, flatulência e boca seca, pancreatite
<i>Distúrbios hepatobiliares</i>	Comum	Hepatite (incluindo aumento de AST, ALT, GGT), aumento de bilirrubina no sangue (incluindo icterícia)
	Incomum	colelitíase , colestase
	Raros	hepatoesplenomegalia, colecistite
<i>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:</i>	Muito comum	Prurido, erupção cutânea (inclusive eritematosa e maculopapular)
	Comum	Acne
	Incomum	eritemia multiforme, erupções cutâneas tóxicas, erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), angioedema, urticária, alopecia
	Raros	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (TEN), erupção vesiculobolhosa, eczema, vasodilatação
<i>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</i>	Muito comum	artralgia e dor nas costas
	Comum	miosite, rabdomiólise, mialgia, miopatia/CPK aumentada
	Incomum	atrofia muscular
<i>Distúrbios renais e urinários</i>	Comum	aumento da micção, comprometimento renal (por exemplo, oligúria, creatinina elevada)
	Incomum	insuficiência renal aguda, nefrolitíase, hematúria, proteinúria, polaciúria, nefrite intersticial, doença renal crônica
	Raros	dor nos rins
<i>Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama:</i>	Comum	menorragia
	Incomum	ginecomastia
<i>Distúrbios gerais e condições do local de administração</i>	Muito comum	fadiga, incluindo astenia, rubor, sensação de calor
	Comum	febre
	Incomum	dor no peito, mal-estar,
	Raros	distúrbios da marcha
<i>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</i>	Comum	diminuição dos glóbulos brancos, diminuição da hemoglobina, diminuição de neutrófilos, aumento de eosinófilos, trombocitopenia
	Incomum	aumento de neutrófilos
<i>Investigações</i>	Comum	aumento da amilase, diminuição da tiroxina livre e total
	Incomum	aumento da glicose, aumento do magnésio, aumento da fosfatase alcalina

#### *Descrição de reações adversas selecionadas*

Em pacientes infectados pelo HIV com deficiência imunológica grave no momento do início da terapia antirretroviral combinada (CART), pode surgir uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais.

Também foram relatados distúrbios autoimunes (como doença de Graves e hepatite autoimune); no entanto, o tempo relatado para o início é mais variável e esses eventos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (consulte a seção 4.4).

Foram relatados casos de osteonecrose, principalmente em pacientes com fatores de risco geralmente

reconhecidos, doença avançada por HIV ou exposição prolongada à terapia antirretroviral combinada (CART). A frequência disso é desconhecida (consulte a seção 4.4).

**Parâmetros metabólicos** O peso e os níveis de lipídios e glicose no sangue podem aumentar durante a terapia antirretroviral (consulte a seção 4.4).

Foi observada pancreatite em pacientes em tratamento com ritonavir, inclusive naqueles que desenvolveram hipertrigliceridemia. Em alguns casos, foram observadas fatalidades. Pacientes com doença avançada de HIV podem estar sob risco de triglicérides elevados e pancreatite (consulte a seção 4.4).

#### *Anormalidades laboratoriais*

A anormalidade laboratorial relatada com mais frequência em pacientes que receberam regimes contendo atazanavir e um ou mais NRTIs foi a bilirrubina total elevada, relatada predominantemente como bilirrubina indireta (não conjugada) elevada (87% Grau 1, 2, 3 ou 4). A elevação de grau 3 ou 4 da bilirrubina total foi observada em 37% (6% grau 4). Entre os pacientes experientes tratados com atazanavir 300 mg uma vez ao dia com 100 mg de ritonavir uma vez ao dia por uma duração média de 95 semanas, 53% apresentaram elevações de bilirrubina total de Grau 3-4. Entre os pacientes ingênuos tratados com atazanavir 300 mg uma vez ao dia com 100 mg de ritonavir uma vez ao dia por uma duração média de 96 semanas, 48% apresentaram elevações de bilirrubina total de Grau 3-4 (consulte a seção 4.4).

Outras anormalidades laboratoriais clínicas marcantes (Grau 3 ou 4) relatadas em  $\geq 2\%$  dos pacientes que receberam regimes contendo atazanavir e um ou mais NRTIs incluíram creatina quinase elevada (7%), alanina aminotransferase elevada/transaminase glutâmico-pirúvica sérica (ALT/SGPT) (5%), neutrófilos baixos (5%), aspartato aminotransferase elevada/transaminase glutâmico-oxaloacética sérica (AST/SGOT) (3%) e lipase elevada (3%).

Dois por cento dos pacientes tratados com atazanavir apresentaram elevações simultâneas de ALT/AST de Grau 3-4 e bilirrubina total de Grau 3-4.

#### *Notificação de suspeitas de reações adversas*

É importante notificar suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento. Ele permite o monitoramento contínuo da relação benefício/risco do medicamento. Os prestadores de serviços de saúde devem notificar qualquer suspeita de reação adversa ao detentor da autorização de comercialização ou, se disponível, por meio do sistema nacional de notificação.

### **3.9 Overdose**

#### *Sintomas*

A experiência humana com overdose aguda de atazanavir e/ou ritonavir é limitada.

Em estudos clínicos, doses únicas de atazanavir de até 1.200 mg foram tomadas por voluntários saudáveis sem efeitos sintomáticos adversos. Em altas doses que levam a altas exposições ao medicamento, pode ser observada icterícia devido à hiperbilirrubinemia indireta (não conjugada) (sem alterações associadas nos testes de função hepática) ou prolongamento do intervalo PR (consulte as seções 4.4 e 4.8).

Um paciente em estudos clínicos tomou ritonavir 1.500 mg/dia por dois dias e relatou parestesia, que foi resolvida após a redução da dose. Foi relatado um caso de insuficiência renal com eosinofilia.

#### *Gerenciamento*

Não há antídoto específico para overdose com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos. O tratamento de overdose com Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos deve consistir em medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento dos sinais vitais e eletrocardiograma (ECG), e observações do estado clínico do paciente. Se indicado, a administração de carvão ativado também pode ser usada para ajudar na remoção do medicamento não absorvido. Como o atazanavir e o ritonavir são extensivamente metabolizados pelo fígado e altamente ligados a proteínas, é improvável que a diálise seja benéfica para a remoção significativa desse medicamento.

## 4. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 4.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antivirais para uso sistêmico, inibidores de protease Códigos ATC: J05AE08 (atazanavir), J05AE03 (ritonavir)

#### *Mecanismo de ação*

O atazanavir é um inibidor da protease (IP) do HIV-1 do tipo azapeptídeo. O composto inibe seletivamente o vírus-processamento específico das proteínas virais gag-pol em células infectadas pelo HIV-1, impedindo assim a formação de virions maduros e a infecção de outras células. O atazanavir apresenta atividade anti-HIV-1 (incluindo todos os clados testados) e anti-HIV-2 em cultura de células.

O ritonavir é um inibidor peptidomimético oralmente ativo das aspartil proteases do HIV-1 e do HIV-2. A inibição da protease do HIV torna a enzima incapaz de processar o precursor da poliproteína gag-pol, o que leva à produção de partículas de HIV com morfologia imatura, incapazes de iniciar novas rodadas de infecção. O ritonavir tem afinidade seletiva pela protease do HIV e tem pouca atividade inibitória contra as aspartil proteases humanas. O ritonavir foi o primeiro inibidor de protease (aprovado em 1996) cuja eficácia foi comprovada em um estudo com desfechos clínicos. No entanto, devido ao potencial de inibição do ritonavir no metabolismo mediado pelo CYP3A, seu uso como melhorador farmacocinético de outros inibidores de protease é o uso predominante do ritonavir na prática clínica. A inibição máxima do metabolismo do inibidor de protease coadministrado é geralmente alcançada com doses de ritonavir de 100 mg a 200 mg duas vezes ao dia, e depende do inibidor de protease coadministrado.

### Resistência

#### *Pacientes adultos ingênuos em tratamento antirretroviral*

Em estudos clínicos de pacientes ingênuos no tratamento antirretroviral tratados com atazanavir sem reforço, a substituição I50L, às vezes em combinação com uma alteração A71V, é a substituição de resistência característica do atazanavir. Os níveis de resistência ao atazanavir variaram de 3,5 a 29 vezes, sem evidência de resistência cruzada fenotípica a outros IPs. Em estudos clínicos de pacientes ingênuos no tratamento antirretroviral tratados com atazanavir reforçado com ritonavir, a substituição I50L não surgiu em nenhum paciente sem substituições de PI de base.

A substituição N88S foi raramente observada em pacientes com falha virológica com atazanavir (com ou sem ritonavir). Embora possa contribuir para a diminuição da suscetibilidade ao atazanavir quando ocorre com outras substituições de protease, em estudos clínicos o N88S por si só nem sempre leva à resistência fenotípica ao atazanavir ou tem um impacto consistente na eficácia clínica.

**Tabela 3. Substituições de novo em pacientes virgens de tratamento que falharam na terapia com atazanavir +ritonavir (96 semanas)**

Frequência	substituição de novo de PI (n=26)a
>20%	Nenhum
10-20%	Nenhum

<sup>a</sup> Número de pacientes com genótipos pareados classificados como falhas virológicas (HIV RNA  $\geq$  400 cópias/ml).

A substituição M184I/V surgiu em 5/26 pacientes com falha virológica de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir e 7/26 de lopinavir/ritonavir, respectivamente.

#### *Pacientes adultos com experiência em tratamento antirretroviral*

Em pacientes com experiência em tratamento antirretroviral de estudos, 100 isolados de pacientes designados como falhas virológicas em terapia que incluía atazanavir, atazanavir + ritonavir ou atazanavir + saquinavir foram considerados como tendo desenvolvido resistência ao atazanavir. Dos 60 isolados de pacientes tratados com atazanavir ou atazanavir + ritonavir, 18 (30%) exibiram o fenótipo I50L descrito anteriormente em pacientes ingênuos.

**Tabela 4. Substituições de novo em pacientes com experiência em tratamento que falharam na terapia**

**com atazanavir + ritonavir (48 semanas)**

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

<sup>a</sup> Número de pacientes com genótipos pareados classificados como falhas virológicas (HIV RNA  $\geq$  400 cópias/ml).

<sup>b</sup> Dez pacientes apresentavam resistência fenotípica basal ao atazanavir + ritonavir (alteração de dobra [FC]>5,2). A suscetibilidade à FC em cultura de células em relação à referência do tipo selvagem foi avaliada com o PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, Califórnia, EUA)

Nenhuma das substituições de novo (consulte a Tabela 4) é específica do atazanavir e pode refletir o reaparecimento de resistência arquivada ao atazanavir + ritonavir na população com experiência em tratamento.

	Atazanavir	Ritonavir
--	------------	-----------

A resistência em pacientes com experiência em tratamento antirretroviral ocorre principalmente pelo acúmulo das substituições de resistência maiores e menores descritas anteriormente como envolvidas na resistência aos inibidores de protease.

## Resultados clínicos

### *Em pacientes adultos ingênuos com antirretrovirais*

Em um estudo prospectivo, aberto, multicêntrico e randomizado de pacientes sem tratamento, o Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir (300mg/100mg uma vez ao dia) foi comparado ao lopinavir/ritonavir (400mg/100mg duas vezes ao dia), cada um em combinação com dose fixa de tenofovir/emtricitabina (300mg/200mg comprimidos uma vez ao dia). Nesse estudo, o braço Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir mostrou eficácia antiviral semelhante (não inferior) em comparação com o braço lopinavir/ritonavir, com 78% dos pacientes no braço Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir atingindo RNA de HIV < 50 cópias/ml na semana 48, em comparação com 76% dos pacientes no braço lopinavir/ritonavir (ITT, Missing=falha). Os resultados em 96 semanas de tratamento demonstraram a durabilidade da atividade antiviral.

### *Em pacientes adultos com experiência em antirretrovirais*

Um estudo multicêntrico e randomizado comparou atazanavir (como sulfato)/ritonavir (300mg/100mg uma vez ao dia), atazanavir/saquinavir (400mg/1200mg uma vez ao dia) e lopinavir/ritonavir (400mg/100mg combinação de dose fixa, duas vezes ao dia), cada um em combinação com tenofovir (consulte as seções 4.5 e 4.8) e um NRTI, em pacientes que não obtiveram sucesso em dois ou mais regimes anteriores contendo pelo menos um IP, NRTI e NNRTI. Em geral, 13% dos pacientes no braço Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir e 14% dos pacientes no braço lopinavir/ritonavir tinham quatro ou mais das substituições de PI L10, M46, I54, V82, I84 e L90. Trinta e dois por cento dos pacientes tinham uma cepa viral com menos de duas substituições de NRTI.

O desfecho primário foi a diferença média de tempo na mudança da linha de base no RNA do HIV durante 48 semanas. Em 48 semanas, as alterações médias em relação à linha de base nos níveis de RNA do HIV para Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir e lopinavir/ritonavir foram semelhantes/não inferiores (-1,93 log<sub>10</sub> cópias/ml para Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir e -1. 87 log<sub>10</sub> cópias/ml para lopinavir/ritonavir), e a diferença de tempo médio foi de 0,13 log<sub>10</sub> cópias/mL (Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir - lopinavir/ritonavir). A resposta ao tratamento foi duradoura por 96 semanas. A combinação de atazanavir e saquinavir foi inferior ao lopinavir e ritonavir.

## 4.2 Propriedades farmacocinéticas

### *Absorção de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir Comprimidos*

As características de absorção dos comprimidos de Atazanavir (como sulfato)/Ritonavir foram determinadas após a administração de um comprimido de dose única em indivíduos saudáveis em condições de alimentação, como segue:

Variável farmacocinética	Valor médio aritmético ( $\pm$ desvio padrão)	
	Atazanavir	Ritonavir
Concentração máxima (C <sub>max</sub> )	4813 $\pm$ 684 (4744) ng /mL	2262 $\pm$ 504 (2198) ng/mL
Área sob a curva (AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ), uma medida da extensão da absorção	50087 $\pm$ 9870 (48747) ng · h/mL	15075 $\pm$ 3904 (14554) ng · h/mL
Tempo para atingir o máximo concentração (T <sub>max</sub> )	2.77 $\pm$ 0.67 h	4.00 $\pm$ 0.47 h

### Farmacocinética do Atazanavir e do Ritonavir

Absorção												
Biodisponibilidade absoluta		Não determinado			Não determinado							
Biodisponibilidade oral		68%			Não disponível							
Efeito dos alimentos		A administração conjunta de atazanavir e ritonavir com alimentos otimiza a biodisponibilidade do atazanavir.			<table><tr><td></td><td>AUC</td><td>C<sub>max</sub></td></tr><tr><td>Moderad o ou alto refeição gordurosa</td><td>20-23%↓↑</td><td>20-23%↓↑</td></tr></table>			AUC	C <sub>max</sub>	Moderad o ou alto refeição gordurosa	20-23%↓↑	20-23%↓↑
								AUC	C <sub>max</sub>			
							Moderad o ou alto refeição gordurosa	20-23%↓↑	20-23%↓↑			
								AUC	C <sub>max</sub>	C <sub>tau</sub>		
Refeição leve	33%↑	40%↑	40%↑									
	Alto teor de gordura	Nenhum efeito em relação ao estado de jejum	Dentro de 11% dos valores de jejum	33%↑								
Distribuição												
Volume de distribuição (média)		Não disponível			20-40l (após uma dose única de 600 mg)							
Ligação à proteína plasmática in vitro		86%			98 - 99%							
Distribuição dos tecidos		Distribui-se para o líquido cefalorraquidiano e o sêmen			Distribui-se para o líquido cefalorraquidiano fluido e sêmen							
Metabolismo												
		Principalmente metabolizado pela isoenzima CYP3A4 em metabólitos oxigenados			Extensivamente metabolizado principalmente pelo CYP3A e pelo CYP2D6.							
Metabólito(s) ativo(s)		Nenhum			Nenhum							
Eliminação												
Meia-vida de eliminação		Aproximadamente 12 horas (após uma dose de 300 mg uma vez ao dia com 100 mg de ritonavir)			5 h (100 mg duas vezes ao dia ou uma vez ao dia)							
Depuração sistêmica média (Cl/F)		Não disponível			17 ± 7 l/h (dose única diária de 100 mg)							
% da dose excretada na urina		13% (7% de medicamento inalterado)			11,3% (3,5% de medicamento inalterado)							
% da dose excretada nas fezes		79% (20% de medicamento inalterado)			86% (34% de medicamento inalterado)							
Linearidade farmacocinética		Farmacocinética não linear			-							

<b>Interações medicamentosas (em vitro)</b>		
Transportadores	Substrato para P-gp, MRP, BCRP. Pode inibir a P-gp, MRP e OATP.	Substrato para P-gp, MRP1. Inibir inibem a P-gp, MRP, OATP-c e BCRP.
Enzimas metabolizadoras	Substrato e inibidor do CYP3A4. Pode inibir o CYP2C8 e o UGT1A1.	Substrato para CYP3A e CYP2D6. Pode inibir o CYP3A4 e o 2D6 e induzir os CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 e glucuronidação.

### **Populações especiais**

#### *Função renal prejudicada*

Não há dados farmacocinéticos disponíveis para o atazanavir com ritonavir em pacientes com insuficiência renal. O atazanavir (sem ritonavir) foi estudado em pacientes adultos com comprometimento renal grave (n=20), incluindo aqueles em hemodiálise, em doses múltiplas de 400 mg uma vez ao dia. Embora esse estudo tenha apresentado algumas limitações (ou seja, não foram estudadas as concentrações do medicamento não ligado), os resultados sugeriram que os parâmetros farmacocinéticos do atazanavir foram reduzidos em 30% a 50% em pacientes submetidos à hemodiálise em comparação com pacientes com função renal normal. O mecanismo dessa redução é desconhecido. (Consulte as seções 4.2 e 4.4.)

#### *Função hepática prejudicada*

Após a dosagem múltipla de ritonavir em voluntários saudáveis (500 mg duas vezes ao dia) e indivíduos com comprometimento hepático leve a moderado (Child Pugh Classe A e B, 400 mg duas vezes ao dia), a exposição ao ritonavir após a normalização da dose não foi significativamente diferente entre os dois grupos.

O atazanavir é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. Os efeitos do comprometimento hepático na farmacocinética do atazanavir após uma dose de 300 mg com ritonavir não foram estudados.

Espera-se que as concentrações de atazanavir com ou sem ritonavir sejam aumentadas em pacientes com função hepática moderada ou gravemente comprometida (consulte as seções 4.2, 4.3 e 4.4).

#### *Crianças*

Há uma tendência de maior depuração em crianças mais jovens quando normalizada pelo peso corporal. Como resultado, são observadas maiores proporções entre pico e vale; entretanto, nas doses recomendadas, espera-se que as exposições geométricas médias do atazanavir (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> e AUC) em pacientes pediátricos sejam semelhantes às observadas em adultos.

## **4.3 Dados de segurança**

### **pré-clínicos Atazanavir**

Em estudos de toxicidade de dose repetida conduzidos em camundongos, ratos e cães, os achados relacionados ao atazanavir foram geralmente confinados ao fígado e incluíram aumentos mínimos a leves na bilirrubina sérica e nas enzimas hepáticas, vacuolização e hipertrofia hepatocelular e, somente em camundongos fêmeas, necrose hepática de célula única.

Durante os estudos in vitro, o canal de potássio cardíaco humano clonado (hERG) foi inibido em 15% em uma concentração (30 µM) de atazanavir correspondente a 30 vezes a concentração da droga livre na C<sub>max</sub> em humanos. Concentrações semelhantes de atazanavir aumentaram em 13% a duração do potencial de ação (APD<sub>90</sub>) no estudo das fibras de Purkinje de coelho. Alterações eletrocardiográficas (bradicardia sinusal, prolongamento do intervalo PR, prolongamento do intervalo QT e prolongamento do complexo QRS) foram observadas somente em um estudo inicial de toxicidade oral de 2 semanas realizado em cães. Estudos subsequentes de toxicidade oral de 9 meses em cães não mostraram alterações eletrocardiográficas relacionadas ao medicamento. A relevância clínica desses dados não clínicos é desconhecida. Os possíveis efeitos cardíacos desse produto em humanos não podem ser descartados (consulte as seções 4.4 e 4.8). O potencial de prolongamento da PR deve ser considerado em casos de superdosagem (consulte a seção 4.9).

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce em ratos, o atazanavir alterou o ciclo do



cio sem efeitos sobre o acasalamento ou a fertilidade. Não foram observados efeitos teratogênicos em ratos ou coelhos em doses tóxicas para a mãe. Na avaliação do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, o atazanavir produziu uma redução transitória no peso corporal da prole em uma dose tóxica para a mãe. A exposição sistêmica ao atazanavir em doses que resultaram em toxicidade materna foi pelo menos igual ou ligeiramente maior do que a observada em humanos que receberam 400 mg uma vez ao dia.

O atazanavir foi negativo em um ensaio de mutação reversa de Ames, mas induziu aberrações cromossômicas in vitro, tanto na ausência quanto na presença de ativação metabólica. Em estudos de carcinogenicidade de longo prazo do atazanavir em camundongos e ratos, foi observado um aumento na incidência de adenomas hepáticos benignos apenas em camundongos fêmeas. Isso é considerado provavelmente secundário às alterações citotóxicas do fígado manifestadas pela necrose de uma única célula e não é considerado relevante para os seres humanos nas exposições terapêuticas pretendidas. Não houve achados tumorigênicos em camundongos machos ou em ratos.

### **Ritonavir**

Estudos de toxicidade de dose repetida em animais identificaram os principais órgãos-alvo como fígado, retina, glândula tireoide e rins. As alterações hepáticas envolveram elementos hepatocelulares, biliares e fagocíticos e foram acompanhadas por aumentos nas enzimas hepáticas. A hiperplasia do epitélio pigmentar da retina (RPE) e a degeneração da retina foram observadas em todos os estudos com roedores realizados com ritonavir, mas não foram observadas em cães.

Evidências ultraestruturais sugerem que essas alterações na retina podem ser secundárias à fosfolipidose. No entanto, os estudos clínicos não revelaram nenhuma evidência de alterações oculares induzidas por medicamentos em seres humanos. Todas as alterações na tireoide foram reversíveis após a interrupção do ritonavir. A investigação clínica em humanos não revelou nenhuma alteração clinicamente significativa nos testes de função da tireoide. Alterações renais, incluindo degeneração tubular,

inflamação crônica e proteinúria foram observadas em ratos e são consideradas atribuíveis à doença espontânea específica da espécie. Além disso, não foram observadas anormalidades renais clinicamente significativas nos estudos clínicos.

O ritonavir não produziu efeitos sobre a fertilidade em ratos em exposições à droga de aproximadamente 40% (homens) e 60% (mulheres) da dose terapêutica proposta. Doses mais altas não foram viáveis devido à toxicidade hepática.

A toxicidade para o desenvolvimento observada em ratos (embriolalidade, diminuição do peso corporal fetal e atrasos na ossificação e alterações viscerais, incluindo atraso na descida dos testículos) ocorreu principalmente em uma dosagem tóxica para a mãe. A toxicidade para o desenvolvimento em coelhos (embriolalidade, diminuição do tamanho da ninhada e diminuição do peso fetal) ocorreu em uma dosagem tóxica para a mãe.

O ritonavir não foi considerado mutagênico ou clastogênico em uma bateria de ensaios in-vitro e in-vivo, incluindo o ensaio de mutação reversa bacteriana de Ames usando *S. typhimurium* e *E. coli*, o ensaio de linfoma de camundongo, o teste de micronúcleo de camundongo e ensaios de aberração cromossômica em linfócitos humanos.

Estudos de carcinogenicidade de longo prazo do ritonavir em camundongos e ratos revelaram um potencial tumorigênico específico para essas espécies, mas não são considerados relevantes para os seres humanos.

## **5. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **5.1 Lista de excipientes**

*Comprimido principal:*

Lactose monoidratada  
Amido parcialmente pré-gelatinizado  
Crospovidona  
Silicato de cálcio

Óxido férrico amarelo  
Estearato de magnésio  
Copovidona  
Dióxido de silício coloidal  
Monolaurato de sorbitano  
Fosfato dicálcico anidro  
Estearil fumarato de sódio

*Revestimento do filme:*

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado  
Talco  
Macrogol  
Dióxido de titânio  
Óxido de ferro amarelo

## 5.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 5.3 Prazo de validade

24 meses

## 5.4 Precauções especiais para armazenamento

Não armazene acima de 30°C. Evite excursões acima de 30°C. Armazene no contêiner original.

## 5.5 Natureza e conteúdo do contêiner

Frasco branco opaco de HDPE com uma bolsa de absorção de oxigênio e uma tampa de polipropileno. Cada tampa consiste em um revestimento de polipropileno e uma tampa de segurança. Tamanho da embalagem: 30 comprimidos

## 5.6 Precauções especiais para descarte e outros tipos de manuseio

Não há requisitos especiais.

## 6. FORNECEDOR

Shanghai Desano Bio-Pharmaceutical Co Ltd.

1479 Zhangheng Rua, China (Shanghai) Zona Franca Piloto de Comércio, Shanghai 201203,  
P.R.China

Tel: +86 (21) 5132 3300

Fax: +86 (21) 5132 3311

E-mail: [drugsafety@desano.com](mailto:drugsafety@desano.com)

## 7. NÚMERO DE REFERÊNCIA DA OMS (Programa de pré-qualificação da OMS)

HA749

## 8. DATA DA PRÉ-QUALIFICAÇÃO

08 de agosto de 2022

## 9. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Setembro de 2022

**Data da autorização em Moçambique:** 18.12.2024

**Número de autorização em Moçambique:** J7694

O Produto é fabricado sob licença da Bristol-Myers Squibb e do Medicines Patent Pool.

*Informações detalhadas sobre esse medicamento estão disponíveis no site da Organização Mundial da Saúde (OMS): <https://extranet.who.int/pqweb/medicines>*