

1. IME ZDRAVILA

Atazanavir Accord 150 mg trde kapsule
Atazanavir Accord 200 mg trde kapsule
Atazanavir Accord 300 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Atazanavir Accord 150 mg trde kapsule
Ena kapsula vsebuje atazanavirjev sulfat, ki ustreza 150 mg atazanavirja.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:
81,45 mg laktoze na kapsulo.

Atazanavir Accord 200 mg trde kapsule
Ena kapsula vsebuje atazanavirjev sulfat, ki ustreza 200 mg atazanavirja.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:
109 mg laktoze na kapsulo,
0,0007 mg sončno rumeno FCF (E110) na kapsulo.

Atazanavir Accord 300 mg trde kapsule
Ena kapsula vsebuje atazanavirjev sulfat, ki ustreza 300 mg atazanavirja.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:
163 mg laktoze na kapsulo,
0,41 mg sončno rumeno FCF (E110) na kapsulo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Atazanavir Accord 150 mg trde kapsule
Belkast do bledorumen zrnat prah, napolnjen v trdih želatinskih kapsulah dolžine pribl. 19,3 mm z neprozornim zelenim pokrovčkom z vtisnjeno oznako »H« v črni barvi ter z neprozornim svetlozelenim telesom z vtisnjeno oznako »A6« v črni barvi.

Atazanavir Accord 200 mg trde kapsule
Belkast do bledorumen zrnat prah, napolnjen v trdih želatinskih kapsulah dolžine pribl. 21,4 mm z neprozornim zelenim pokrovčkom z vtisnjeno oznako »H« v črni barvi ter z neprozornim svetlozelenim telesom z vtisnjeno oznako »A7« v črni barvi.

Atazanavir Accord 300 mg trde kapsule
Belkast do bledorumen zrnat prah, napolnjen v trdih želatinskih kapsulah dolžine pribl. 23,5 mm z neprozornim oranžnim pokrovčkom z vtisnjeno oznako »H« v črni barvi ter z neprozornim zelenim telesom z vtisnjeno oznako »A8« v črni barvi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Atazanavir Accord kapsule je ob sočasni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja indicirano za zdravljenje s HIV-1 okuženih odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 6 let ali več, v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).

Glede na razpoložljive virološke in klinične podatke pri odraslih bolnikih koristi ni pričakovati pri bolnikih s sevi, odpornimi proti več zaviralcem proteaz (≤ 4 mutacije zaviralcev proteaz). Pri predhodno že zdravljenih odraslih in pediatričnih bolnikih mora izbira zdravila Atazanavir Accord temeljiti na individualnem testiranju virusne odpornosti in na anamnezi bolnikovega zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Atazanavir Accord je 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan in skupaj s hrano. Ritonavir se uporablja kot stopnjevalec farmakokinetike atazanavirja (glejte poglavji 4.5 in 5.1). (Glejte tudi poglavje 4.4 Odtegnitev ritonavirja le v omejenih pogojih).

Pediatrična populacija (bolniki, stari od 6 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 15 kg)

Odmerek atazanavirja v obliki kapsul pri pediatričnih bolnikih temelji na njihovi telesni masi, kot prikazuje preglednica 1, in ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle. Kapsule Atazanavir Accord je treba jemati skupaj z ritonavirjem in skupaj s hrano.

Preglednica 1: Odmerek za pediatrične bolnike (stare od 6 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 15 kg) za kapsule Atazanavir Accord skupaj z ritonavirjem

Telesna masa (kg)	atazanavir, odmerek enkrat na dan	ritonavir, odmerek enkrat na dan ^a
15 do manj kot 35	200 mg	100 mg
najmanj 35	300 mg	100 mg

^a Ritonavir v obliki kapsul, tablet ali peroralne raztopine.

Pediatrični bolniki (stari najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg): za pediatrične bolnike, stare najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg, so lahko na voljo druge oblike zdravila Atazanavir Accord (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za peroralni prašek atazanavirja). Prehod z drugih oblik zdravila Atazanavir Accord na zdravilo Atazanavir Accord v obliki kapsul je priporočljiv takoj, ko lahko bolniki kapsule zanesljivo pogoltnejo.

Pri zamenjavi farmacevtskih oblik bo morda treba spremeniti odmerek. Glejte tabelo za odmerjanje posamezne farmacevtske oblike (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za peroralni prašek atazanavirja).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, uporaba zdravila Atazanavir Accord z ritonavirjem ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter uporabe zdravila Atazanavir Accord z ritonavirjem niso proučevali. Pri bolnikih z blago okvaro jeter je treba zdravilo Atazanavir Accord z ritonavirjem uporabljati previdno. Zdravila Atazanavir Accord se z ritonavirjem ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

V primeru odtegnitve ritonavirja iz priporočenega začetnega režima zdravljenja, okrepljenega z ritonavirjem (glejte poglavje 4.4), se pri bolnikih z blago okvaro jeter zdravilo Atazanavir Accord brez okrepitev farmakokinetike lahko nadalje uporablja v odmerku 400 mg, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter pa v zmanjšanem odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2). Zdravila Atazanavir Accord brez okrepitev farmakokinetike se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Nosečnost in poporodno obdobje

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti:

Uporaba zdravila Atazanavir Accord 300 mg z ritonavirjem 100 mg morda ne bo zagotovila ustrezne izpostavljenosti atazanavirju, še posebej kadar je učinkovitost atazanavirja ali celotnega režima zdravljenja ogrožena zaradi odpornosti na zdravilo. Glede na majhno število podatkov, ki so na voljo, in variabilnosti med posameznimi bolnicami med nosečnostjo, je treba razmisliti o spremljanju koncentracij zdravila (*Therapeutic Drug Monitoring*), da bi tako zagotovili ustrezno izpostavljenost.

Nadaljnje zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju se lahko pričakuje, kadar se atazanavir daje skupaj z zdravili, za katera je znano, da zmanjšajo izpostavljenost atazanavirju (npr. dizoprosiltenofovirat ali antagonist receptorjev H₂).

- Če je potrebna uporaba dizoprosiltenofovirata ali antagonist receptorjev H₂, je treba razmisliti o povečanju odmerka na 400 mg zdravila Atazanavir Accord z ritonavirjem 100 mg ob sočasnem spremljanju koncentracij zdravila (glejte poglavji 4.6 in 5.2).
- Uporaba zdravila Atazanavir Accord z ritonavirjem ni priporočljiva pri nosečih bolnicah, ki prejemajo tako dizoprosiltenofovirat kot antagonist receptorjev H₂.

(Glejte poglavje 4.4 Odtegnitev ritonavirja le v omejenih pogojih).

Poporodno obdobje:

Po morebitnem zmanjšanju izpostavljenosti atazanavirju med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti, se lahko izpostavljenost atazanavirju poveča v prvih dveh mesecih po porodu (glejte poglavje 5.2). Bolnice po porodu je zato treba skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov.

- V tem obdobju je treba za bolnice upoštevati priporočeno odmerjanje za ne-noseče bolnice, vključno s priporočili glede sočasne uporabe zdravil, za katera je znano, da vplivajo na izpostavljenost atazanavirju (glejte poglavje 4.5).

Pediatrični bolniki (mlajši od 3 mesecev)

Zdravila Atazanavir Accord se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 mesecev, zaradi težav z varnostjo, še posebej je treba upoštevati možno tveganje za pojav kernikerusa.

Način uporabe

peroralna uporaba

Kapsule je treba pogoltniti cele.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila Atazanavir Accord je kontraindicirana pri bolnikih s hudo insuficienco jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Uporaba zdravila Atazanavir Accord z ritonavirjem je kontraindicirana pri bolnikih z zmerno insuficienco jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Sočasna uporaba s simvastatinom ali z lovastatinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba rifampicina (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zaviralca PDE5 sildenafilila, vendar le za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) (glejte poglavje 4.5). Glede sočasne uporabe sildenafilila za zdravljenje erektilne disfunkcije glejte poglavji 4.4 in 4.5.

Sočasna uporaba z zdravili, ki so substrati izooblike CYP3A4 citokroma P450 in imajo ozko terapevtsko okno (npr. kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoziid, kinidin, bepridil, triazolam, peroralne oblike midazolama (za previdnost pri parenteralnih oblikah midazolama glejte poglavje 4.5) in alkaloidi ergot, zlasti ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s fiksno kombinacijo glecaprevir/pibrentasvir (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Sočasna uporaba atazanavirja z ritonavirjem v odmerkih, večjih od 100 mg enkrat na dan, ni klinično ovrednotena. Uporaba večjih odmerkov ritonavirja lahko spremeni varnostni profil atazanavirja (učinki na srce, hiperbilirubinemija) in zato ni priporočljiva. Odmerek ritonavirja se lahko poveča na 200 mg enkrat na dan le, če se atazanavir z ritonavirjem uporablja skupaj z efavirenzom. V tem primeru je treba bolnika skrbno klinično spremljati (glejte Medsebojno delovanje z drugimi zdravili v nadaljevanju).

Bolniki s sočasnimi boleznimi

Okvara jeter: atazanavir se primarno presnavlja v jetrih in pri bolnikih z okvaro jeter so opažali zvišanje njegove koncentracije v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Varnost in učinkovitost atazanavirja nista raziskani pri bolnikih s pomembnimi osnovnimi boleznimi jeter. Bolniki s kroničnim hepatitisom B ali C, ki dobivajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, so zaradi okvare jeter v večji nevarnosti za hude in morda smrtno nevarne neželene učinke. V primeru sočasnega zdravljenja hepatitisa B ali C je treba upoštevati povzetke glavnih značilnosti za uporabljena zdravila (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z že obstoječo okvaro jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, so med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem okvare jeter pogostejše, zato jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če se pri takšnih bolnikih pojavijo znaki slabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o prekinitvi ali opustitvi zdravljenja.

Okvara ledvic: pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, uporaba atazanavirja ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Podaljšanje intervala QT: Pri zdravljenju z atazanavirjem so v kliničnih študijah opazili od odmerka odvisno asimptomatsko podaljšanje intervala PR. Previdnost je potrebna pri zdravilih, ki povzročajo podaljšanje intervala PR. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami prevajanja (atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje ali kompleksni kračni blok) je treba zdravilo Atazanavir Accord uporabljati

previdno in le, če korist odtehta tveganje (glejte poglavje 5.1). Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju atazanavirja skupaj z zdravili, ki lahko podaljšajo interval QT, in/ali pri bolnikih z že obstoječimi dejavniki tveganja (bradikardija, prirojeno podaljšanje intervala QT, neravnovesje elektrolitov) (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Bolniki s hemofilijo: pri bolnikih s hemofilijo A ali B, ki so dobivali zaviralce proteaz, so poročali o pogostejših krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so prejeli dodaten faktor VIII. Pri več kot polovici primerov so zdravljenje z zaviralci proteaz nadaljevali ali ga znova uvedli, če je bilo prekinjeno. Domnevamo, da gre za vzročno povezavo, vendar pa mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolnike s hemofilijo je zato treba opozoriti na možnost pogostejših krvavitev.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

V kliničnih študijah so ugotovili, da atazanavir (z ritonavirjem ali brez) povzroča dislipidemijo v manjši meri kot primerjalna zdravila.

Hiperbilirubinemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, se je pojavilo reverzibilno zvišanje indirektnega (nekonjugiranega) bilirubina, kar je povezano z zaviranjem UDP-glukuroniltransferaze (UGT) (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku, ki se zdravi z zdravilom Atazanavir Accord, pojavi zvišanje vrednosti jetrnih transaminaz, ki jih spremlja zvišanje vrednosti bilirubina, je treba ugotoviti morebiten alternativni vzrok. Če so zlatenica ali rumene beločnice za bolnika nesprejemljive, pridejo namesto atazanavirja v poštev druga protiretrovirusna zdravila. Zmanjšanje odmerka atazanavirja ni priporočljivo, ker lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti.

Tudi indinavir je povezan z zvišanjem indirektnega (nekonjugiranega) bilirubina v krvi zaradi zavrtja UGT. Kombinacija atazanavirja z indinavirjem ni raziskana, zato sočasna uporaba teh dveh zdravil ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Odtegnitev ritonavirja le v omejenih pogojih

Priporočeno standardno zdravljenje z atazanavirjem, okrepljenim z ritonavirjem, zagotavlja optimalne farmakokinetične parametre in nivo virusne supresije.

Odtegnitev ritonavirja iz okrepljenega režima zdravljenja z atazanavirjem ni priporočljiva, se pa o njej lahko razmisli pri odraslih bolnikih pri uporabi odmerka 400 mg enkrat na dan skupaj s hrano, vendar le ob upoštevanju vseh naslednjih omejitvenih pogojev:

- odsotnost predhodnega virusnega neodziva,
- nedokazljivo virusno breme v zadnjih 6 mesecih pri trenutnem režimu zdravljenja,
- virusni sevi ne vsebujejo mutacij, povezanih z odpornostjo virusa HIV (*RAM-resistance associated mutations*) proti trenutnemu režimu zdravljenja.

Atazanavirja brez ritonavirja se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki se zdravijo z osnovnim režimom, ki vsebuje dizoprosiltenofovirat, in z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, ki zmanjšujejo biološko uporabnost atazanavirja (glejte poglavje 4.5 V primeru odtegnitve ritonavirja iz priporočenega režima zdravljenja z okrepitevijo farmakokinetike atazanavirja) ali v primeru pričakovanih težav s sodelovanjem bolnika pri zdravljenju.

Atazanavirja brez ritonavirja se ne sme uporabljati pri nosečnicah, saj možna suboptimalna izpostavljenost predstavlja pomembno tveganje za okužbo matere in vertikalni prenos.

Holelitiaza

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanvirjem, so poročali o pojavu holelitiaze (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih bolnikih je bilo potrebno dodatno zdravljenje v bolnišnici, pri nekaterih pa so se pojavili zapleti. Če se pojavijo znaki ali simptomi holelitiaze, je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Kronična ledvična bolezen

Med spremljanjem zdravila po začetku trženja so pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so se zdravili z atazanvirjem, z ritonavirjem ali brez njega, poročali o kronični ledvični bolezni. Obsežna prospektivna opazovalna študija je pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, z začetno normalno vrednostjo ocene glomerulne filtracije (eGFR), pokazala povezavo med večjo pojavnostjo kronične ledvične bolezni in kumulativno izpostavljenostjo režimu, ki je vseboval atazanavir/ritonavir. To povezavo so opazili ne glede na izpostavljenost dizoproksiltenofoviratu. Pri bolnikih je treba ves čas zdravljenja redno nadzirati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.8).

Nefrolitiaza

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanvirjem, so poročali o pojavu nefrolitiaze (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih bolnikih je bilo potrebno dodatno zdravljenje v bolnišnici, pri nekaterih pa so se pojavili zapleti. V nekaterih primerih je bila nefrolitiaza povezana z akutno odpovedjo ali insuficienco ledvic. Če se pojavijo znaki ali simptomi nefrolitiaze, je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART – *combination antiretroviral therapy*) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – *combination antiretroviral therapy*) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Kožni izpuščaj in z njim povezani sindromi

Izpuščaji so običajno blagi do zmerni makulopapulozni izbruhi na koži, ki se lahko pojavijo v prvih 3 tednih po začetku zdravljenja z atazanvirjem.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanvirjem, so poročali o pojavu Stevens-Johnsonovega sindroma, multiformnega eritema, toksičnih izbruhov na koži in sindroma medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (DRESS - *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*). Bolnikom je treba pojasniti znake in simptome kožnih reakcij in njihov morebiten pojav skrbno spremljati. V primeru pojava hudega kožnega izpuščaja je treba zdravljenje z zdravilom Atazanavir Accord prekiniti.

Najboljše rezultate ukrepanja v primeru pojava teh neželenih učinkov je mogoče doseči z njihovim zgodnjim odkritjem in s takojšnjo prekinitvijo uporabe katerega koli sumljivega zdravila. Če se pri

bolniku zaradi zdravljenja z atazanavirjem pojavita Stevens-Johnsonov sindrom ali sindrom DRESS, zdravljenja z zdravilom Atazanavir Accord morda ne boste smeli ponovno uvesti.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Atazanavirja ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba atazanavirja in nevirapina ali efavirenza ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če je potrebno sočasno zdravljenje z zdravilom Atazanavir Accord in z nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI - *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*), je v primeru sočasne uporabe efavirenza treba razmisliti o povečanju odmerka atazanavirja do 400 mg in povečanju odmerka ritonavirja do 200 mg, pri čemer je potreben skrben klinični nadzor.

Atazanavir se presnavlja v glavnem s CYP3A4. Atazanavirja ni priporočljivo uporabljati skupaj z zdravili, ki inducirajo CYP3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Uporaba zaviralcev PDE5 za zdravljenje erektilne disfunkcije: pri bolnikih, ki se zdravijo z atazanavirjem, je potrebna posebna previdnost pri predpisovanju zaviralcev PDE5 (sildenafil, tadalafil ali vardenafil) za zdravljenje erektilne disfunkcije. Pri sočasni uporabi atazanavirja in teh zdravil pričakujemo znaten porast njihovih koncentracij, kar posledično lahko privede do pojava neželenih učinkov zaviralcev PDE5, kot so hipotenzija, spremembe vida in priapizem (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba vorikonazola in atazanavirja z ritonavirjem ni priporočljiva, razen če ocena koristi/tveganj upraviči uporabo vorikonazola.

Pri večini bolnikov se pričakuje zmanjšanje izpostavljenosti tako vorikonazolu kot atazanavirju. Pri majhnem številu bolnikov brez funkcionalnega alela CYP2C19 pa se pričakuje znatno povečanje izpostavljenosti vorikonazolu (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja in flutikazona ali drugih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi salmeterola in atazanavirja se lahko poveča pojavnost kardiovaskularnih neželenih učinkov salmeterola. Sočasna uporaba salmeterola in atazanavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Absorpcija atazanavirja se lahko zmanjša, če je pH v želodcu visok, ne glede na vzrok.

Sočasna uporaba atazanavirja in zaviralcev protonske črpalke ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba atazanavirja in zaviralca protonske črpalke nujna, priporočamo skrben klinični nadzor in povečanje odmerka zdravila Atazanavir Accord na 400 mg skupaj s 100 mg ritonavirja. Odmerkov zaviralcev protonske črpalke, ki so primerljivi z 20 mg omeprazola, se ne sme preseči.

Sočasne uporabe atazanavirja z drugimi hormonskimi kontraceptivi ali peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo drug gestagen in ne norgestimat ali noretindron, niso raziskovali. Uporabi takih kontraceptivov se je tako treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Varnost

Pri pediatričnih bolnikih je asimptomatsko podaljšanje intervala PR pogostejše kot pri odraslih bolnikih. Pri pediatričnih bolnikih so poročali o asimptomatskem atrioventrikularnem bloku prve in druge stopnje (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri zdravljenih, za katera je znano, da inducirajo podaljšanje intervala PR. Pri pediatričnih bolnikih s predhodno prisotnimi težavami v prevajanju (atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje ali kompleksni kračni blok) je treba zdravilo Atazanavir Accord uporabljati previdno in samo v primerih, kjer so koristi za bolnika večje od

tveganja. Ob prisotnosti kliničnih znakov (npr. bradikardije) je priporočljivo spremljanje delovanja srca.

Učinkovitost

Atazanavir/ritonavir ni učinkovit pri virusnih sevih, pri katerih je prisotnih več mutacij, ki vodijo v odpornost.

Pomožne snovi

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi atazanavirja in ritonavirja lahko prevladajo presnovne interakcijske značilnosti ritonavirja, saj je ritonavir močnejši zaviralec CYP3A4 kot atazanavir. Pred začetkom zdravljenja z atazanavirjem in ritonavirjem je treba prebrati povzetek glavnih značilnosti ritonavirja.

Atazanavir se v jetrih presnavlja s CYP3A4 in le-tega zavira. Zato je kontraindicirana uporaba atazanavirja z zdravili, ki so substrati za CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks, npr. kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoqid, kinidin, bepridil, triazolam, peroralne oblike midazolama in alkaloidi ergot, zlasti ergotamin in dihidroergotamin (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba atazanavirja in zdravil, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir je kontraindicirana zaradi povečanja koncentracij grazoprevirja in elbasvirja v plazmi in možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT, povezanega s povečanimi koncentracijami grazoprevirja (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba zdravila Atazanavir Accord in fiksne kombinacije glecaprevir/pibrentasvir je kontraindicirana zaradi možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT, povezanega s pomembnim povečanjem koncentracij glecaprevirja in pibrentasvirja v plazmi (glejte poglavje 4.3).

Druge interakcije

V spodnji preglednici so navedene interakcije med atazanavirjem in drugimi zdravili (zvišanje je navedeno kot “↑”, znižanje kot “↓”, brez spremembe kot “↔”). V oklepaju je naveden 90 % interval zaupanja (IZ), če je podatek na voljo. Študije, navedene v preglednici 2, so bile izvedene pri zdravih osebah, če ni drugače navedeno. Pomembno je izpostaviti, da so bile številne študije izvedene brez okrepitev farmakokinetike atazanavirja, kar pa ni priporočen režim uporabe atazanavirja (glejte poglavje 4.4).

Če je odtegnitev ritonavirja pod restriktivnimi pogoji medicinsko upravičena (glejte poglavje 4.4), je posebno pozornost treba nameniti interakcijam atazanavirja, ki bi se v odsotnosti ritonavirja lahko razlikovale (glejte podatke pod preglednico 2).

Preglednica 2: Interakcija med atazanavirjem in drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z VIRUSOM HEPATITISA C		
grazoprevir 200 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan)	atazanavir AUC: ↑43 % (↑30 % ↑57 %) atazanavir C _{max} : ↑12 % (↑1 % ↑24 %) atazanavir C _{min} : ↑23 % (↑13 % ↑134 %)	Sočasna uporaba atazanavirja in elbasvirja/grazoprevirja je kontraindicirana zaradi pričakovanega povečanja koncentracij grazoprevirja v plazmi in s tem povezanega

	<p>grazoprevir AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %)</p> <p>grazoprevir C_{max}: ↑524 % (↑342 % ↑781 %)</p> <p>grazoprevir C_{min}: ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %)</p> <p>Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja so se koncentracije grazoprevirja močno povečale.</p>	<p>možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>elbasvir 50 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan)</p>	<p>atazanavir AUC: ↑7 % (↑2 % ↑17 %)</p> <p>atazanavir C_{max}: ↑2 % (↑4 % ↑8 %)</p> <p>atazanavir C_{min}: ↑15 % (↑2 % ↑29 %)</p> <p>elbasvir AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %)</p> <p>elbasvir C_{max}: ↑315 % (↑246 % ↑397 %)</p> <p>elbasvir C_{min}: ↑545 % (↑451 % ↑654 %)</p> <p>Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja so se koncentracije elbasvirja povečale.</p>	
<p>sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voksilaprevir 100 mg enkratni odmerki* (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan)</p>	<p>ofosbuvir AUC : ↑40 % (↑25 % ↑57 %)</p> <p>sofosbuvir C_{max} : ↑29 % (↑9 % ↑52 %)</p> <p>velpatasvir AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %)</p> <p>velpatasvir C_{max} : ↑29 % (↑7 % ↑56 %)</p> <p>voksilaprevir AUC : ↑331 % (↑276 % ↑393 %)</p> <p>voksilaprevir C_{max} : ↑342 % (↑265 % ↑435 %)</p> <p>*Pomanjkanje mej farmakokinetičnih interakcij 70–143 %</p> <p>Vpliva na izpostavljenost atazanavirju in ritonavirju niso raziskovali. Pričakovano: ↔ atazanavir ↔ ritonavir</p> <p>Mehanizem interakcije med atazanavirjem/ritonavirjem in sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem je zaviranje OATP1B, Pgp in CYP3A.</p>	<p>Pri sočasni uporabi atazanavirja in zdravil, ki vsebujejo voksilaprevir, je pričakovati povečanje koncentracij voksilaprevirja. Sočasna uporaba atazanavirja in zdravil, ki vsebujejo voksilaprevir, ni priporočljiva.</p>
<p>glekaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg enkrat na dan</p>	<p>glekaprevir AUC : ↑553 % (↑424 % ↑714 %)</p> <p>glekaprevir C_{max} : ↑306 % (↑215 %</p>	<p>Sočasna uporaba atazanavirja in glekaprevirja/pibrentasvirja je kontraindicirana zaradi možnega</p>

(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan*)	<p>↑423 %) glekaprevir C_{min} : ↑1330 % (↑885 % ↑1970 %)</p> <p>pibrentasvir AUC : ↑64 % (↑48 % ↑82 %) pibrentasvir C_{max} : ↑29 % (↑15 % ↑45 %) pibrentasvir C_{min}: ↑129 % (↑95 % ↑168 %)</p> <p>* Poročali so o vplivu atazanavirja in ritonavirja na prvi odmerek glekaprevirja in pibrentasvirja.</p>	večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT, povezanega s pomembnim povečanjem koncentracij glekaprevirja in pibrentasvirja v plazmi (glejte poglavje 4.3).
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA		
<i>Zaviralci proteaz:</i> Sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja in drugih zaviralcev proteaz niso raziskovali. Pri sočasni uporabi pričakujemo, da se bo izpostavljenost drugim zaviralcem proteaz povečala, zato sočasna uporaba ni priporočljiva.		
ritonavir 100 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan) Študije, izvedene pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.	<p>atazanavir AUC: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)* atazanavir C_{max}: ↑120 % (↑56 % ↑211 %)* atazanavir C_{min}: ↑713 % (↑359 % ↑1339 %)*</p> <p>* V kombinirani analizi so atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg (n = 33) primerjali z atazanavirjem 400 mg brez ritonavirja (n = 28). Mehanizem interakcije med atazanavirjem in ritonavirjem je zaviranje CYP3A4.</p>	Ritonavir 100 mg enkrat na dan se uporablja kot stopnjevalec farmakokinetike atazanavirja.
indinavir	Indinavir je bil povezan z indirektno nekonjugirano hiperbilirubinemijo, ki je bila posledica zaviranja UGT.	Sočasne uporabe atazanavirja in indinavirja ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).
<i>Nukleozidni/nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI- nucleoside reverse transcriptase inhibitor)</i>		
lamivudin 150 mg dvakrat na dan + zidovudin 300 mg dvakrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Pomembnih vplivov na koncentracije lamivudina in zidovudina niso opazili.	Na osnovi teh podatkov in ker pomembnejšega vpliva ritonavirja na farmakokinetiko NRTI-jev ne pričakujemo, pri sočasni uporabi teh zdravil in atazanavirja ne pričakujemo, da bi se izpostavljenost sočasno uporabljenim zdravilom pomembneje spremenila.
abakavir	Pri sočasni uporabi abakavirja in atazanavirja pomembnejših sprememb v izpostavljenosti abakavirju ne pričakujemo.	
didanozin (pufrane tablete) 200 mg/stavudin 40 mg, oboje v enkratnem	atazanavir, sočasna uporaba z ddI + d4T (na tešče) atazanavir AUC ↓87 % (↓92 % ↓79 %)	didanozin mora bolnik jemati na prazen želodec 2 uri po atazanavirju, ki ga vzame skupaj

<p>odmerku (atazanavir 400 mg enkratni odmerek)</p>	<p>atazanavir C_{max} ↓89 % (↓94 % ↓82 %) atazanavir C_{min} ↓84 % (↓90 % ↓73 %)</p> <p>atazanavir, uporaba 1 uro po dDI + d4T (na tešče) atazanavir AUC ↔3 % (↓36 % ↑67 %) atazanavir C_{max} ↑12 % (↓33 % ↑18 %) atazanavir C_{min} ↔3 % (↓39 % ↑73 %)</p> <p>Pri sočasni uporabi z didanozinom (pufrane tablete) in s stavudinom so se koncentracije atazanavirja močno zmanjšale. Mehanizem te interakcije je manjša topnost atazanavirja pri višjem pH-ju zaradi antacidnega sredstva v didanozin pufranih tabletah. Pomembnih vplivov na koncentracije didanozina in stavudina niso opazili.</p>	<p>s hrano. Pri sočasni uporabi stavudina in atazanavirja pomembnejših sprememb v izpostavljenosti stavudinu ne pričakujemo.</p>
<p>didanozin (gastrorezistentne kapsule) 400 mg enkratni odmerek (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p>	<p>didanozin (skupaj s hrano) didanozin AUC ↓34 % (↓41 % ↓27 %) didanozin C_{max} ↓38 % (↓48 % ↓26 %) didanozin C_{min} ↑25 % (↓8 % ↑69 %)</p> <p>Pri sočasni uporabi z didanozinom v obliki gastrorezistentnih kapsul pomembnejših vplivov na koncentracije atazanavirja niso opazili, vendar pa so se zaradi uporabe skupaj s hrano koncentracije didanozina zmanjšale.</p>	
<p>dizoprosiltenofovirijev fumarat 300 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p> <p>300 mg dizoprosiltenofovirijevega fumarata ustreza 245 mg dizoprosiltenofovirata.</p> <p>Študije, izvedene pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.</p>	<p>atazanavir AUC ↓22 % (↓35 % ↓6 %)* atazanavir C_{max} ↓16 % (↓30 % ↔0 %)* * atazanavir C_{min} ↓23 % (↓43 % ↑2 %)*</p> <p>* Kombinirana analiza več kliničnih študij, v katerih so uporabo atazanavirja/ritonavirja 300/100 mg skupaj z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom v odmerku 300 mg (n = 39) primerjali z uporabo atazanavirja/ritonavirja 300/100 mg (n = 33).</p> <p>Učinkovitost atazanavirja/ritonavirja v kombinaciji z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom pri predhodno že zdravljenih bolnikih je bila dokazana v klinični študiji 045, pri predhodno še nezdravljenih bolnikih pa v klinični študiji 138 (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Mehanizem interakcije med atazanavirjem in dizoprosiltenofovirijevim fumaratom ni znan.</p>	<p>Pri sočasni uporabi dizoprosiltenofovirijevega fumarata je priporočljivo atazanavir v odmerku 300 mg uporabljati skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg in dizoprosiltenofovirijevim fumaratom v odmerku 300 mg (vse v obliki enkratnega odmerka skupaj s hrano).</p>

<p>dizoprosiltenofovirijev fumarat 300 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p> <p>300 mg dizoprosiltenofovirijevega fumarata ustreza 245 mg dizoprosiltenofovirata.</p>	<p>dizoprosiltenofovirijev fumarat AUC ↑37 % (↑30 % ↑45 %) dizoprosiltenofovirijev fumarat C_{max} ↑34 % (↑20 % ↑51 %) dizoprosiltenofovirijev fumarat C_{min} ↑29 % (↑21 % ↑36 %)</p>	<p>Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov dizoprosiltenofovirijevega fumarata, vključno z motnjami delovanja ledvic.</p>
<p><i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI-non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)</i></p>		
<p>efavirenz 600 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p>	<p>atazanavir (popoldan): vse skupaj s hrano atazanavir AUC ↔0 % (↓9 % ↑10%)* atazanavir C_{max} ↑17 % (↑8 % ↑27 %)* atazanavir C_{min} ↓42 % (↓51 % ↓31 %)*</p>	<p>Sočasne uporabe efavirenza in atazanavirja ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).</p>
<p>efavirenz 600 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 200 mg enkrat na dan)</p>	<p>atazanavir (popoldan): vse skupaj s hrano atazanavir AUC ↔6 % (↓10 % ↑26 %) */** atazanavir C_{max} ↔9 % (↓5 % ↑26 %) */** atazanavir C_{min} ↔12 % (↓16 % ↑49 %) */**</p> <p>* Pri primerjavi atazanavirja 300 mg/ritonavirja 100 mg enkrat na dan zvečer brez efavirenza. To zmanjšanje vrednosti C_{min} atazanavirja lahko negativno vpliva na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije efavirenz/atazanavir je indukcija CYP3A4. ** Na osnovi predhodnih primerjav.</p>	
<p>nevirapin 200 mg dvakrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p> <p>Študija, izvedene pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.</p>	<p>nevirapin AUC ↑26 % (↑17 % ↑36 %) nevirapin C_{max} ↑21 % (↑11 % ↑32 %) nevirapin C_{min} ↑35 % (↑25 % ↑47 %)</p> <p>atazanavir AUC ↓19 % (↓35 % ↑2 %)* atazanavir C_{max} ↔2 % (↓15 % ↑24 %)* atazanavir C_{min} ↓59 % (↓73 % ↓40 %)*</p> <p>* Pri primerjavi atazanavirja v odmerku 300 mg in ritonavirja v odmerku 100 mg brez nevirapina. To zmanjšanje vrednosti C_{min} atazanavirja lahko negativno vpliva na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije nevirapin/atazanavir je indukcija CYP3A4.</p>	<p>Sočasne uporabe nevirapina in atazanavirja ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).</p>
<p><i>Zaviralci integraze</i></p>		

raltegravir 400 mg dvakrat na dan (atazanavir/ritonavir)	raltegravir AUC ↑41 % raltegravir C _{max} ↑24 % raltegravir C _{12ur} ↑77 %	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<i>Zaviralci HCV-proteaz</i>		
boceprevir 800 mg trikrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan)	boceprevir AUC ↔5 % boceprevir C _{max} ↔7 % boceprevir C _{min} ↔18 % atazanavir AUC ↓35 % atazanavir C _{max} ↓25 % atazanavir C _{min} ↓49 % ritonavir AUC ↓36 % ritonavir C _{max} ↓27 % ritonavir C _{min} ↓45 %	Sočasna uporaba atazanavirja/ritonavirja z boceprevirjem je povzročila zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju, kar je lahko povezano s slabšo učinkovitostjo in izgubo nadzora nad virusom HIV. O sočasni uporabi, če je le-ta potrebna, je smiselno razmisliti pri vsakem posameznem bolniku z nadzorovanim bremenom virusa HIV in z okužbo s sevi virusa HIV, ki niso odporni na režim zdravljenja. Priporočljivo je pogostejše klinično in laboratorijsko spremljanje nadzora nad virusom HIV.
ANTIBIOTIKI		
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	klaritromicin AUC ↑94 % (↑75 % ↑116 %) klaritromicin C _{max} ↑50 % (↑32 % ↑71 %) klaritromicin C _{min} ↑160 % (↑135 % ↑188 %) 14-OH klaritromicin 14-OH klaritromicin AUC ↓70 % (↓74 % ↓66 %) 14-OH klaritromicin C _{max} ↓72 % (↓76 % ↓67 %) 14-OH klaritromicin C _{min} ↓62 % (↓66 % ↓58 %) atazanavir AUC ↑28 % (↑16 % ↑43 %) atazanavir C _{max} ↔6 % (↓7 % ↑20 %) atazanavir C _{min} ↑91 % (↑66 % ↑121 %)	Priporočil za zmanjšanje odmerka ne moremo podati. Če se atazanavir uporablja skupaj s klaritromicinom, je potrebna previdnost.
Pri zmanjšanju odmerka klaritromicina lahko pride do subterapevtskih koncentracij 14-OH klaritromicina. Mehanizem interakcije klaritromicin/atazanavir je zaviranje CYP3A4.		
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE GLIVIČNIH OKUŽB		

ketokonazol 200 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Pomembnega vpliva na koncentracije atazanavirja niso opazili.	Ketokonazol in itrakonazol je treba uporabljati previdno skupaj z atazanavirjem/ritonavirjem. Uporaba visokih odmerkov ketokonazola in itrakonazola (> 200 mg/dan) ni priporočljiva.
itrakonazol	Itrakonazol je podobno kot ketokonazol močan zaviralec in tudi substrat za CYP3A4.	
	Na osnovi podatkov, pridobljenih pri uporabi drugih okrepljenih zaviralcev proteaz in ketokonazola, kjer se je vrednost AUC ketokonazola povečala za 3-krat, pri uporabi atazanavirja/ritonavirja pričakujemo, da se bodo koncentracije ketokonazola ali itrakonazola povečale.	
vorikonazol 200 mg dvakrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan) Osebe z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19.	vorikonazol AUC ↓33 % (↓42 % ↓22 %) vorikonazol C _{max} ↓10 % (↓22 % ↓4 %) vorikonazol C _{min} ↓39 % (↓49 % ↓28 %) atazanavir AUC ↓12 % (↓18 % ↓5 %) atazanavir C _{max} ↓13 % (↓20 % ↓4 %) atazanavir C _{min} ↓20 % (↓28 % ↓10 %) ritonavir AUC ↓12 % (↓17 % ↓7 %) ritonavir C _{max} ↓9 % (↓17 % ↔0 %) ritonavir C _{min} ↓25 % (↓35 % ↓14 %) Pri večini bolnikov z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19 se pričakuje zmanjšanje izpostavljenosti tako vorikonazolu kot atazanavirju.	Sočasna uporaba vorikonazola in atazanavirja z ritonavirjem ni priporočljiva, razen če ocena koristi/tveganj pri bolniku upraviči uporabo vorikonazola (glejte poglavje 4.4). Kadar je potrebno zdravljenje z vorikonazolom, je treba, če je to možno, določiti bolnikov genotip CYP2C19. Če je sočasno zdravljenje neizogibno, sledite naslednjim priporočilom glede na bolnikov status CYP2C19:
vorikonazol 50 mg dvakrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan) Osebe brez funkcionalnega alela CYP2C19.	vorikonazol AUC ↑561 % (↑451 % ↑699 %) vorikonazol C _{max} ↑438 % (↑355 % ↑539 %) vorikonazol C _{min} ↑765 % (↑571 % ↑1,020 %) atazanavir AUC ↓20 % (↓35 % ↓3 %) atazanavir C _{max} ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) atazanavir C _{min} ↓31 % (↓46 % ↓13 %) ritonavir AUC ↓11 % (↓20 % ↓1 %) ritonavir C _{max} ↓11 % (↓24 % ↑4 %) ritonavir C _{min} ↓19 % (↓35 % ↑1 %) Pri majhnem številu bolnikov brez funkcionalnega alela CYP2C19 se pričakuje znatno povečanje izpostavljenosti vorikonazolu.	– pri bolnikih z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19 se priporoča skrben klinični nadzor glede izgube učinkovitosti tako vorikonazola (klinični znaki) kot atazanavirja (virološki odgovor). – pri bolnikih brez funkcionalnega alela CYP2C19 se priporoča skrben nadzor kliničnih in laboratorijskih parametrov glede neželenih učinkov vorikonazola. Če določitev genotipa ni možna, je treba bolnika skrbno spremljati tako glede varnosti kot učinkovitosti zdravljenja.
flukonazol 200 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg in	Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja in flukonazola se koncentracije atazanavirja in	Odmerkov flukonazola in atazanavirja ni treba prilagajati.

ritonavir 100 mg enkrat na dan)	flukonazola niso pomembneje spremenile.	
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBakterIJAMI		
rifabutin 150 mg dvakrat na teden (atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg enkrat na dan)	<p>rifabutin AUC ↑48 % (↑19 % ↑84 %) **</p> <p>rifabutin C_{max} ↑149 % (↑103 % ↑206 %) **</p> <p>rifabutin C_{min} ↑40 % (↑5 % ↑87 %) **</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin AUC ↑990 % (↑714 % ↑1361 %) **</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin C_{max} ↑677 % (↑513 % ↑883 %) **</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin C_{min} ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %) **</p> <p>** Pri primerjavi z uporabo samega rifabutina v odmerku 150 mg enkrat na dan. Skupna vrednost AUC rifabutina in 25-O-dezacetil-rifabutina: ↑119 % (↑78 % ↑169 %).</p> <p>Pri predhodnih študijah rifabutin ni vplival na farmakokinetiko atazanavirja.</p>	<p>Pri sočasni uporabi v kombinaciji z atazanavirjem je priporočeni odmerek rifabutina 150 mg 3-krat na teden na določene dneve (na primer ponedeljek-sreda-petek). Zaradi pričakovane večje izpostavljenosti rifabutinu je potrebno pogostejše spremljanje neželenih učinkov rifabutina, vključno z nevtropenijo in uveitisom. Pri bolnikih, ki rifabutina v odmerku 150 mg 3-krat na teden ne prenašajo, je odmerek rifabutina priporočljivo zmanjšati na 150 mg 2-krat na teden na določena dneva. Zavedati se je treba, da z uporabo rifabutina v odmerku 150 mg 2-krat na teden izpostavljenost rifabutinu morda ne bo optimalna, kar lahko predstavlja tveganje za pojav odpornosti na rifamicin in neuspeh zdravljenja. Odmerka atazanavirja ni treba prilagajati.</p>
rifampicin	<p>rifampicin je močan induktor CYP3A4. Dokazano je bilo, da se vrednosti AUC atazanavirja zmanjšajo za 72 %. Posledica tega je lahko upad protivirusnega delovanja in razvoj rezistence. Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti z zvečanjem odmerka atazanavirja ali drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov.</p>	<p>Sočasna uporaba rifampicina in atazanavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
ANTIPSIHOTIKI		
kvetiapin	<p>Ker atazanavir zavira CYP3A4, pričakujemo povečanje koncentracij kvetiapina.</p>	<p>Sočasna uporaba kvetiapina z atazanavirjem je kontraindicirana, saj lahko atazanavir okrepi toksične učinke kvetiapina. Zvišane koncentracije kvetiapina v plazmi lahko povzročijo komo (glejte poglavje 4.3).</p>
lurasidon	<p>Atazanavir lahko z zaviranjem CYP3A4 zviša vrednosti lurasidona v plazmi.</p>	<p>Sočasna uporaba lurasidona z atazanavirjem je kontraindicirana, saj lahko</p>

		atazanavir okrepi toksične učinke lurasidona (glejte poglavje 4.3).
ZDRAVILA ZA ZMANJŠEVANJE KISLOSTI ŽELODCNEGA SOKA		
<i>Antagonisti histaminskih receptorjev H₂</i>		
Brez tenofovirja		
Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v priporočenem odmerku 300/100 mg enkrat na dan		Pri bolnikih, ki se ne zdravijo z dizoprosiltenofoviratom, je treba pri sočasni uporabi atazanavirja 300 mg z ritonavirjem 100 mg in antagonistom histaminskih receptorjev H ₂ le- tega uporabljati v odmerku, ki ne presega odmerka, ekvivalentnega famotidinu 20 mg dvakrat na dan. Če je potreben večji odmerek antagonista histaminskih receptorjev H ₂ (npr. famotidin 40 mg dvakrat na dan ali ekvivalenten odmerek), je treba razmisliti o povečanju odmerka atazanavirja/ritonavirja iz 300/100 mg na 400/100 mg.
famotidin 20 mg dvakrat na dan	atazanavir AUC ↓18 % (↓25 % ↑1 %) atazanavir C _{max} ↓20 % (↓32 % ↓7 %) atazanavir C _{min} ↔1 % (↓16 % ↑18 %)	
famotidin 40 mg dvakrat na dan	atazanavir AUC ↓23 % (↓32 % ↓14 %) atazanavir C _{max} ↓23 % (↓33 % ↓12 %) atazanavir C _{min} ↓20 % (↓31 % ↓8 %)	
Pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli atazanavir/ritonavir v večjem odmerku, to je 400/100 mg enkrat na dan		
famotidin 40 mg dvakrat na dan	atazanavir AUC ↔3 % (↓14 % ↑22 %) atazanavir C _{max} ↔2 % (↓13 % ↑8 %) atazanavir C _{min} ↓14 % (↓32 % ↑8 %)	
Z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom v odmerku 300 mg enkrat na dan (kar ustreza 245 mg dizoprosiltenofovirata)		
Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v priporočenem odmerku 300/100 mg enkrat na dan		Pri bolnikih, ki se zdravijo z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom: če se sočasno uporablja atazanavir/ritonavir v kombinaciji z obema, dizoprosiltenofovirijevim fumaratom in antagonistom histaminskih receptorjev H ₂ , je priporočljivo, da se odmerek atazanavirja poveča na 400 mg in uporablja skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg. Odmerka, ki je primerljiv s 40 mg famotidina dvakrat na dan, se ne sme preseči.
famotidin 20 mg dvakrat na dan	atazanavir AUC ↓21 % (↓34 % ↓4 %)* atazanavir C _{max} ↓21 % (↓36 % ↓4 %)* atazanavir C _{min} ↓19 % (↓37 % ↑5 %)*	
famotidin 40 mg dvakrat na dan	atazanavir AUC ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* atazanavir C _{max} ↓23 % (↓36 % ↓8 %)* atazanavir C _{min} ↓25 % (↓47 % ↑7 %)*	
Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v zvišanem odmerku 400/100 mg enkrat na dan		
famotidin 20 mg dvakrat na dan	atazanavir AUC ↑18 % (↑6,5 % ↑30 %)* atazanavir C _{max} ↑18 % (↑6,7 % ↑31 %)* atazanavir C _{min} ↑24 % (↑10 % ↑39 %)*	
famotidin 40 mg dvakrat na dan	atazanavir AUC ↔2,3 % (↓13 % ↑10 %)* atazanavir C _{max} ↔5 % (↓17 % ↑8,4 %)* atazanavir C _{min} ↔1,3 % (↓10 % ↑15 %)*	
	* V primerjavi z uporabo atazanavirja v odmerku 300 mg enkrat na dan,	

	<p>ritonavirja v odmerku 100 mg enkrat na dan in dizoproksiltenofovirijevega fumarata v odmerku 300 mg, vse v obliki enkratnega odmerka skupaj s hrano. Pri uporabi atazanavirja v odmerku 300 mg in ritonavirja v odmerku 100 mg brez dizoproksiltenofovirijevega fumarata pa pričakujemo, da se bodo koncentracije atazanavirja še dodatno zmanjšale za približno 20 %.</p> <p>Mehanizem interakcije je zmanjšana topnost atazanavirja zaradi zvišane vrednosti pH želodčnega soka, ki je posledica uporabe antagonista histaminskih receptorjev H₂.</p>	
<i>Zaviralci protonske črpalke</i>		
<p>omeprazol 40 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p>	<p>atazanavir (dopoldan): 2 uri po omeprazolu atazanavir AUC ↓61 % (↓65 % ↓55 %) atazanavir C_{max} ↓66 % (↓62 % ↓49 %) atazanavir C_{min} ↓65 % (↓71 % ↓59 %)</p>	<p>Sočasne uporabe atazanavirja z ritonavirjem in zaviralcev protonske črpalke ne priporočamo. Če je uporaba kombinacije nujna, je potreben skrben klinični nadzor, odmerek atazanavirja pa je treba povečati na 400 mg in ga uporabljati skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg. Odmerkov zaviralcev protonske črpalke, ki so primerljivi z 20 mg omeprazola, se ne sme preseči (glejte poglavje 4.4).</p>
<p>omeprazol 20 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p>	<p>atazanavir (dopoldan): 1 uro po omeprazolu atazanavir AUC ↓30 % (↓43 % ↓14 %) * atazanavir C_{max} ↓31 % (↓42 % ↓17 %) * atazanavir C_{min} ↓31 % (↓46 % ↓12 %) *</p> <p>* Pri primerjavi z atazanavirjem 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan. Če so povečan odmerek atazanavirja/ritonavirja (400/100 mg enkrat na dan) začasno ločili od uporabe omeprazola za 12 ur, se zmanjšanje vrednosti AUC, C_{max} in C_{min} ni ublažilo. Študije sicer niso bile izvedene, vendar pa podobne rezultate pričakujemo tudi pri uporabi drugih zaviralcev protonske črpalke. To zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju lahko vpliva negativno na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije je zmanjšana topnost atazanavirja zaradi zvišanja vrednosti pH želodčnega soka, ki je posledica uporabe zaviralca protonske črpalke.</p>	
<i>Antacidi</i>		
<p>Antacidi in zdravila, ki vsebujejo pufre</p>	<p>Pri sočasni uporabi atazanavirja in antacidov, vključno z zdravili, ki</p>	<p>Atazanavir je treba uporabljati 2 uri pred ali 1 uro po uporabi</p>

	vsebujejo pufre, se zaradi zvišanja vrednosti pH želodčne vsebine lahko zmanjšajo koncentracije atazanavirja.	antacida ali zdravila, ki vsebuje puffer.
ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA-1		
alfuzosin	Tveganje za porast koncentracij alfuzosina in posledičen pojav hipotenzije. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba alfuzosina z atazanavirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTIKOAGULANTI		
varfarin	Pri sočasni uporabi atazanavirja se koncentracije varfarina lahko povečajo ali zmanjšajo.	Med zdravljenjem z atazanavirjem priporočamo skrben nadzor internacionalnega normaliziranega razmerja (INR), še posebej ob uvedbi zdravljenja.
ANTIPILEPTIKI		
karbamazepin	Atazanavir lahko z zaviranjem CYP3A4 zviša vrednosti karbamazepina v plazmi. Zaradi inducirajočega učinka karbamazepina zmanjšanja izpostavljenosti atazanavirju ne moremo izključiti.	Karbamazepin je treba v kombinaciji z atazanavirjem uporabljati previdno. Po potrebi je treba spremljati koncentracije karbamazepina v serumu in odmerek ustrezno prilagoditi. Pri bolniku je treba skrbno spremljati virusni odziv.
fenitoin, fenobarbital	Ritonavir lahko zaradi indukcije CYP2C9 in CYP2C19 zmanjša vrednosti fenitoina in/ali fenobarbitala v plazmi. Zaradi inducirajočega učinka fenitoina/fenobarbitala zmanjšanja izpostavljenosti atazanavirju ne moremo izključiti.	Fenobarbital in fenitoin je treba v kombinaciji z atazanavirjem/ritonavirjem uporabljati previdno. Če se atazanavir/ritonavir uporablja sočasno bodisi s fenitoinom bodisi s fenobarbitalom, bo odmerek fenitoina ali fenobarbitala morda treba prilagoditi. Pri bolniku je treba skrbno spremljati virusni odziv.
lamotrigin	Pri sočasni uporabi lamotrigina in atazanavirja/ritonavirja se zaradi indukcije UGT1A4 lahko zmanjšajo koncentracije lamotrigina v plazmi.	Lamotrigin je treba v kombinaciji z atazanavirjem/ritonavirjem uporabljati previdno. Po potrebi je treba spremljati koncentracije lamotrigina in odmerek ustrezno prilagoditi.
ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOSUPRESIVI		
<i>Zdravila z delovanjem na novotvorbe</i>		
irinotekan	Atazanavir zavira UGT in lahko vpliva	Če se atazanavir uporablja

	na presnovo irinotekana, pri čemer se toksičnost irinotekana lahko poveča.	skupaj z irinotekanom, je bolnika treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov irinotekana.
<i>Imunosupresivi</i>		
ciklosporin takrolimus sirolimus	Pri sočasni uporabi z atazanavirjem se zaradi zavrtja CYP3A4 lahko koncentracije teh imunosupresivov povečajo.	Priporočamo pogostejše spremljanje terapevtskih koncentracij teh zdravil, dokler se plazemske vrednosti ne ustalijo.
ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA		
<i>Antiaritmiki</i>		
amjodaron, lidokain za sistemsko uporabo, kinidin	Pri sočasni uporabi z atazanavirjem se lahko koncentracije teh antiaritmikov povečajo. Mehanizem interakcije med amjodaronom ali sistemskim lidokainom ter atazanavirjem je zavrtje CYP3A. Kinidin ima ozko terapevtsko okno, njegova uporaba pa je kontraindicirana zaradi možne inhibicije CYP3A z atazanavirjem.	Potrebna je previdnost. Priporočamo nadziranje terapevtskih koncentracij, če je to mogoče. Sočasna uporaba kinidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>		
bepidil	Atazanavirja se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrat za CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks.	Sočasna uporaba bepidila je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
diltiazem 180 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	diltiazem AUC ↑125 % (↑109 % ↑141 %) diltiazem C _{max} ↑98 % (↑78 % ↑119 %) diltiazem C _{min} ↑142 % (↑114 % ↑173 %) dezacetil-diltiazem AUC ↑165 % (↑145 % ↑187 %) dezacetil-diltiazem C _{max} ↑172 % (↑144 % ↑203 %) dezacetil-diltiazem C _{min} ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Pomembnih učinkov na koncentracije atazanavirja niso opazili. V primerjavi z uporabo atazanavirja samega so poročali o podaljšanju najdaljšega PR-intervalu. Sočasne uporabe diltiazema in atazanavirja/ritonavirja niso raziskovali. Mehanizem interakcije diltiazem/atazanavir je inhibicija CYP3A4.	Priporočamo začetno zmanjšanje odmerka diltiazema za 50 % ter kasnejše povečevanje odmerka v skladu s spremljanjem EKG.
verapamil	Pri sočasni uporabi z atazanavirjem se lahko serumske koncentracije verapamila povečajo zaradi inhibicije	Pri sočasni uporabi atazanavirja in verapamila je potrebna previdnost.

	CYP3A4.	
KORTIKOSTEROIDI		
flutikazonpropionat za intranazalno uporabo 50 µg 4-krat na dan, 7 dni (ritonavir 100 mg kapsule dvakrat na dan)	Plazemske vrednosti flutikazonpropionata so se znatno povečale, intrinzične vrednosti kortizola pa zmanjšale za približno 86 % (90 % interval zaupanja; 82–89 %). Večje učinke lahko pričakujemo pri uporabi inhalacijskih oblik flutikazonpropionata. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijske ali intranazalne oblike flutikazonpropionata, so poročali o pojavu sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo. Omenjeni sistemski kortikosteroidni učinki se lahko pojavijo tudi pri uporabi drugih kortikosteroidov, ki se presnavljajo s P450 3A, npr. budezonida. Učinki visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na vrednosti ritonavirja v plazmi trenutno še niso znani. Mehanizem interakcije je inhibicija CYP3A4.	Sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja in teh glukokortikoidov ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov (glejte poglavje 4.4). Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka glukokortikoida in skrbno nadzirati morebiten pojav lokalnih ali sistemskih učinkov ali glukokortikoid zamenjati s takšnim, ki ni substrat za CYP3A4 (npr. beklometazon). V primeru prekinitve zdravljenja z glukokortikoidom bo morda treba odmerek zmanjševati postopoma daljši čas.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE EREKILNE DISFUNKCIJE		
<i>Zaviralci PDE5</i>		
sildenafil, tadalafil, vardenafil	Sildenafil, tadalafil in vardenafil se presnavljajo s CYP3A4. Pri sočasni uporabi z atazanavirjem se lahko koncentracije zaviralca PDE5 povečajo in pojavijo njegovi neželeni učinki, kot so hipotenzija, spremembe vida in priapizem. Mehanizem te interakcije je zaviranje CYP3A4.	Bolnike je treba opozoriti na te možne neželene učinke pri uporabi zaviralcev PDE5 za zdravljenje erektilne disfunkcije, če se jih uporablja skupaj z atazanavirjem (glejte poglavje 4.4). Za nadaljnje informacije o sočasni uporabi atazanavirja in sildenafilu glejte tudi PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA v tej preglednici.
PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Pri sočasni uporabi šentjanževke in atazanavirja lahko pričakujemo pomembno zmanjšanje plazemskih vrednosti atazanavirja. Ta učinek je lahko posledica indukcije CYP3A4. Obstaja tveganje za izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti (glejte poglavje 4.3).	Sočasna uporaba atazanavirja in pripravkov s šentjanževko je kontraindicirana.
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		

<p>etinilestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p>	<p>etinilestradiol AUC ↓19 % (↓25 % ↓13 %) etinilestradiol C_{max} ↓16 % (↓26 % ↓5 %) etinilestradiol C_{min} ↓37 % (↓45 % ↓29 %)</p> <p>norgestimat AUC ↑85 % (↑67 % ↑105 %) norgestimat C_{max} ↑68 % (↑51 % ↑88 %) norgestimat C_{min} ↑102 % (↑77 % ↑131 %)</p> <p>Zaradi zaviralnega učinka atazanavirja na UGT in CYP3A4 so se koncentracije etinilestradiola pri uporabi atazanavirja samega povečale, vendar pa so se zaradi inducirajočega učinka ritonavirja pri uporabi atazanavirja/ritonavirja vrednosti etinilestradiola zmanjšale.</p> <p>Zaradi večje izpostavljenosti gestagenu se lahko pojavijo s tem povezani neželeni učinki (npr. odpornost proti insulinu, dislipidemija, akne in madeži na perilu), kar lahko vpliva na sodelovanje bolnice pri zdravljenju.</p>	<p>Če se peroralni kontraceptiv uporablja skupaj z atazanavirjem/ritonavirjem, je priporočljivo, da peroralni kontraceptiv vsebuje vsaj 30 µg etinilestradiola. Bolnico je treba opozoriti, da se mora dosledno držati režima odmerjanja kontraceptiva. Sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja z drugimi hormonskimi kontraceptivi ali peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo drug gestagen in ne norgestimat, niso raziskovali. Uporabi takih kontraceptivov se je tako treba izogibati. Priporočljiva je uporaba druge zanesljive metode kontracepcije.</p>
<p>etinilestradiol 35 µg + noretindron (atazanavir 400 mg enkrat na dan)</p>	<p>etinilestradiol AUC ↑48 % (↑31 % ↑68 %) etinilestradiol C_{max} ↑15 % (↓1 % ↑32 %) etinilestradiol C_{min} ↑91 % (↑57 % ↑133 %)</p> <p>noretindron AUC ↑110 % (↑68 % ↑162 %) noretindron C_{max} ↑67 % (↑42 % ↑196 %) noretindron C_{min} ↑262 % (↑157 % ↑409 %)</p> <p>Zaradi večje izpostavljenosti gestagenu se lahko pojavijo s tem povezani neželeni učinki (npr. odpornost proti insulinu, dislipidemija, akne in madeži na perilu), kar lahko vpliva na sodelovanje bolnice pri zdravljenju.</p>	
<p>ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE RAVNI LIPIDOV</p>		
<p><i>Zaviralci reduktaze HMG-CoA</i></p>		
<p>simvastatin</p>	<p>Presnova simvastatina in lovastatina je</p>	<p>Sočasna uporaba simvastatina</p>

lovastatin	močno odvisna od CYP3A4. Pri sočasni uporabi atazanavirja se lahko koncentracije povečajo.	ali lovastatina z atazanavirjem je kontraindicirana zaradi večjega tveganja za pojav miopatije, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin	Tudi atorvastatin se presnavlja s CYP3A4, zato tudi pri atorvastatinu obstaja tveganje za pojav miopatije vključno z rabdomiolizo.	Sočasna uporaba atorvastatina z atazanavirjem ni priporočljiva. Če je uporaba atorvastatina nujno potrebna, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in natančno spremljati varnost (glejte poglavje 4.4).
pravastatin fluvastatin	Čeprav ni bilo raziskovano, obstaja možnost za povečano izpostavljenost pravastatinu ali fluvastatinu ob sočasni uporabi z zaviralci proteaz. Pravastatin se ne presnavlja s CYP3A4. Fluvastatin se delno presnavlja s CYP2C9.	Potrebna je previdnost.
INHALACIJSKI AGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA		
salmeterol	Pri sočasni uporabi atazanavirja se koncentracije salmeterola lahko povečajo in s tem se poveča tudi pojavnost neželenih učinkov salmeterola. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba salmeterola in atazanavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
OPIOIDI		
buprenorfin enkrat na dan, stabilni vzdrževalni odmerek (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	buprenorfin AUC ↑67 % buprenorfin C _{max} ↑37 % buprenorfin C _{min} ↑69 % norbuprenorfin AUC ↑105 % norbuprenorfin C _{max} ↑61 % norbuprenorfin C _{min} ↑101 % Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 in UGT1A1. Koncentracije atazanavirja (pri sočasni uporabi z ritonavirjem) se niso pomembneje spremenile.	Pri sočasni uporabi atazanavirja z ritonavirjem je potreben klinični nadzor sedacije in učinkov na kognitivno funkcijo. Odmerek buprenorfina bo morda treba zmanjšati.
metadon, stabilni vzdrževalni odmerek (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Pomembnega vpliva na koncentracije metadona niso opazili. Glede na to, da je bilo dokazano, da nizki odmerek ritonavirja (100 mg dvakrat na dan) nima pomembnega vpliva na koncentracije metadona, na osnovi teh podatkov pri sočasni uporabi metadona z atazanavirjem interakcij ne pričakujemo.	Pri sočasni uporabi metadona z atazanavirjem odmerkov ni treba prilagajati.

PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA		
<i>Zaviralci PDE5</i>		
sildenafil	<p>Pri sočasni uporabi atazanavirja se koncentracije zaviralca PDE5 lahko povečajo in s tem se poveča tudi pojavnost neželenih učinkov zaviralca PDE5.</p> <p>Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.</p>	<p>Varnega in učinkovitega odmerka sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, ki bi ga lahko uporabljali skupaj z atazanavirjem, niso ugotovili. Uporaba sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
SEDATIVI		
<i>Benzodiazepini</i>		
midazolam triazolam	<p>Midazolam in triazolam se v veliki meri presnavljata s CYP3A4. Pri sočasni uporabi atazanavirja se lahko koncentracije teh benzodiazepinov močno povečajo. Študije medsebojnega delovanja pri sočasni uporabi atazanavirja in benzodiazepinov niso bile izvedene. Na osnovi podatkov za druge zaviralce CYP3A4 pričakujemo, da se bodo plazemske koncentracije midazolama pri peroralni uporabi midazolama pomembno povečale. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama z drugimi zaviralci proteaz kažejo, da se plazemske vrednosti midazolama lahko povečajo za 3- do 4-krat.</p>	<p>Sočasna uporaba atazanavirja s triazolamom ali peroralnim midazolamom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi atazanavirja in parenteralnega midazolama je potrebna previdnost. Če se atazanavir uporablja skupaj s parenteralnim midazolamom, ga je treba uporabljati v enoti za intenzivno nego ali podobnih okoliščinah, ki zagotavljajo skrbni klinični nadzor in možnost ustreznega zdravniškega ukrepanja v primeru pojava zavore dihanja in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, še posebej, če se uporabi več kot le en odmerek midazolama.</p>

V primeru odtegnitve ritonavirja iz priporočenega režima zdravljenja z okrepitevijo farmakokinetike atazanavirja (glejte poglavje 4.4)

Upoštevati je treba enaka priporočila za medsebojno delovanje med zdravili, razen:

- sočasna uporaba ni priporočljiva s tenofovirjem, boceprevirjem, karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, zaviralci protonske črpalke in buprenorfinom.
- sočasna uporaba s famotidinom ni priporočljiva, če pa je potrebna, mora bolnik atazanavir brez ritonavirja vzeti 2 uri po famotidinu ali 12 ur pred famotidinom. Posamezen odmerek famotidina ne sme preseči 20 mg, skupni dnevni odmerek famotidina pa ne sme biti večji od 40 mg.
- upoštevati je treba
 - pri sočasni uporabi vorikonazola in atazanavirja brez ritonavirja se lahko pojavi vpliv na koncentracije atazanavirja
 - pri sočasni uporabi flutikazona in atazanavirja brez ritonavirja se lahko povečajo koncentracije flutikazona v primerjavi z uporabo flutikazona samega

- če bolnica uporablja peroralni kontraceptiv skupaj z atazanavirjem brez ritonavirja, je priporočljivo, da peroralni kontraceptiv ne vsebuje več kot 30 µg etinilestradiola
- odmerka lamotrigina ni treba prilagajati

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, pridobljeni pri manjšem številu nosečnic (od 300 do 1.000 izidov nosečnosti), ne kažejo, da bi bila uporaba atazanavirja povezana s pojavom malformacij. Študije na živalih ne kažejo vplivov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Med nosečnostjo se sme atazanavir z ritonavirjem uporabljati le, če možne koristi upravičujejo možna tveganja.

V kliničnem preskušanju AI424-182 je 41 nosečnic med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti prejemale atazanavir/ritonavir (300/100 mg ali 400/100 mg) v kombinaciji z zidovudinom/lamivudinom. Pri 6 od 20 bolnic (30 %), ki so prejemale atazanavir/ritonavir v odmerku 300/100 mg, in 13 od 21 bolnic (62 %), ki so prejemale atazanavir/ritonavir v odmerku 400/100 mg, so poročali o pojavu hiperbilirubinemije stopnje 3 do 4. O pojavu laktacidoze v kliničnem preskušanju AI424-182 niso poročali.

V študiji so ovrednotili 40 dojenčkov, ki so prejemale profilaktično protiretrovirusno zdravljenje (ki ni vključevalo atazanavirja) in so v času poroda in/ali med prvimi 6 meseci po porodu imeli negativne rezultate testov na HIV-1 DNA. Pri treh od 20 dojenčkov (15 %), katerih matere so se zdravile z atazanavirjem/ritonavirjem v odmerku 300/100 mg in pri štirih od 20 dojenčkov (20 %), ki so se rodili materam, ki so se zdravile z atazanavirjem/ritonavirjem v odmerku 400/100 mg, so poročali o vrednosti bilirubina stopnje 3–4. O znakih patološke zlatenice niso poročali. V tej študiji se je 6 od 40 dojenčkov zdravilo s fototerapijo za največ 4 dni. Pri novorojencih niso poročali o pojavu kernikterusa.

Za priporočila glede odmerjanja glejte poglavje 4.2, za farmakokinetične podatke pa poglavje 5.2.

Ni znano, ali lahko atazanavir z ritonavirjem, če ga jemljejo nosečnice, poslabša fiziološko hiperbilirubinemijo in pri novorojenčkih in dojenčkih povzroči kernikterus. V predporodnem obdobju je potrebno dodatno nadziranje.

Dojenje

Atazanavir so zaznali v materinem mleku. Splošno priporočilo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da ne bi tako prišlo do prenosa virusa HIV.

Plodnost

Pri predkliničnih študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah je atazanavir spremenil estrusni cikel, vendar pa ni vplival na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike je treba opozoriti, da so med zdravljenjem s shemami, ki so vsebovale atazanavir, poročali o omotici (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost atazanavirja so ocenili v sklopu kombiniranega zdravljenja z drugimi protiretrovirusnimi zdravili v nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri 1.806 odraslih bolnikih, ki so prejemale atazanavir v odmerku 400 mg enkrat na dan (1.151 bolnikov, mediani čas zdravljenja 52 tednov, najdaljši čas

zdravljenja 152 tednov) ali atazanavir v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan (655 bolnikov, mediani čas zdravljenja 96 tednov, najdaljši čas zdravljenja 108 tednov).

Pri bolnikih, ki so prejeli atazanavir v odmerku 400 mg enkrat na dan, in bolnikih, ki so prejeli atazanavir v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan, so bili neželeni učinki primerljivi. Izjema sta bila le zlatenica in zvišanje vrednosti celotnega bilirubina, ki sta bila pri uporabi atazanavirja skupaj z ritonavirjem pogostejša.

Pri bolnikih, ki so prejeli atazanavir v odmerku 400 mg enkrat na dan ali atazanavir v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan, so bili kot zelo pogosti opisani le naslednji neželeni učinki vseh jakosti, ki bi vsaj lahko bili povezani z uporabo atazanavirja v kombinaciji z enim nukleozidnim/nukleotidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NRTI-*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) ali več: navzea (20 %), driska (10 %) in zlatenica (13 %). Pri bolnikih, ki so prejeli atazanavir v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg, je bila pogostost zlatenice 19 %. V večini primerov se je zlatenica pojavila v nekaj dneh do nekaj mesecih po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Med spremljanjem zdravila po začetku trženja so pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so se zdravili z atazanavirjem, z ritonavirjem ali brez njega, poročali o kronični ledvični bolezni. Obsežna prospektivna opazovalna študija je pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, z začetno normalno vrednostjo ocene glomerulne filtracije (eGFR), pokazala povezavo med večjo pojavnostjo kronične ledvične bolezni in kumulativno izpostavljenostjo režimu, ki je vseboval atazanavir/ritonavir. To povezavo so opazili ne glede na izpostavljenost dizoproksiltenofoviratu. Pri bolnikih je treba ves čas zdravljenja redno nadzirati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Ocena neželenih učinkov atazanavirja temelji na podatkih o varnosti zdravila, pridobljenih iz kliničnih preskušanj in iz izkušenj v obdobju trženja zdravila. Pogostost neželenih učinkov je opredeljena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\leq 1/10$), pogosti ($\leq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\leq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\leq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	občasni: preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	občasni: zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, anoreksija, povečan apetit
<i>Psihiatrične motnje:</i>	občasni: depresija, dezorientiranost, anksioznost, nespečnost, motnje spanja, nenormalne sanje
<i>Bolezni živčevja:</i>	pogosti: glavobol; občasni: periferna nevropatija, sinkopa, amnezija, omotica, somnolenca, paragevzija
<i>Očesne bolezni:</i>	pogosti: očesni ikterus
<i>Srčne bolezni:</i>	občasni: <i>torsade de pointes</i> ^a ; redki: podaljšanje intervala QTc ^a , edem, palpitacije
<i>Žilne bolezni:</i>	občasni: hipertenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	občasni: dispneja
<i>Bolezni prebavil:</i>	pogosti: bruhanje, driska, bolečina v trebuhu, navzea, dispepsija; občasni: vnetje trebušne slinavke, gastritis, distenzija abdomna, aftozni stomatitis, flatulenca, suha usta
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	pogosti: zlatenica; občasni: vnetje jeter, holelitiaza ^a , holestaza ^a ; redki: povečanje jeter in vranice, vnetje žolčnika ^a

<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	pogosti: izpuščaj; občasni: multiformni eritem ^{a,b} , toksični izbruhi na koži ^{a,b} , sindrom medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (DRESS - <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>) ^{a,b} , angioedem ^a , urtikarija, alopecija, pruritus; redki: Stevens-Johnsonov sindrom ^{a,b} , vezikobulozen izpuščaj, ekcem, vazodilatacija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	občasni: atrofija mišic, artralgijska, mialgijska; redki: miopatija
<i>Bolezni sečil:</i>	občasni: nefrolitiazna ^a , hematurija, proteinurija, polakisurija, intersticijski nefritis; redki: bolečina v ledvicah
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	občasni: ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	pogosti: utrujenost; občasni: bolečina v prsnem košu, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura, astenija; redki: motnje hoje

^a O teh neželenih učinkih so poročali med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, pogostnosti pa so bile ocenjene s pomočjo statističnega izračuna na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so se z atazanavirjem zdravili v randomiziranih nadzorovanih in drugih izvedenih kliničnih preskušanjih (n = 2.321).

^b Za več podrobnosti glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART – *combination antiretroviral therapy*) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunska hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART– *combination antiretroviral therapy*). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Kožni izpuščaj in z njim povezani sindromi

Izpuščaji so običajno blagi do zmerni makulopapulozni izbruhi na koži, ki se lahko pojavijo v prvih 3 tednih po začetku zdravljenja z atazanavirjem.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu Stevens-Johnsonovega sindroma, multiformnega eritema, toksičnih izbruhov na koži in sindroma medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (glejte poglavje 4.4).

Patološke laboratorijske vrednosti

Najpogostejša patološka laboratorijska vrednost pri bolnikih, zdravljenih s shemami, ki so vključevale atazanavir in enega ali več zaviralcev nukleozidne/nukleotidne reverzne transkriptaze, je bilo zvišanje vrednosti celotnega bilirubina, predvsem indirektnega [nekonjugiranega] bilirubina (87 % 1., 2., 3. ali 4. stopnje). Zvišanje vrednosti celotnega bilirubina 3. ali 4. stopnje so zabeležili pri 37 % bolnikov (4. stopnje pri 6 % bolnikov). Pri predhodno že zdravljenih bolnikih, ki so atazanavir v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan prejeli v povprečju

95 tednov, se je zvišanje vrednosti bilirubina 3. in 4. stopnje pojavilo pri 53 % bolnikov. Pri predhodno še nezdravljenih bolnikih, ki so atazanavir v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan prejeli v povprečju 96 tednov, se je zvišanje vrednosti bilirubina 3. in 4. stopnje pojavilo pri 48 % bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Druge izrazite patološke laboratorijske vrednosti (3. ali 4. stopnje), opisane pri ≤ 2 % bolnikov, ki so prejeli atazanavir in enega ali več NRTI-jev, so: zvišanje kreatin-kinaze (7 %), zvišanje alanin-aminotransferaze/serumske glutamat-piruvat transaminaze (ALT/SGPT) (5 %), zmanjšanje števila nevtrofilcev (5 %), zvišanje aspartat-aminotransferaze/serumske glutamat-oksalacetat transaminaze (AST/SGOT) (3 %) in zvišanje lipaze (3 %).

Dva odstotka bolnikov, ki so prejeli atazanavir, sta imela sočasno zvišanje ALT/AST 3. oz. 4. stopnje in zvišanje celotnega bilirubina 3. oz. 4. stopnje.

Pediatrična populacija

V klinični študiji AI424-020 je zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesecev do manj kot 18 let, z atazanavirjem v obliki peroralnega praška ali kapsul v povprečju trajalo 115 tednov. V tej študiji je bil varnostni profil na splošno primerljiv s profilom pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih so poročali o asimptomatskem atrioventrikularnem bloku prve (23 %) in druge (1 %) stopnje. Pri laboratorijskih meritvah so pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli atazanavir, najpogosteje poročali o povečani koncentraciji celokupnega bilirubina ($\leq 2,6$ -krat nad zgornjo mejo referenčnih vrednosti, stopnja 3–4), in sicer pri 45 % bolnikov.

V kliničnih študijah AI424-397 in AI424-451 je zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesece do manj kot 11 let, z atazanavirjem v obliki peroralnega praška v povprečju trajalo 80 tednov. O smrtnih primerih niso poročali. V teh študijah je bil varnostni profil na splošno primerljiv z varnostnim profilom v predhodno izvedenih študijah pri pediatričnih in odraslih bolnikih. Pri laboratorijskih meritvah so pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli atazanavir v obliki peroralnega praška, najpogosteje poročali o povečani koncentraciji celokupnega bilirubina ($\leq 2,6$ -krat nad zgornjo mejo referenčnih vrednosti, stopnja 3–4; 16 %) in zvišanju vrednosti amilaze (stopnja 3–4; 33 %), ki je običajno bilo nepankreasnega porekla. V teh študijah so o zvišanju vrednosti ALT pogosteje poročali pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih.

Druge posebne skupine bolnikov

Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

Od 1.151 bolnikov, ki so prejeli atazanavir v odmerku 400 mg enkrat na dan, je 177 bolnikov sočasno imelo kronični hepatitis B ali C. Od 655 bolnikov, ki so prejeli atazanavir v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan, je 97 bolnikov sočasno imelo kronični hepatitis B ali C. Pri sočasno okuženih bolnikih je verjetnost za izhodiščno zvišanje jetrnih transaminaz večja kot pri bolnikih brez kroničnega virusnega hepatitisa. Razlik v pogostnosti zvišanja bilirubina med temi bolniki in tistimi brez virusnega hepatitisa niso opažali. Pogostnost med zdravljenjem nastalega hepatitisa ali zvišanja transaminaz pri sočasno okuženih bolnikih je bila primerljiva med atazanavirjem in primerjalnimi shemami (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni zadostnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem atazanavirja pri človeku. Pri zdravih prostovoljcih posamični odmerki do 1.200 mg niso povzročili simptomatskih neželenih učinkov. Pri velikih odmerkih, ki povzročijo veliko izpostavljenost zdravilu, se lahko pojavita zlatenica, ki je posledica indirektna (nekonjugirane) hiperbilirubinemije (brez spremljajočih sprememb testov jetrnih funkcij), ali podaljšanje intervala PR (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravljenje prevelikega odmerjanja atazanavirja mora obsegati splošno podporno zdravljenje, vključno z nadzorom vitalnih znakov in elektrokardiogramom (EKG) ter opazovanje bolnikovega kliničnega stanja. Če je indicirana odstranitev neabsorbiranega atazanavirja, je treba sprožiti bruhanje ali izprati želodec. Kot pomoč za odstranitev neabsorbiranega zdravila je mogoče uporabiti tudi aktivno oglje. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje atazanavirja ni. Atazanavir se izdatno presnavlja v jetrih in se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, zato ni verjetno, da bi dializa kaj dosti koristila pri njegovi odstranitvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE08.

Mehanizem delovanja

Atazanavir je azapeptidni zaviralec proteaz (PI-*Protease inhibitor*) HIV-1. Spojina selektivno zavira virusno specifične beljakovine Gag-Pol v celicah, okuženih s HIV-1, tako da prepreči nastajanje dozorelih virionov in s tem okužbo drugih celic.

Protivirusno delovanje *in vitro*: atazanavir na celičnih kulturah kaže anti-HIV-1 aktivnost (vključno z vsemi testiranimi sevi) in anti-HIV-2 aktivnost.

Odpornost

Odrasli bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, je bila pri zdravljenju z atazanavirjem brez okrepitev farmakokinetike substitucija I50L, večasih v kombinaciji s spremembo A71V, značilna odpornost na substitucijo proti atazanavirju. Raven odpornosti proti atazanavirju je segala od 3,5- do 29-kratne brez znakov fenotipske navzkrižne odpornosti proti drugim zaviralcem proteaz. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, med zdravljenjem z atazanavirjem z okrepitevijo farmakokinetike se substitucija I50L ni pojavila pri nobenem bolniku brez substitucije zaviralca proteaz v izhodišču. Pri bolnikih z virusnim neodzivom na zdravljenje z atazanavirjem (z ritonavirjem ali brez njega) so v redkih primerih poročali o substituciji N88S. Ta sicer lahko prispeva k manjši občutljivosti za atazanavir, če se pojavi v kombinaciji z drugimi substitucijami proteaze, vendar pa v kliničnih študijah N88S sama po sebi ni vedno povzročila fenotipske odpornosti proti atazanavirju ali posledično vplivala na klinično učinkovitost.

Preglednica 3. Pojav novih substitucij pri predhodno še nezdravljenih bolnikih po neuspešnem zdravljenju z atazanavirjem + ritonavirjem (Študija 138, 96 tednov)

Pogostnost	Nova substitucija zaviralca proteaz (n = 26) ^a
> 20 %	Brez

10–20 %	Brez
---------	------

^a Število bolnikov s pari genotipov, označenimi kot virusni neodziv (HIV RNA ≤ 400 kopij/ml).

Substitucija M184I/V se je pri zdravljenju z atazanavirjem/ritonavirjem pojavila pri 5/26 bolnikov z virusnim neodzivom, pri zdravljenju z lopinavirjem/ritonavirjem pa pri 7/26 bolnikov z virusnim neodzivom.

Odrasli bolniki, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

Pri bolnikih v študijah 009, 043 in 045, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, so pojav odpornosti proti atazanavirju odkrili pri 100 izolatih bolnikov z ugotovljeno virološko odpovedjo ob terapiji, ki je vključevala atazanavir, atazanavir + ritonavir ali atazanavir + sakvinavir. Od 60 izolatov bolnikov, zdravljenih z atazanavirjem ali atazanavirjem + ritonavirjem, so pri 18 (30 %) odkrili fenotip I50L, prej opisan pri predhodno protiretrovirusno nezdravljenih bolnikih.

Preglednica 4. Pojav novih substitucij pri predhodno že zdravljenih bolnikih po neuspešnem zdravljenju z atazanavirjem + ritonavirjem (Študija 045, 48 tednov)

Pogostnost	Nova substitucija zaviralca proteaz (n = 35) ^{a,b}
> 20 %	M36, M46, I54, A71, V82
10–20 %	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

^a Število bolnikov s pari genotipov, označenimi kot virusni neodziv (HIV RNA ≤ 400 kopij/ml).

^b Deset bolnikov je v izhodišču imelo fenotipsko odpornost na atazanavir + ritonavir (razmerje spremembe (FC – fold change) > 5,2). Razmerje spremembe dovzetnosti na celični kulturi v primerjavi z referenčnim divjim tipom je bilo določeno s testom PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornija, ZDA)

Nobena od novih substitucij (glejte preglednico 4) ni specifična za atazanavir in lahko kaže na ponoven pojav arhivirane odpornosti na atazanavir + ritonavir pri predhodno že zdravljenih bolnikih v študiji 045.

Odpornost pri predhodno protiretrovirusno zdravljenih bolnikih se v glavnem pojavi zaradi kopičenja večjih in manjših odpornostnih substitucij, za katere je zgoraj opisano, da so vpletene v odpornost proti zaviralcem proteaz.

Klinični rezultati

Pri odraslih bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

Študija 138 je mednarodno, randomizirano, odprto, multicentrično, prospektivno preskušanje, ki je pri predhodno še nezdravljenih bolnikih primerjalo uporabo atazanavirja/ritonavirja (300 mg/100 mg enkrat na dan) z uporabo lopinavirja/ritonavirja (400 mg/100 mg dvakrat na dan), oboje v kombinaciji s fiksnimi odmerki dizoprosiltenofoviričnega fumarata/emtricitabina (300 mg/200 mg tablete enkrat na dan). V skupini, ki je prejela atazanavir/ritonavir, je bila protivirusna učinkovitost podobna (ni bila manjša) kot v skupini, ki je prejela lopinavir/ritonavir, kar je bilo ovrednoteno z deležem bolnikov z vrednostjo HIV RNA < 50 kopij/ml v 48. tednu (preglednica 5).

Analize podatkov po 96 tednih zdravljenja kažejo trajnost protivirusne aktivnosti (preglednica 5).

Preglednica 5: Izidi učinkovitosti v Študiji 138^a

Parameter	Atazanavir/ritonavir ^b (300 mg/100 mg enkrat na dan) n = 440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg dvakrat na dan) n = 443	
	48. teden	96. teden	48. teden	96. teden
HIV RNA < 50 kopij/ml, %				
Vsi bolniki ^d	78	74	76	68
Ocenjena razlika	48. teden: 1,7 % [–3,8 %; 7,1 %]			

[95 % interval zaupanja] ^d	96. teden: 6,1% [0,3%; 12,0%]			
Analiza po protokolu ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Ocenjena razlika ^e [95 % interval zaupanja]	48. teden: -3 % [-7,6 %; 1,5 %] 96. teden: 2,2 % [-2,3 %; 6,7 %]			
HIV RNA < 50 kopij/ml, % glede na izhodiščne lastnosti ^d				
HIV RNA < 100.000 kopij/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≤ 100.000 kopij/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
Število celic CD4 < 50 celic/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 do < 100 celic/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 do < 200 celic/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≤ 200 celic/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
Srednja sprememba vrednosti HIV RNA od izhodišča, log₁₀ kopij/ml				
Vsi bolniki	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³				
Vsi bolniki	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm ³ glede na izhodiščne lastnosti				
HIV RNA < 100.000 kopij/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≤ 100.000 kopij/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a Srednje število celic CD4 v izhodišču je bilo 214 celic/mm³ (razpon od 2 do 810 celic/mm³), srednja vrednost plazemske HIV-1 RNA v izhodišču pa 4,94 log₁₀ kopij/ml (razpon od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopij/ml).

^b Atazanavir/ritonavir skupaj z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

^c Lopinavir/ritonavir skupaj z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

^d Analiza vključenih bolnikov ("Intent-to-treat analysis"), manjkajoče vrednosti obravnavane kot neuspeh.

^e Analiza po protokolu: izključeni so bolniki, ki študije niso dokončali, in bolniki s pomembnimi odstopanji od protokola.

^f Število ovrednotenih bolnikov.

Podatki o odtegnitvi ritonavirja iz okrepljenega režima z atazanavirjem (glejte tudi poglavje 4.4) Študija 136 (INDUMA)

V odprti, randomizirani primerjalni študiji je po 26- do 30-tedenskem indukcijskem obdobju zdravljenja z atazanavirjem 300 mg + ritonavirjem 100 mg enkrat na dan in dvema NRTI-jema protivirusna učinkovitost med 48-tedenskim vzdrževalnim obdobjem zdravljenja pri z virusom HIV okuženih bolnikih s popolno supresijo replikacije virusa HIV pri zdravljenju z atazanavirjem 400 mg enkrat na dan brez okrepite in dvema NRTI-jema (n = 87) bila enaka kot pri zdravljenju z atazanavirjem + ritonavirjem in dvema NRTI-jema (n = 85), kar so ovrednotili z deležem bolnikov z vrednostjo HIV RNA < 50 kopij/ml: 78 % bolnikov pri zdravljenju z atazanavirjem brez okrepite in dvema NRTI-jema v primerjavi s 75 % bolnikov pri zdravljenju z atazanavirjem + ritonavirjem in dvema NRTI-jema.

Pri 11 bolnikih (13 %) v skupini z atazanavirjem brez okrepite in 6 bolnikih (7 %) v skupini z atazanavirjem + ritonavirjem je prišlo do virusne reaktivacije. Štirje bolniki v skupini z atazanavirjem brez okrepite in 2 bolnika v skupini z atazanavirjem + ritonavirjem so med vzdrževalnim obdobjem zdravljenja imeli vrednost HIV RNA > 500 kopij/ml. Pri nobenem bolniku iz obeh skupin niso zasledili pojava odpornosti proti zaviralcu proteaze. Substitucijo M184V reverzne transkriptaze, ki je povezana z odpornostjo proti lamivudinu in emtricitabinu, so zasledili pri 2 bolnikih v skupini z atazanavirjem brez okrepite in 1 bolniku v skupini z atazanavirjem + ritonavirjem.

Zdravljenje je bilo manjkrat prekinjeno v skupini z atazanavirjem brez okrepitev (1 bolnik v primerjavi s 4 bolniki v skupini z atazanavirjem + ritonavirjem). V skupini z atazanavirjem brez okrepitev so poročali o manj primerih hiperbilirubinemije in zlatenice kot v skupini z atazanavirjem + ritonavirjem (18 bolnikov v primerjavi z 28 bolniki).

Pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili
Študija 045 je randomizirano, multicentrično preskušanje, ki je primerjalo atazanavir/ritonavir (300/100 mg enkrat na dan) in atazanavir/sakvinavir (400/1.200 mg enkrat na dan) z lopinavirjem + ritonavirjem (400/100 mg v fiksni kombinaciji v odmerku dvakrat na dan), vse v kombinaciji z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom (glejte poglavji 4.5 in 4.8) in enim NRTI-jem pri bolnikih z virološko neuspešnim zdravljenjem z dvema ali več predhodnimi shemami, ki so obsegale vsaj en zaviralec proteaz, NRTI in NNRTI. Pri randomiziranih bolnikih je bil povprečni čas predhodne izpostavljenosti protiretrovirusnim zdravilom 138 tednov za zaviralce proteaz, 281 tednov za NRTI-je in 85 tednov za NNRTI-je. Izhodiščno je 34 % bolnikov dobivalo zaviralce proteaz in 60 % NNRTI-je. Petnajst od 120 (13 %) bolnikov v skupini z atazanavirjem + ritonavirjem in 17 od 123 (14 %) bolnikov v skupini z lopinavirjem + ritonavirjem je imelo štiri ali več PI substitucij L10, M46, I54, V82, I84 in L90. Dvaintrideset odstotkov bolnikov v študiji je imelo virusni sev z manj kot dvema substitucijama za NRTI.

Primarni opazovani dogodek je bil povprečna časovna razlika v spremembi vrednosti HIV RNA po 48 tednih od izhodišča (preglednica 6).

Preglednica 6: Izidi učinkovitosti v 48. tednu^a in 96. tednu (Študija 045)

Parameter	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg enkrat na dan) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg dvakrat na dan) n = 123		Povprečna časovna razlika ATV/RTV – LPV/RTV [97,5 % IZ ^d]	
	48. teden	96. teden	48. teden	96. teden	48. teden	96. teden
Srednja sprememba vrednosti HIV RNA od izhodišča, log₁₀ kopij/ml						
Vsi bolniki	-1,93 (n = 90 ^e)	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12; 0,39]	0,14 [-0,13; 0,41]
HIV RNA < 50 kopij/ml, %^f (bolniki z odzivom/ovrednoteno)						
Vsi bolniki	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV RNA < 50 kopij/ml glede na izbrane PI substitucije v izhodišču^{f, g} % (bolniki z odzivom/ovrednoteno)						
0–2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≤ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³						
Vsi bolniki	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

a Srednje število celic CD4 v izhodišču je bilo 337 celic/mm³ (razpon od 14 do 1.543 celic/mm³), srednja vrednost plazemske HIV-1 RNA v izhodišču pa 4,4 log₁₀ kopij/ml (razpon od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopij/ml).

b Atazanavir/ritonavir skupaj z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

c Lopinavir/ritonavir skupaj z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

d Interval zaupanja.

e Število ovrednotenih bolnikov.

f Analiza vključenih bolnikov ("Intent-to-treat analysis"), manjkajoče vrednosti obravnavane kot neuspeh. Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje z lopinavirjem/ritonavirjem in so dokončali zdravljenje pred 96. tednom v analizo 96-tedanskega zdravljenja niso vključeni. Delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml je bil v 48. tednu pri kombinaciji atazanavir/ritonavir 53 %, pri kombinaciji lopinavir/ritonavir pa 54 %. V

96. tednu je bil delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml pri kombinaciji atazanavir/ritonavir 43 %, pri kombinaciji lopinavir/ritonavir pa 46 %.

g Izbrane substitucije vključujejo katero koli spremembo na pozicijah L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 in L90 (0–2, 3, 4 ali več) ob izhodišču.

NA = navedba ni smiselno potrebna (*not applicable*).

Pri 48-tedenskem zdravljenju so bile srednje spremembe vrednosti HIV RNA od izhodišča pri atazanavirju + ritonavirju in lopinavirju + ritonavirju podobne (niso bile slabše). Konsistentni rezultati so bili doseženi z analizo po metodi prenosa zadnjega opažanja naprej (časovno povprečna razlika 0,11 pri 97,5 % intervalu zaupanja [–0,15; 0,36]). Po analizi "kot so bili zdravljeni" (z izključitvijo manjkajočih vrednosti) je bil delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml (< 50 kopij/ml) v kraku z atazanavirjem + ritonavirjem 55 % (40 %) in v kraku z lopinavirjem + ritonavirjem 56 % (46 %).

Pri 96-tedenskem zdravljenju so srednje spremembe vrednosti HIV RNA od izhodišča za atazanavir + ritonavir in lopinavir + ritonavir zadostile merilom enakovrednosti na podlagi opazovanih primerov. Konsistentne rezultate je dala analiza z uporabo metode prenosa zadnjega opažanja. Z analizo "kot so bili zdravljeni" in ob izključitvi manjkajočih vrednosti, je bil delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml (< 50 kopij/ml) za atazanavir + ritonavir 84 % (72 %) in za lopinavir + ritonavir 82 % (72 %). Omeniti je treba, da je bilo v študiji v času analize po 96 tednih v celoti še 48 % bolnikov.

Dokazano je bilo, da je kombinacija atazanavir + sakvinavir slabša od kombinacije lopinavir + ritonavir.

Pediatrična populacija

Ocena farmakokinetike, varnosti, prenašanja zdravila s strani bolnikov in učinkovitosti atazanavirja temelji na podatkih iz odprtega, multicentričnega kliničnega preskušanja AI424-020, ki je bilo izvedeno pri bolnikih, starih od 3 mesece do 21 let. Skupaj je v tej študiji 182 pediatričnih bolnikov (81 jih še ni prejelo protiretrovirusnih zdravil, 101 bolnik pa je protiretrovirusna zdravila že jemal) prejelo atazanavir enkrat na dan (v obliki kapsul ali praška), z ali brez ritonavirja, v kombinaciji z dvema NRTI-jema.

Klinični podatki iz te študije niso zadostni, da bi podprli uporabo atazanavirja (z ali brez ritonavirja) pri otrocih, mlajših od 6 let.

Podatki o učinkovitosti zdravila pri 41 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do manj kot 18 let, ki so prejeli kapsule atazanavirja skupaj z ritonavirjem, so predstavljeni v preglednici 7. Pri bolnikih, ki predhodno niso prejeli tovrstnega zdravljenja, je bilo povprečno število celic CD4 na začetku 344 celic/mm³ (območje: 2 do 800 celic/mm³) in povprečna začetna plazemska vrednost HIV-1 RNA 4,67 log₁₀ kopij/ml (območje: 3,70 do 5,00 log₁₀ kopij/ml). Pri bolnikih, ki so predhodno že prejeli tovrstno zdravljenje, je bilo povprečno število celic CD4 na začetku 522 celic/mm³ (območje: 100 do 1.157 celic/mm³) in povprečna začetna plazemska vrednost HIV-1 RNA 4,09 log₁₀ kopij/ml (območje: 3,28 do 5,00 log₁₀ kopij/ml).

Preglednica 7: Izidi učinkovitosti (pediatrični bolniki, stari od 6 do manj kot 18 let) v 48. tednu (študija AI424-020)

Parameter	Zdravljenje bolnikov, ki še niso prejeli kapsul atazanavirja/ritonavir (300 mg/100 mg enkrat na dan) n = 16	Zdravljenje bolnikov, ki so že prejeli kapsule atazanavirja/ritonavir (300 mg/100 mg enkrat na dan) n = 25
HIV RNA < 50 kopij/ml, %^a		
Vsi bolniki	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA < 400 kopij/ml, %^a		

Vsi bolniki	88 (14/16)	32 (8/25)
Povprečna sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³		
Vsi bolniki	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV RNA < 50 kopij/ml glede na izbrane PI substitucije v izhodišču,^c % (bolniki z odzivom/ovrednoteno^d)		
0–2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≤ 4	NA	0 (0/3)

a Analiza vključenih bolnikov (*Intent-to-treat analysis*), z manjkajočimi vrednostmi, ki so obravnavane kot neuspeh.

b Število ovrednotenih bolnikov.

c Glavne substitucije zaviralcev proteaz L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; redkejšje substitucije zaviralcev proteaz: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

d Vključuje bolnike z izhodiščnimi podatki o odpornosti.

NA = navedba ni smiselno potrebna (*not applicable*).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko atazanavirja so ocenili pri zdravih odraslih prostovoljcih in bolnikih, okuženih s HIV. Med skupinama so opazili pomembne razlike. Farmakokinetika atazanavirja izkazuje nelinearno razporeditev.

Absorpcija: pri bolnikih, okuženih z virusom HIV (n = 33, kombinirane študije), je bila pri ponavljajočih se odmerkih atazanavirja v odmerku 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan skupaj s hrano geometrijska srednja vrednost C_{max} (KV%) atazanavirja 4.466 (42 %) ng/ml. Vrednost C_{max} je bila dosežena približno po 2,5 urah. Geometrijska srednja vrednost C_{min} (KV%) atazanavirja je bila 654 (76 %) ng/ml, geometrijska srednja vrednost AUC (KV%) atazanavirja pa 44.185 (51 %) ng·h/ml.

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV (n = 13), je pri ponavljajočih se odmerkih atazanavirja v odmerku 400 mg (brez ritonavirja) enkrat na dan skupaj s hrano geometrijska srednja vrednost C_{max} (KV%) atazanavirja znašala 2.298 (71) ng/ml, vrednost C_{max} pa je bila dosežena približno po 2,0 urah. Geometrijska srednja vrednost C_{min} (KV%) atazanavirja je znašala 120 (109) ng/ml, geometrijska srednja vrednost AUC (KV%) atazanavirja pa 14.874 (91) ng·h/ml.

Učinek hrane: pri uporabi atazanavirja in ritonavirja skupaj s hrano je biološka uporabnost atazanavirja optimalna. V primerjavi z uporabo na tešče so se pri uporabi enkratnega 300 mg odmerka atazanavirja in 100 mg odmerka ritonavirja skupaj z lahkim obrokom vrednosti AUC, C_{max} in 24-urne koncentracije atazanavirja povečale, in sicer AUC za 33 %, C_{max} in 24-urna koncentracija pa za 40 %. Uporaba skupaj z obrokom, bogatim z maščobami, ni vplivala na vrednost AUC atazanavirja v primerjavi z uporabo na tešče, vrednost C_{max} pa je ostala znotraj 11 % vrednosti na tešče. Po obroku, bogatem z maščobami, se je zaradi zakasnele absorpcije 24-urna koncentracija povečala za približno 33 %; srednji čas T_{max} se je podaljšal iz 2,0 na 5,0 ur. Pri uporabi atazanavirja z ritonavirjem skupaj z obrokom, bodisi lahkim bodisi bogatim z maščobami, se je koeficient variacije AUC in C_{max} zmanjšal za približno 25 % v primerjavi z uporabo na tešče. Zaradi boljše biološke uporabnosti in zmanjšanja variabilnosti je treba atazanavir jemati skupaj s hrano.

Porazdelitev: atazanavir je v koncentracijskem območju od 100 do 10.000 ng/ml približno 86 % vezan na beljakovine v človeškem serumu. Atazanavir se v podobni meri veže na alfa-1-kisli glikoprotein in na albumin (89 % na prvega in 86 % na drugega pri 1.000 ng/ml). Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so v študiji z večkratnim odmerjanjem 12 tednov dobivali 400 mg atazanavirja enkrat na dan z lahkim obrokom, so atazanavir našli v cerebrospinalnem likvorju in semenu.

Biotransformacija: študije pri ljudeh in študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da se atazanavir v glavnem presnavlja z izoencimom CYP3A4 v oksigenirane metabolite. Metaboliti

se nato z žolčem izločijo kot prosti ali glukuronidirani. Dodatna manj pomembna metabolna pot obsega N-dealkilacijo in hidrolizo. V plazmi so našli dva manj pomembna metabolita atazanavirja. Nobeden od metabolitov *in vitro* ni imel protivirusnega učinka.

Izločanje: po enkratnem 400 mg odmerku ¹⁴C-označenega atazanavirja se je 79 % radioaktivnosti pojavilo v blatu in 13 % v urinu. Na račun nespremenjenega zdravila je šlo v blatu približno 20 %, v urinu pa 7 % apliciranega odmerka. Povprečno izločanje nespremenjenega zdravila v urinu je bilo 7 % po 2 tednih uporabe v odmerku 800 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, okuženih s HIV (n = 33, kombinirane študije), je bil srednji razpolovni čas znotraj odmernega intervala atazanavirja v stanju dinamičnega ravnovesja 12 ur po uporabi 300 mg na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan z lahkim obrokom.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic: pri zdravih preiskovancih se je skozi ledvice izločilo v nespremenjeni obliki približno 7 % uporabljenega odmerka atazanavirja. Farmakokinetičnih podatkov o sočasni uporabi atazanavirja z ritonavirjem pri bolnikih z ledvično insuficienco ni. Uporabo atazanavirja (brez ritonavirja) so raziskovali pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic (n = 20), vključno z bolniki, ki so se zdravili s hemodializo. Bolniki so prejeli ponavljajoče se odmerke po 400 mg enkrat na dan. Študija ima sicer nekaj omejitev (npr. ni vrednotila koncentracij nevezanega zdravila), vendar pa rezultati kažejo, da se v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, farmakokinetični parametri atazanavirja zmanjšajo za 30 % do 50 %. Mehanizem za to zmanjšanje ni znan. (Glejte poglavji 4.2 in 4.4.)

Okvara jeter: atazanavir se večinoma presnavlja in izloča v jetrih. Uporabo atazanavirja (brez ritonavirja) so raziskovali pri odraslih osebah z zmerno do hudo okvaro jeter (14 oseb Child-Pugh B in 2 osebi Child-Pugh C) po enkratnem 400 mg odmerku. Pri osebah z okvaro delovanja jeter je bila srednja vrednost AUC_(0-∞) za 42 % večja kot pri zdravih osebah. Pri osebah z okvaro jeter je razpolovni čas atazanavirja znašal 12,1 ure, pri zdravih osebah pa 6,4 ure. Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko atazanavirja po odmerku 300 mg z ritonavirjem ni raziskan. Pričakovati je mogoče, da so koncentracije atazanavirja z ritonavirjem ali brez njega zvišane pri bolnikih z zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Starost/spol: farmakokinetične študije atazanavirja so bile izvedene pri 59 zdravih preiskovancih in preiskovankah (29 mladih, 30 starejših). Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki glede na spol ali starost niso ugotovili.

Rasa: proučevanje populacijske farmakokinetike v študijah II. faze ni pokazalo, da bi rasa vplivala na farmakokinetiko atazanavirja.

Nosečnost:

V preglednici 8 so predstavljeni farmakokinetični podatki, pridobljeni pri z virusom HIV okuženih nosečnicah, ki so prejemale atazanavir v obliki kapsul skupaj z ritonavirjem.

Preglednica 8: Farmakokinetični parametri atazanavirja z ritonavirjem v stanju dinamičnega ravnovesja pri z virusom HIV okuženih nosečnicah pri uporabi skupaj s hrano

Farmakokinetični parameter	Atazanavir 300 mg z ritonavirjem 100 mg		
	Drugo trimesečje nosečnosti (n = 9)	Tretje trimesečje nosečnosti (n = 20)	Po porodu ^a (n = 36)
C _{max} ng/mL geometrična sredina (KV%)	3.729,09 (39)	3.291,46 (48)	5.649,10 (31)
AUC ng·h/mL geometrična sredina	34.399,1 (37)	34.251,5 (43)	60.532,7 (33)

(KV%)			
C_{\min} ng/mL ^b geometrična sredina (KV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1.420,64 (47)

- a Najvišje koncentracije atazanavirja in vrednosti AUC so bile po porodu (4–12 tednov) za približno od 26 do 40 % višje od vrednosti, predhodno ugotovljenih pri z virusom HIV okuženih bolnicah, ki niso bile noseče. Najnižje plazemske koncentracije atazanavirja v stanju dinamičnega ravnovesja so bile po porodu za približno 2-krat višje od koncentracij, predhodno ugotovljenih pri z virusom HIV okuženih bolnicah, ki niso bile noseče.
- b C_{\min} je koncentracija 24 ur po uporabi odmerka.

Pediatrična populacija

Pri normalizaciji na telesno maso se pri mlajših otrocih kaže trend k večjemu očistku zdravila. Posledično so opazili večje razmerje med največjo in najmanjšo koncentracijo, vendar pa se pri priporočenih odmerkih pričakuje, da bo geometrična srednja izpostavljenost atazanavirju (C_{\min} , C_{\max} in AUC) pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, opravljenih na miših, podganah in psih, so bile z atazanavirjem povezane spremembe v glavnem omejene na jetra. Obsegale so na splošno minimalno do blago zvišanje serumskega bilirubina in jetrnih encimov, vakuolizacijo in hipertrofijo jetrnih celic ter, samo pri mišjih samicah, nekrozo posameznih jetrnih celic. Sistemska izpostavljenost atazanavirju pri mišjih samcih, podganah in psih v odmerkih, ki so povzročili spremembe na jetrih, je bila vsaj tolikšna kot je pri človeku ob uporabi 400 mg enkrat na dan. Pri mišjih samicah je bila izpostavljenost atazanavirju ob odmerku, ki je povzročil nekrozo posameznih jetrnih celic, 12-krat tolikšna kot je izpostavljenost pri človeku ob uporabi 400 mg enkrat na dan. Serumski holesterol in glukoza sta se pri podganah zvišala minimalno do blago, pri miših in psih pa se nista zvišala.

Med študijami *in vitro* je prišlo do 15-odstotnega zavrtja kloniranih človeških srčnih kanalov za kalij, hERG, pri koncentraciji atazanavirja (30 μ M), ki ustreza 30-kratni koncentraciji nevezane oblike učinkovine pri C_{\max} pri človeku. Podobne koncentracije atazanavirja so za 13 % podaljšale trajanje akcijskega potenciala (APD₉₀) v študiji s kunčjimi Purkinjevimi vlakni. Elektrokardiografske spremembe (sinusna bradikardija, podaljšanje intervala PR, intervala QT in razširitev kompleksa QRS) so opazili samo v prvih 2 tednih študije peroralne toksičnosti pri psih. Nadaljnja 9-mesečna študija peroralne toksičnosti pri psih ni pokazala z zdravilom povezanih EKG-sprememb. Klinični pomen teh nekliničnih podatkov ni znan. Potencialnih učinkov tega zdravila na srce pri ljudeh ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V primerih prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost podaljšanja intervala PR (glejte poglavje 4.9).

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah je atazanavir spremenil estrusni cikel brez učinkov na parjenje in plodnost. Pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov v odmerkih, toksičnih za samice-matere. Pri brejih kunčicah so pri poginulih ali moribundnih samicah ugotovili izrazite lezije na želodcu in črevesju ob maternalnih odmerkih, 2- in 4-krat večjih od največjega odmerka, uporabljenega v definitivni študiji embrionalnega razvoja. Med pred- in postnatalno oceno razvoja pri podganah je atazanavir povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pri maternalno toksičnih odmerkih. Sistemska izpostavljenost atazanavirju v odmerkih, ki so povzročili toksične učinke pri samicah-materah, je bila vsaj tolikšna ali pa rahlo večja kot pri ljudeh po odmerku 400 mg enkrat na dan.

Amesov reverzni mutacijski test je bil za atazanavir negativen, toda *in vitro* so odkrili pojav kromosomskih aberacij, in sicer tako s presnovno aktivacijo kot brez nje. V študijah *in vivo* na podganah atazanavir ni izzval nastanka mikrojedov v kostnem mozgu, poškodb DNA v dvanajstniku (kometni test) ali nepredvidenega popravila DNA v jetrih ob plazemskih in tkivnih koncentracijah, ki so presegle koncentracije, klastogene *in vitro*.

V dolgoročnih študijah kancerogenosti pri miših in podganah so večjo incidenco benignih jetrnih adenomov odkrili samo pri mišjih samicah. Večja incidenca benignih jetrnih adenomov pri mišjih samicah je verjetno posledica citotoksičnih sprememb jeter, ki se kažejo z nekrozami posameznih jetrnih celic. Ocenjujejo, da to pri predvidenih terapevtskih izpostavljenostih za človeka ni pomembno. Pri mišjih in podganjih samcih niso odkrili tumorogenih sprememb.

Atazanavir je v *in vitro* študiji očesnega draženja zvečal opalescenco goveje roženice, kar kaže, da bi ob neposrednem stiku z očesom lahko povzročil draženje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Atazanavir Accord 150 mg trde kapsule

Vsebina kapsul:

laktoza monohidrat

krospovidon (E1202)

magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsul:

želatina (E441)

briljantno modro FCF (E133)

črni železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

Črno črnilo:

šelak (E904)

črni železov oksid (E172)

kalijev hidroksid (E525)

Atazanavir Accord 200 mg trde kapsule

Vsebina kapsul:

laktoza monohidrat

krospovidon (E1202)

magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsul:

želatina (E441)

briljantno modro FCF (E133)

rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

sončno rumeno FCF (E110)

Črno črnilo:

šelak (E904)

črni železov oksid (E172)

kalijev hidroksid (E525)

Atazanavir Accord 300 mg trde kapsule

Vsebina kapsul:

laktoza monohidrat

krospovidon (E1202)

magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsul:

želatina (E441)

briljantno modro FCF (E133)

rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

eritrozín (E127)
sončno rumeno FCF (E110)
Črno črnilo:
šelak (E904)
črni železov oksid (E172)
kalijev hidroksid (E525)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Atazanavir Accord 150 mg trde kapsule so na voljo v pretisnih omotih iz OPA/aluminija/PVC-aluminija, ki vsebujejo 30, 60 in 90 trdih kapsul. Na voljo so tudi v eni plastenki iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprti s polipropilensko navojno zaporko z oblogo iz celuloze, ki vsebuje 60 trdih kapsul.

Atazanavir Accord 200 mg trde kapsule so na voljo v pretisnih omotih iz OPA/aluminija/PVC-aluminija, ki vsebujejo 30, 60 in 90 trdih kapsul. Na voljo so tudi v eni plastenki iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprti s polipropilensko navojno zaporko z oblogo iz celuloze, ki vsebuje 60 trdih kapsul.

Atazanavir Accord 300 mg trde kapsule so na voljo v pretisnih omotih iz OPA/aluminija/PVC-aluminija, ki vsebujejo 30, 60 in 90 trdih kapsul. Na voljo so tudi v eni plastenki iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprti s polipropilensko navojno zaporko z oblogo iz celuloze, ki vsebuje 30 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom>

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Taśmowa 7, 02-677, Warszawa, Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02608/001-012

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. 6. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 3. 2019