



Antirretroviral para el tratamiento de la infección por VIH. Actúa inhibiendo la proteasa del VIH, evitando la formación de viriones maduros y la infección de nuevas células. Los datos de farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia en la población pediátrica se basan en el ensayo fase I/II PACTG 1020A.

USO CLÍNICO

Indicaciones incluidas en ficha técnica (**A**).

Tratamiento de pacientes pediátricos de ≥ 6 años infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1), en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

En Europa solo está aprobada su utilización con dosis bajas de ritonavir, que actúa como un potenciador (*booster*) de la farmacocinética de atazanavir.

Según ficha técnica, podrá administrarse atazanavir (con ritonavir) en niños previamente tratados o no. No obstante, los datos disponibles sugieren que atazanavir en combinación con ritonavir podría no ser efectivo en niños previamente tratados, incluso con muy pocas (< 3) mutaciones IP.

Las guías pediátricas de VIH (*Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection*) recomiendan el tratamiento con atazanavir como terapia de inicio en pacientes ≥ 6 años, en combinación con dos fármacos análogos de nucleósidos, y potenciado con ritonavir a dosis bajas (grado de recomendación A1).

Indicaciones no aprobadas en ficha técnica (*off-label*):

- Sin ritonavir, en pacientes naive ≥ 13 años y ≥ 40 kg que no toleran ritonavir.
- Utilización en niños < 6 años (*off-label*). No se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes < 6 años, por lo que no se recomienda la administración.

Atazanavir ha demostrado su eficacia virológica en diferentes ensayos clínicos: en un ensayo clínico abierto PACTG 1020A en niños > 2 años y el ensayo clínico PRINCE 1 en niños de 3 meses a 6 años y PRINCE 2 en niños < 11 años.

- No utilizar en niños < 3 meses por motivos de seguridad debido al riesgo de producir kernícterus por hiperbilirrubinemia.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Administración vía oral. Dosis única diaria. En niños ≥ 6 años, potenciado con ritonavir.

| Peso corporal (Kg) | Dosis de Atazanavir |
|--------------------|---------------------|
|--------------------|---------------------|

| | |
|---|--|
| 15 hasta menos de 35 | 200 mg + 100 mg de ritonavir 1 vez/día |
| Al menos 35 | 300 mg + 100 mg de ritonavir 1 vez/día |
| Adolescentes naif ≥ 13 años y ≥ 40 kg que no toleran ritonavir (<i>off-label</i>) | 400 mg/día |

Los datos del estudio IMPAACT/PACTG 1020A indican que es posible que los adolescentes tratados con atazanavir sin ritonavir requieran dosis superiores a 400 mg/día para alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas. Cuando se utilice atazanavir sin ritonavir en adolescentes, es recomendable monitorizar los niveles plasmáticos para asegurar concentraciones plasmáticas eficaces.

Atazanavir no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática o renal. Los datos disponibles en dichas poblaciones son referidos a pacientes adultos.

- **Insuficiencia hepática:** en pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) se recomienda no administrar con ritonavir. No utilizar en caso de insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).
- **Insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis. No administrar en pacientes en hemodiálisis. Aunque el proceso de hemodiálisis no parece eliminar el fármaco de forma eficaz, se ha visto un descenso en las concentraciones plasmáticas en este grupo de pacientes.

No hay datos de sobredosis en pacientes pediátricos. La experiencia en adultos es limitada. El tratamiento debe consistir en medidas generales de soporte. No hay un antídoto específico. Puesto que atazanavir se metaboliza ampliamente en el hígado y se une intensamente a proteínas, es improbable que la diálisis sea beneficiosa para eliminar una parte importante de este medicamento en casos de intoxicación aguda.

Administración: administrar las cápsulas enteras, junto con comida, ya que la presencia de alimentos favorece la absorción.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia hepática moderada si está combinado con ritonavir.
- Tratamiento concomitante con rifampicina, midazolam por vía oral, derivados ergóticos, colchicina, irinotecán, simvastatina, lovastatina, indinavir, pimozida, sildenafilo, hipérico o hierba de san Juan.

PRECAUCIONES

- En ensayos clínicos con atazanavir se han notificado alteraciones de la conducción cardiaca. La prolongación del intervalo PR asintomática fue más frecuente en pacientes pediátricos que en adultos. En pacientes con alteraciones de la conducción cardiaca preexistentes debe extremarse la precaución y evitar la administración junto con otros fármacos potencialmente arritmogénicos.
- Se ha notificado un aumento de sangrado espontáneo en hemofílicos.

- Se han notificado episodios de toxicidad cutánea grave, como síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y síndrome DRESS. En estos casos, se recomienda retirar el fármaco.
- Se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre.
- Elevaciones reversibles de bilirrubina indirecta. Las elevaciones de la transaminasa hepática que se producen con bilirrubina elevada en pacientes que reciben atazanavir se deben evaluar para etiologías alternativas. Se debe considerar otra opción de tratamiento antirretroviral a atazanavir si la ictericia o ictericia escleral es inaceptable para un paciente. No se recomienda una reducción de la dosis de atazanavir porque puede provocar una disminución del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.
- No se recomienda la retirada de ritonavir de la pauta posológica potenciada de atazanavir, pero se puede considerar en pacientes adultos a la dosis de 400 mg 1 vez al día.

EFFECTOS SECUNDARIOS

El perfil de seguridad de atazanavir, con o sin ritonavir, en pacientes pediátricos es similar al de los adultos.

- El principal efecto adverso asociado al tratamiento con atazanavir/ritonavir a dosis bajas es la hiperbilirrubinemia indirecta (hasta en el 45% de los pacientes pediátricos) con o sin ictericia, con elevación de transaminasas.
- Otros efectos adversos frecuentes (incidencia >10%) son: tos, fiebre, somnolencia, artralgias, cefalea, *rash*, náuseas, vómitos, diarrea e insomnio.
- Al igual que otros inhibidores de la proteasa del VIH, se ha relacionado con la aparición de dislipemias, redistribución de la grasa corporal, nefrolitiasis y diabetes, especialmente a largo plazo.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Interacciones en cuanto a la absorción:

La absorción de atazanavir es dependiente del PH ácido, por tanto, situaciones en las que aumenta el PH gástrico pueden comprometer la absorción y, por tanto, la eficacia. Durante el tratamiento con atazanavir se recomienda precaución con la administración de fármacos que modifican el PH gástrico, tales como antiácidos, antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones (IBP). No hay información en niños relativa al ajuste de dosis o recomendaciones posológicas en el tratamiento concomitante con estos fármacos. Las recomendaciones generales en adultos son:

- Con antiácidos: administrar atazanavir/ritonavir 2 horas antes o 1 hora después de la toma de antiácidos.
- Con antagonistas H₂: evitar en tratamiento concomitante con tenofovir. Sin tenofovir, atazanavir/ritonavir pueden requerir ajuste de dosis.
- Con IBP: evitar si es posible. Si necesario, dosis de omeprazol ≤20 mg (o dosis equivalentes de otros IBP) 12 h antes de atazanavir/ritonavir. Atazanavir/ritonavir pueden requerir un ajuste de dosis. Los comprimidos tamponados de didanosina pueden reducir la absorción de atazanavir, por aumento del PH gástrico. Si se administra junto con comprimidos tamponados de didanosina, administrar atazanavir/ritonavir 2 horas antes o 1 hora después de estos.

Interacciones en cuanto al metabolismo:

Atazanavir es sustrato e inhibidor de CYP3A4 e inhibidor de CYP1A2, CYP2C9 y UGT1A1. Presenta múltiples interacciones farmacológicas. Mayor perfil de interacciones potenciado con ritonavir.

- Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (efavirenz, nevirapina y etravirina) disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de atazanavir. No se recomienda la coadministración con atazanavir.
- En caso de tratamiento con atazanavir no potenciado con ritonavir, no se recomienda la administración concomitante con tenofovir.
- No está recomendada la asociación con indinavir por mayor riesgo de hiperbilirrubinemia indirecta no conjugada, debido a la inhibición de UGT.
- Mayor riesgo de cardiotoxicidad con fármacos que prolonguen el intervalo PR (diltiazem, amlodipino, betabloqueantes, digoxina, saquinavir) o QT (claritromicina, domperidona, antidepressivos tricíclicos, voriconazol).

DATOS FARMACÉUTICOS

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <http://pediamecum.es> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica Reyataz[®] Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 03/05/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Deeks E. Atazanavir in pediatric patients with HIV-1 infection. *Pediatric Drugs*. 2012;14:131-141.
- Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, *et al*. Guía práctica del sida. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 10.ª edición. Barcelona: Editorial Escofet Zamora; 2010.
- Kiser JJ, Fletcher CV, Flynn PM, *et al*. Pharmacokinetics of antiretroviral regimens containing tenofovir disoproxil fumarate and atazanavir-ritonavir in adolescents and young adults with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(2):631-637.
- Mensa J. Guía Terapéutica antimicrobiana. 28.ª edición. Barcelona: Molins del Rei; 2020.
- Panel de expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS): Documento de consenso sobretratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Mayo 2019 [consultado el 03/05/2021]. Disponible en: www.seipweb.es
- Panel on Antiretroviral therapy and medical management of HIV-infected children: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. National Institute of Health. Bethesda, MD. 2011 [consultado el 24/10/2012] Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov>
- Phase IIIB Pediatric ATV Powder for Oral Use (POU) (PRINCE2). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01335698>
- PRINCE: Study of Atazanavir (ATV)/Ritonavir (RTV) (PRINCE1). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01099579>
- Reyataz[®] Product Information. Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos [consultado el 22/10/2012]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm

- Stebbing J, Nathan B, Jones R, *et al.* Virological failure and subsequent resistance profiles in individuals exposed to atazanavir. *AIDS*. 2007;21(13):1826-1828.

Fecha de actualización: mayo de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).