

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atazanavir Stada 150 mg capsule
Atazanavir Stada 300 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Atazanavir Stada 150 mg capsule

Fiecare capsulă conține atazanavir 150 mg (sub formă de sulfat de atazanavir).

Excipient cu efect cunoscut:

Lactoză monohidrat 69,00 mg per capsulă.

Atazanavir Stada 300 mg capsule

Fiecare capsulă conține atazanavir 300 mg (sub formă de sulfat de atazanavir).

Excipient cu efect cunoscut:

Lactoză monohidrat 138,00 mg per capsulă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Atazanavir Stada 150 mg capsule

Capsule opace, de culoare albastră și albastru deschis (pulbere albastră), de mărimea 1, inscripționate cu cerneală albă cu „150 mg” pe capac.

Atazanavir Stada 300 mg capsule

Capsule opace, de culoare roșie și albastră, mărimea 00, inscripționate cu cerneală albă cu „300 mg” pe capac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Atazanavir Stada capsule, administrat concomitent cu ritonavir în doză mică, este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane dobândite (HIV-1) la adulți, copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.2).

Pe baza datelor virusologice și clinice disponibile de la pacienți adulți, nu se așteaptă niciun beneficiu la pacienții cu rezistență multiplă la inhibitorii de proteaze (≥ 4 mutații de rezistență la IP).

Alegerea Atazanavir Stada în tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți tratați anterior trebuie să se bazeze pe testarea individuală a rezistenței virale și pe antecedentele terapeutice ale pacientului (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a infecției cu HIV.

Doze

Adulți

Doza recomandată de Atazanavir Stada capsule este de 300 mg o dată pe zi administrat cu ritonavir 100 mg o dată pe zi și cu alimente. Ritonavir este utilizat ca activator al farmacocineticii atazanavirului (vezi pct. 4.5 și 5.1). (Vezi și pct. 4.4 Întreruperea ritonavirului numai în condiții restrictive).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani și care au o greutate corporală de minimum 15 kg)

Doza de atazanavir capsule pentru copii și adolescenți se bazează pe greutatea corporală așa cum este prezentat în Tabelul 1 și nu trebuie să depășească doza recomandată la adulți. Atazanavir Stada capsule trebuie administrat cu ritonavir și trebuie administrat împreună cu alimente.

Tabelul 1: Doza pentru pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani și care au o greutate corporală de minimum 15 kg) pentru asocierea Atazanavir Stada cu ritonavir

Greutate corporală (kg)	Atazanavir Stada doză zilnică unică (mg)	Ritonavir doză zilnică unică (mg) ^a
15 până la 35 kg	200 mg	100 mg
cel puțin 35 kg	300 mg	100 mg
^a Ritonavir capsule, comprimate sau soluție orală		

Copii (cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutate corporală de cel puțin 5 kg): pentru pacienții copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutate corporală de cel puțin 5 kg pot fi disponibile alte forme farmaceutice cu atazanavir (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului relevant pentru celelalte forme farmaceutice). Se recomandă trecerea de la alte forme farmaceutice la tratamentul cu capsule imediat ce pacienții sunt capabili să înghită în mod constant capsule.

Trecerea de la o formă farmaceutică la alta este posibil să facă necesară schimbarea dozei. A se vedea tabelul cu doze recomandate corespunzătoare formei farmaceutice (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului corespunzător).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei. Nu se recomandă administrarea asocierii dintre Atazanavir Stada și ritonavir la pacienții care efectuează hemodializă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Administrarea asocierii dintre atazanavir și ritonavir nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență

hepatică. Administrarea asocierii dintre Atazanavir Stada și ritonavir trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Asocierea dintre Atazanavir Stada și ritonavir nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

În cazul întreruperii ritonavirului din schema terapeutică activată cu ritonavir recomandată inițial (vezi pct. 4.4), Atazanavir Stada neactivat poate fi menținut la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară la o doză de 400 mg, și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată cu o doză redusă de 300 mg o dată pe zi împreună cu alimente (vezi pct. 5.2). Atazanavir Stada neactivat nu trebuie să fie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Sarcina și perioada postpartum

În al doilea și al treilea trimestru de sarcină

Este posibil ca asocierea dintre Atazanavir Stada 300 mg și ritonavir 100 mg să nu furnizeze o expunere suficientă la atazanavir, în special atunci când activitatea atazanavir sau a întregii scheme terapeutice poate fi compromisă din cauza rezistenței la medicament. Deoarece datele disponibile sunt limitate și din cauza variabilității inter-pacienți pe durata sarcinii, se poate lua în considerare monitorizarea nivelului terapeutic al medicamentului (MNTM) pentru a asigura nivelul adecvat de expunere.

Riscul scăderii ulterioare a expunerii la atazanavir este de așteptat atunci când atazanavir este administrat împreună cu medicamente cunoscute că reduc expunerea la atazanavir (de exemplu: tenofovir disoproxil sau antagoniști ai receptorilor H₂).

- Dacă este necesar tratamentul cu tenofovir disoproxil sau un antagonist al receptorilor H₂, se poate lua în considerare creșterea dozei la Atazanavir Stada 400 mg în asociere cu 100 mg ritonavir, cu MNTM (vezi pct. 4.6 și 5.2).
- Nu se recomandă utilizarea Atazanavir Stada în asociere cu ritonavir la pacientele gravide la care se administrează atât tenofovir disoproxil, cât și un antagonist al receptorilor H₂.

(Vezi pct. 4.4 Întreruperea ritonavirului numai în condiții restrictive).

În timpul perioadei postpartum

După o posibilă scădere a expunerii la atazanavir în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină, expunerea la atazanavir poate crește în primele două luni după naștere (vezi pct. 5.2). De aceea, pacientele trebuie atent monitorizate în perioada postpartum pentru reacții adverse.

- În această perioadă, pacientele aflate în perioada postpartum trebuie să urmeze aceeași recomandare de doză ca și pacientele care nu sunt gravide, inclusiv cele referitoare la administrarea concomitentă a medicamentelor cunoscute că influențează expunerea la atazanavir (vezi pct. 4.5).

Copii (cu vârsta mai mică de 3 luni)

Atazanavir Stada nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta mai mică de 3 luni din motive de siguranța medicamentului, luând în considerare în mod deosebit riscul posibil de icter nuclear.

Mod de administrare

Pentru administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Atazanavirul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2). Asocierea dintre atazanavir și ritonavir este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Administrarea concomitentă cu simvastatină sau lovastatină (vezi pct. 4.5).

Asocierea cu rifampicină (vezi pct. 4.5).

Asocierea cu inhibitorul PDE5 - sildenafil atunci când se utilizează numai pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) (vezi pct. 4.5). Pentru administrarea concomitentă a sildenafil în tratamentul disfuncției erectile, vezi pct. 4.4 și 4.5.

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt substraturi ale izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 și care au un indice terapeutic mic (de exemplu: quetiapină, lurasidonă, alfuzosină, astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, chinidină, bepridil, triazolam, midazolam, administrate oral (pentru precauții referitoare la administrarea parenterală a midazolamului, vezi pct. 4.5) lomitapidă și alcaloizi din ergot, în special ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergonovină) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin grazoprevir, incluzând combinația de doze fixe de elbasvir / grazoprevir (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu combinația de doze fixe glecaprevir / pibrentasvir (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu apalutamidă (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu a fost evaluată clinic administrarea atazanavir în asociere cu ritonavir în doze mai mari de 100 mg o dată pe zi. Utilizarea unor doze mai mari de ritonavir poate modifica profilul de siguranță al atazanavir (efecte cardiace, hiperbilirubinemie) și prin urmare nu este recomandată. Poate fi luată în considerare o creștere a dozei de ritonavir la 200 mg o dată pe zi, numai când asocierea atazanavir cu ritonavir este administrată împreună cu efavirenz. În acest caz, este necesară monitorizarea clinică atentă (vezi mai jos Interacțiuni cu alte medicamente).

Pacienți cu boli coexistente

Insuficiență hepatică: Atazanavirul este metabolizat preponderent la nivel hepatic și, de aceea, s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatice la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.3). Nu s-au stabilit profilurile de siguranță și eficacitate ale administrării atazanavirului la pacienți cu boli hepatice subiacente importante. Pacienții cu hepatită cronică cu virus hepatitic B sau C care efectuează terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut pentru apariția reacțiilor adverse hepatice severe, cu potențial letal. În cazul terapiei antivirale concomitente pentru hepatită B sau C, vă rugăm, de asemenea, să parcurgeți informațiile importante din Rezumatul Caracteristicilor Produsului ale acestor medicamente (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu afectare hepatică preexistentă, care include hepatita cronică activă, prezintă frecvent modificări ale funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat și prin urmare trebuie monitorizați conform recomandărilor ghidurilor de practică medicală. Dacă la acești pacienți apar semne ale agravării bolii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea sau oprirea tratamentului.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală. Cu toate acestea, nu se recomandă administrarea Atazanavir Stada la pacienți care efectuează hemodializă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Prelungirea intervalului QT: În studiile clinice cu atazanavir a fost observată creșterea asimptomatică, dependentă de doză, a intervalului PR. Utilizarea medicamentelor cunoscute că determină prelungirea intervalului PR trebuie făcută cu precauție. La pacienți cu tulburări de conducere preexistente (bloc

atrio-ventricular de gradul II sau mai înalt sau blocuri complexe de ramură), Atazanavir Stada trebuie utilizat cu precauție și numai dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile posibile (vezi pct. 5.1). Prescrierea Atazanavir Stada în asociere cu medicamente cu potențial de prelungire a intervalului QT și/sau la pacienți cu factori de risc preexistenți (bradicardie, sindrom congenital de QT prelungit, dezechilibre electrolitice (vezi pct. 4.8 și 5.3)) trebuie făcută cu precauție deosebită.

Pacienți cu hemofilie: Au fost raportate sângerări crescute, cu hematoame cutanate spontane și hemartroză, la pacienți cu hemofilie A și B tratați cu inhibitori de proteaze. La unii pacienți s-a administrat suplimentar factor VIII. Tratamentul cu inhibitori de proteaze a continuat, sau a fost reluat după o întrerupere, la mai mult de jumătate din cazurile raportate. S-a sugerat o relație de cauzalitate, deși mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. Prin urmare, pacienții cu hemofilie trebuie avertizați asupra posibilității creșterii incidenței sângerărilor.

Greutate corporală și parametrii metabolici: În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a nivelului lipidelor plasmatică și glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii concentrației plasmatică a lipidelor, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei respectă recomandările ghidurilor de practică pentru tratamentul infecției HIV. Dislipidemia trebuie să primească tratament clinic adecvat.

În studiile clinice, s-a demonstrat că atazanavirul (administrat în asociere cu ritonavir sau în monoterapie) induce dislipidemie într-o măsură mai mică decât comparatorii.

Hiperbilirubinemie: La pacienții la care s-a administrat atazanavir au apărut creșteri reversibile ale bilirubinei indirecte (neconjugată) prin inhibarea UDP-glucuronil transferazei (UGT) (vezi pct. 4.8). La pacienți la care s-a administrat Atazanavir Stada trebuie evaluate etiologii alternative în cazul transaminazelor hepatice crescute care apar în hiperbilirubinemie. Dacă icterul sclero-tegmentar creează disconfort pacientului, luați în considerare un alt tratament antiretroviral, ca alternativă la cel cu Atazanavir Stada. Nu se recomandă reducerea dozei de Atazanavir Stada deoarece poate diminua efectul terapeutic cu apariția rezistenței.

De asemenea, administrarea de indinavir se asociază cu hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) datorită inhibării UGT. Nu s-a studiat administrarea concomitentă a atazanavirului cu indinavir și, prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente (vezi pct. 4.5).

Întreruperea administrării ritonavir se face numai în condiții restrictive

Tratamentul standard recomandat este Atazanavir Stada activat cu ritonavir, care asigură parametrii farmacocinetici și nivelul optim de supresie virusologică.

Întreruperea administrării ritonavir în schema de tratament cu Atazanavir Stada activat nu este recomandată dar poate fi luată în considerare la pacienți adulți pentru o doză de 400 mg o dată pe zi împreună cu alimente, cu respectarea următoarelor condiții restrictive coroborate:

- absența eșecului virusologic în antecedente
- încărcătură virală nedetectabilă în ultimele 6 luni sub schema terapeutică actuală
- tulpini virale HIV fără mutații asociate cu rezistența (MAR) la schema terapeutică actuală.

Administrarea Atazanavir Stada fără ritonavir nu trebuie avută în vedere la pacienți tratați cu scheme terapeutice de fond care conțin tenofovir disoproxil și cu alte medicamente concomitente care reduc biodisponibilitatea atazanavirului (vezi pct. 4.5 În cazul întreruperii ritonavirului din schema terapeutică recomandată cu atazanavir activat) sau la cei la care sunt constatate probleme grave de complianță.

Administrarea Atazanavir Stada fără ritonavir nu trebuie folosită la pacienți gravide deoarece poate determina niveluri suboptimale de expunere care ridică îngrijorări deosebite pentru controlul infecției mamei și riscul transmiterii verticale.

Colelitiază

Colelitiaza a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat atazanavir (vezi pct. 4.8). Unii pacienți au necesitat spitalizare pentru tratament suplimentar și unii au avut complicații. Dacă apar semne și simptome de colelitiază, se poate lua în considerare întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului.

Boală renală cronică

În timpul supravegherii după punerea pe piață a fost raportată boală renală cronică la pacienți infectați cu HIV tratați cu atazanavir, cu sau fără ritonavir. Un amplu studiu prospectiv observațional a demonstrat o asociere între creșterea incidenței bolii renale cronice și expunerea cumulativă la o schemă de tratament conținând atazanavir/ritonavir la pacienții infectați cu HIV cu o eGFR normală la începutul tratamentului. Această asociere a fost observată independent de expunerea la tenofovir disoproxil. Monitorizarea periodică a funcției renale a pacienților trebuie menținută pe toată durata tratamentului (vezi pct. 4.8).

Litiază renală

Litiază renală a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat atazanavir (vezi pct. 4.8). Unii pacienți au necesitat spitalizare pentru tratament suplimentar și unii au avut complicații. În unele cazuri, litiază renală s-a asociat cu insuficiență renală acută sau insuficiență renală. Dacă apar semne și simptome de litiază renală, se poate lua în considerare întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului.

Sindromul reactivării imune

La pacienți infectați cu HIV cu deficiență imunitară gravă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC) poate să apară o reacție inflamatorie determinată de germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali și afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor preexistente. În mod specific, astfel de reacții s-au observat în primele săptămâni sau luni după inițierea TARC. Exemplele relevante sunt: retinita cu virus citomegalic, infecții micobacteriene generalizate și/sau focale și pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și instituit tratamentul la nevoie. De asemenea, în contextul reactivării imune a fost raportată apariția bolilor autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, intervalul de timp raportat până la debut este variabil, astfel că aceste evenimente pot apărea după mai multe luni de la începerea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (include utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienți cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgi, redoare articulară sau dificultăți la mișcare.

Erupții cutanate tranzitorii și sindroame asociate

Erupțiile cutanate tranzitorii sunt, în general, erupții maculo-papuloase ușoare până la moderate, care apar în primele 3 săptămâni de la inițierea tratamentului cu atazanavir.

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), eritemul polimorf, erupțiile cutanate toxice și erupțiile cutanate la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) au fost raportate la pacienți tratați cu atazanavir. Pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați

cu atenție pentru reacții cutanate. Tratamentul cu Atazanavir Stada trebuie întrerupt dacă apar erupții cutanate tranzitorii severe.

Cele mai bune rezultate în abordarea terapeutică a acestor reacții adverse se obțin prin diagnosticarea precoce și întreruperea imediată a tratamentului cu oricare medicamente suspectate. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau sindrom DRESS la utilizarea atazanavir, tratamentul cu Atazanavir Stada nu trebuie reluat.

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu se recomandă asocierea atazanavir cu atorvastatină (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă administrarea atazanavirului în asociere cu nevirapină sau efavirenz (vezi pct. 4.5). Dacă este necesară administrarea atazanavirului în asociere cu un INNRT (inhibitor non-nucleotidic de revers transcripază), poate fi luată în considerare creșterea dozei atât de Atazanavir Stada cât și de ritonavir, la 400 mg și respectiv 200 mg, în asociere cu efavirenz, cu monitorizare clinică atentă.

Atazanavir este metabolizat, în principal, de către CYP3A4. Nu se recomandă administrarea concomitentă a Atazanavir Stada cu medicamente care induc CYP3A4 (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Inhibitori ai PDE5 utilizați pentru tratamentul disfuncției erectile: la pacienții care utilizează atazanavir se recomandă precauție deosebită atunci când li se prescriu inhibitori ai PDE5 (sildenafil, tadalafil sau vardenafil) pentru tratamentul disfuncției erectile. Se anticipează ca administrarea concomitentă de Atazanavir Stada cu aceste medicamente determină creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatiche ale acestora și apariția reacțiilor adverse asociate PDE5 precum sunt hipotensiune arterială, tulburări de vedere și priapism (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de voriconazol cu atazanavir și ritonavir, cu excepția cazului în care evaluarea raportului risc/beneficiu justifică utilizarea voriconazol.

La majoritatea pacienților este de așteptat o scădere a expunerii atât la voriconazol, cât și la atazanavir. La un număr mic de pacienți fără alelă CYP2C19 funcțională sunt de așteptat expuneri semnificativ crescute la voriconazol (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a asocierii atazanavir/ritonavir cu fluticazonă sau cu alți glucocorticoizi care sunt metabolizați de către CYP3A4, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul de apariție a efectelor sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv sindromul Cushing și supresia suprarenaliană (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de salmeterol și atazanavir poate determina creșterea frecvenței reacțiilor adverse cardiace asociate cu salmeterol. Administrarea concomitentă de salmeterol și Atazanavir Stada nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Absorbția atazanavir poate fi redusă atunci când pH-ul gastric este crescut, indiferent de cauză.

Administrarea concomitentă a atazanavir cu inhibitori ai pompei de protoni nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Dacă administrarea concomitentă de atazanavir cu un inhibitor al pompei de protoni este considerată de neevitat, este recomandată o monitorizare clinică atentă în asociere cu o creștere a dozei de atazanavir la 400 mg cu 100 mg ritonavir; nu trebuie depășite dozele de inhibitori ai pompei de protoni comparabile cu o doză de omeprazol 20 mg.

Utilizarea concomitentă a atazanavirului cu alte contraceptive hormonale sau contraceptive orale care conțin alți progestogeni decât norgestimat sau noretindronă nu a fost studiată și, ca urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

Siguranță

Prelungirea asimptomatică a intervalului PR a fost mai frecventă la copii și adolescenți decât la adulți. Blocul AV asimptomatic de grad 1 și 2 a fost raportat la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8). Utilizarea medicamentelor cunoscute că determină prelungirea intervalului PR trebuie făcută cu precauție. La copii și adolescenți cu tulburări preexistente de conducere la nivel cardiac (bloc atrio-ventricular de gradul 2 sau mai mare sau blocuri complexe de ramură), Atazanavir Stada trebuie utilizat cu precauție și numai dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile posibile. Se recomandă monitorizarea cardiacă pe baza prezenței modificărilor clinice (de exemplu, bradicardie).

Eficacitate

Atazanavir/ritonavir nu este eficace pentru tulpinile virale care prezintă rezistență consecutivă mutațiilor multiple.

Excipienți

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Când atazanavir și ritonavir se administrează în asociere, profilul interacțiunilor cu mecanismele de metabolizare a medicamentelor determinate de ritonavir poate fi predominant deoarece ritonavirul este un inhibitor mai potent al CYP3A4 decât atazanavirul. Înaintea inițierii tratamentului cu Atazanavir Stada și ritonavir trebuie citite informațiile cuprinse în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru ritonavir.

Atazanavir este metabolizat în ficat prin intermediul CYP3A4. Acesta inhibă CYP3A4. Prin urmare, este contraindicată administrarea atazanavirului cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4 și care au un indice terapeutic îngust: quetiapină, lurasidonă, alfuzosin, astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, chinidină, bepridil, triazolam, midazolam administrat oral, lomitapidă și alcaloizi din ergot, în special, ergotamină și dihidroergotamină (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de atazanavir cu medicamente care conțin grazoprevir, inclusiv o combinație în doze fixe de elbasvir / grazoprevir este contraindicată din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice de grazoprevir și elbasvir și a potențialului de creștere a riscului de creștere a ALT asociat cu concentrații crescute de grazoprevir (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a atazanavirului cu combinația de doze fixe glecaprevir / pibrentasvir este contraindicată din cauza creșterii potențiale a riscului creșterii ALT datorită creșterii semnificative a concentrațiilor plasmatice de glecaprevir și pibrenasvir (vezi pct. 4.3).

Alte interacțiuni

Interacțiunile dintre atazanavir și alte medicamente sunt prezentate în tabelul de mai jos (creșterea este indicată prin simbolul “↑”, scăderea prin “↓”, nicio modificare prin “↔”). Dacă sunt disponibile, intervalele de încredere 90% (Î) sunt prezentate în paranteze. Studiile prezentate în Tabelul 2 s-au efectuat la subiecți sănătoși, dacă nu este specificat altfel. De notat este faptul că multe studii s-au desfășurat cu atazanavir neactivat care nu este schema terapeutică recomandată de administrare a atazanavir (vezi pct. 4.4).

Dacă întreruperea ritonavir se justifică medical, sub condiții restrictive (vezi pct. 4.4), trebuie acordată o atenție deosebită interacțiunilor cu atazanavir care pot fi diferite în absența ritonavir (vezi informațiile furnizate mai jos în Tabelul 2).

Tabelul 2: Interacțiuni între atazanavir și alte medicamente

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Agenti anti-HCV		
Grazoprevir 200 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi)	<p>ASC pentru atazanavir: ↑43% (↑30% ↑57%) C_{max} pentru atazanavir: ↑12% (↑1% ↑24%) C_{min} pentru atazanavir: ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>ASC pentru grazoprevir: ↑958% (↑678% ↑1339%) C_{max} pentru grazoprevir: ↑524% (↑342% ↑781%) C_{min} pentru grazoprevir: ↑1064% (↑696% ↑1602%) Concentrațiile de grazoprevir au crescut foarte mult atunci când au fost administrate concomitent cu atazanavir / ritonavir.</p>	Administrarea concomitentă de atazanavir și elbasvir / grazoprevir este contraindicată din cauza unei creșteri semnificative a concentrațiilor plasmatice de grazoprevir și a unei creșteri potențiale asociate riscului creșterii ALT (vezi pct. 4.3).
Elbasvir 50 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi)	<p>ASC pentru atazanavir: ↑7% (↓2% ↑17%) C_{max} pentru atazanavir: ↑2% (↓4% ↑8%) C_{min} pentru atazanavir: ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>ASC pentru elbasvir: ↑376% (↑307% ↑456%) C_{max} pentru elbasvir: ↑315% (↑246% ↑397%) C_{min} pentru elbasvir: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Concentrațiile de elbasvir au fost crescute atunci când au fost administrate concomitent cu atazanavir / ritonavir.</p>	
Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voxilaprevir 100 mg doza unica* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi)	<p>ASC pentru sofosbuvir: ↑40% (↑25% ↑57%) C_{max} pentru sofosbuvir: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>ASC pentru velpatasvir: ↑93% (↑58% ↑136%) C_{max} pentru velpatasvir: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>ASC pentru voxilaprevir:</p>	<p>Este de așteptat ca administrarea concomitentă de atazanavir cu produse care conțin voxilaprevir să crească concentrația de voxilaprevir.</p> <p>Nu este recomandată administrarea concomitentă de atazanavir cu regimuri care conțin voxilaprevir</p>

	<p>↑331% (↑276% ↑393%) C_{max} pentru voxilaprevir: ↑342% (↑265% ↑435%) * Lipsa limitelor de interacțiune a farmacocineticii 70-143% Efectul asupra expunerii la atazanavir și ritonavir nu a fost studiat. Așteptat: - Atazanavir - Ritonavir</p> <p>Mecanismul de interacțiune între atazanavir/ritonavir și sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir este inhibarea OATP1B, Pgp și CYP3A.</p>	
<p>Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi *)</p>	<p>ASC pentru glecaprevir: ↑553% (↑424% ↑714%) C_{max} pentru glecaprevir: ↑306% (↑215% ↑423%) C_{min} pentru elbasvir glecaprevir: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>ASC pentru pibrentasvir: ↑64% (↑48% ↑82%) C_{max} pentru pibrentasvir: ↑29% (↑15% ↑45%) C_{min} pentru pibrentasvir: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Efectul atazanavirului și ritonavirului asupra primei doze de glecaprevir și pibrentasvir este raportat.</p>	<p>Administrarea concomitentă de atazanavir cu glecaprevir / pibrentasvir este contraindicată din cauza creșterii potențiale a riscului creșterii ALT datorită creșterii semnificative a concentrațiilor plasmatice de glecaprevir și pibrentasvir (vezi pct. 4.3).</p>
MEDICAMENTE ANTIPLACHETARE		
Ticagrelor	<p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir</p>	<p>Administrarea concomitentă a atazanavir cu ticagrelor nu este recomandată, din cauza potențialului de creștere a activității antiplachetare a ticagrelor.</p>
Clopidogrel	<p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir</p>	<p>Administrarea concomitentă cu clopidogrel nu este recomandată, din cauza potențialului de scădere a activității antiplachetare a clopidogrel.</p>
Prasugrel	<p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei când prasugrel este administrat concomitent cu atazanavir (cu sau fără ritonavir)</p>

ANTIRETROVIRALE		
<i>Inhibitori de protează: Administrarea concomitentă a atazanavir/ritonavir cu alți inhibitori de protează nu a fost studiată, dar este de așteptat să crească expunerea la alți inhibitori de protează. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor medicamente nu este recomandată.</i>		
Ritonavir 100 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg o dată pe zi) Studii efectuate la pacienți infectați cu HIV.	ASC pentru atazanavir: ↑250% (↑144% ↑403%)* C _{max} pentru atazanavir: ↑120% (↑56% ↑211%)* C _{min} pentru atazanavir: ↑713% (↑359% ↑1339%)* * Într-o analiză combinată, atazanavir 300 mg în asociere cu ritonavir 100 mg (n = 33) a fost comparat cu atazanavir 400 mg fără ritonavir (n = 28). Mecanismul de interacțiune dintre atazanavir și ritonavir este inhibarea CYP3A4.	Ritonavir 100 mg o dată pe zi este utilizat ca activator al farmacocineticii atazanavir
Indinavir	Indinavir este asociat cu hiperbilirubinemie indirectă neconjugată din cauza inhibării UGT.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a atazanavir și indinavir (vezi pct. 4.4).
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai reverstranscriptazei (INRT)</i>		
Lamivudină 150 mg de două ori pe zi + zidovudină 300 mg de două ori pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de lamivudină și zidovudină.	Pe baza acestor date și deoarece nu se așteaptă ca ritonavir să aibă un impact semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai INRT, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atazanavir să influențeze semnificativ expunerea la medicamentele administrate în asociere.
Abacavir	Administrarea concomitentă a abacavir cu atazanavir nu este de așteptat să influențeze semnificativ expunerea la abacavir.	
Didanozină (comprimate tamponate) 200 mg/stavudină 40 mg, ambele administrate în doză unică (atazanavir 400 mg doză unică)	Atazanavir, administrare simultană cu ddI+d4T (în condiții de repaus alimentar) ASC pentru atazanavir: ↓87% (↓92% ↓79%) C _{max} pentru atazanavir: ↓89% (↓94% ↓82%) C _{min} pentru atazanavir: ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanavir, administrat la 1 oră după ddI+d4T (repaus	Didanozina trebuie administrată în condiții de repaus alimentar, la 2 ore după administrarea atazanavir cu alimente. Administrarea concomitentă a stavudinei cu atazanavir nu este de așteptat să influențeze semnificativ expunerea la stavudină.

	<p>alimentar) ASC pentru atazanavir: ↔3% (↓36% ↑67%) C_{max} pentru atazanavir: ↑12% (↓33% ↑18%) C_{min} pentru atazanavir: ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Concentrațiile de atazanavir au fost mult reduse în cazul administrării concomitente de didanozină (comprimate tamponate) și stavudină. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de solubilitatea redusă a atazanavir în condițiile creșterii pH-ului induse de prezența componentei antiacide din didanozină comprimate tamponate. Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de didanozină și stavudină.</p>	
<p>Didanozină (capsule gastrorezistente) 400 mg doză unică (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p>	<p>Didanozină (cu alimente) ASC pentru didanozină: ↓34% (↓41% ↓27%) C_{max} pentru didanozină: ↓38% (↓48% ↓26%) C_{min} pentru didanozină: ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir în cazul administrării concomitente a didanozinei capsule gastrorezistente, dar administrarea cu alimente a scăzut concentrațiile didanozinei.</p>	
<p>Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p> <p>300 mg tenofovir disoproxil fumarat este echivalent cu 245 mg tenofovir disoproxil</p> <p>Studii efectuate la pacienți infectați cu HIV</p>	<p>ASC pentru atazanavir: ↓22% (↓35% ↓6%) * C_{max} pentru atazanavir: ↓16% (↓30% ↔0%) * C_{min} pentru atazanavir ↓23% (↓43% ↑2%) *</p> <p>* Într-o analiză combinată a mai multor studii clinice, atazanavir /ritonavir 300/100 mg în administrare concomitentă cu tenofovir disoproxil fumarat 300</p>	<p>În cazul utilizării concomitente cu tenofovir disoproxil fumarat, este recomandat să se administreze atazanavir 300 mg în asociere cu ritonavir 100 mg și tenofovir disoproxil fumarat 300 mg (toate sub forma unei doze unice împreună cu alimente).</p>

	<p>mg (n = 39) a fost comparat cu atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n= 33).</p> <p>Eficacitatea atazanavir/ritonavir în asociere cu tenofovir disoproxil fumarat la pacienții tratați anterior cu tratament antiretroviral a fost demonstrată în studiul clinic 045, iar la pacienții netratați anterior, în studiul clinic 138 (vezi pct. 4.8 și 5.1). Mecanismul de interacțiune dintre atazanavir și tenofovir disoproxil fumarat este necunoscut.</p>	
<p>Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p> <p>300 mg tenofovir disoproxil fumarat este echivalent cu 245 mg tenofovir disoproxil</p>	<p>ASC pentru tenofovir disoproxil fumarat: ↑37% (↑30% ↑45%) C_{max} pentru tenofovir disoproxil fumarat: ↑34% (↑20% ↑51%) C_{min} pentru tenofovir disoproxil fumarat: ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Pacienții trebuie atent monitorizați pentru reacțiile adverse asociate administrării de tenofovir disoproxil fumarat, inclusiv tulburări renale.</p>
<p><i>Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT)</i></p>		
<p>Efavirenz 600 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p>	<p>Atazanavir (pm): toate administrate împreună cu alimente ASC pentru atazanavir: ↔0% (↓9% ↑10%)* C_{max} pentru atazanavir: ↑17% (↑8% ↑27%)* C_{min} pentru atazanavir: ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă a efavirenz cu atazanavir (vezi pct. 4.4)</p>
<p>Efavirenz 600 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 200 mg o dată pe zi)</p>	<p>Atazanavir (pm): toate administrate împreună cu alimente ASC pentru atazanavir: ↔6% (↓10% ↑26%) **/ C_{max} pentru atazanavir: ↔9% (↓5% ↑26%) **/ C_{min} pentru atazanavir: ↔12% (↓16% ↑49%) **/ * Comparativ cu atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, seara, fără efavirenz. Această scădere a C_{min} a atazanavir poate avea un impact negativ asupra eficacității atazanavir. Mecanismul de interacțiune al efavirenz/atazanavir este</p>	

	<p>reprezentat de inducția activității CYP3A4. ** pe baza comparației cu valorile anterioare.</p>	
<p>Nevirapină 200 mg de două ori pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p> <p>Studiu efectuat la pacienți infectați cu HIV</p>	<p>ASC pentru nevirapină: ↑26% (↑17% ↑36%) C_{max} pentru nevirapină: ↑21% (↑11% ↑32%) C_{min} pentru nevirapină: ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>ASC pentru atazanavir: ↓19% (↓35% ↑2%) * C_{max} pentru atazanavir: ↔2% (↓15% ↑24%) * C_{min} pentru atazanavir: ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>* Comparativ cu atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg fără nevirapină. Această scădere a C_{min} a atazanavir poate avea un impact negativ asupra eficacității atazanavir. Mecanismul de interacțiune al nevirapină / atazanavir este reprezentat de inducția activității CYP3A4.</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă a nevirapinei cu atazanavir (vezi pct. 4.4)</p>
<i>Inhibitori de integrază</i>		
<p>Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>ASC pentru raltegravir: ↑41% C_{max} pentru raltegravir: ↑24% C_{12 ore} pentru raltegravir: ↑77%</p> <p>Mecanismul este reprezentat de inhibarea UGT1A1.</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.</p>
ANTIBIOTICE		
<p>Claritromicină 500 mg de două ori pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)</p>	<p>ASC pentru claritromicină: ↑94% (↑75% ↑116%) C_{max} pentru claritromicină: ↑50% (↑32% ↑71%) C_{min} pentru claritromicină: ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH claritromicină ASC pentru 14-OH claritromicină: ↓70% (↓74% ↓66%) C_{max} pentru 14-OH claritromicină: ↓72% (↓76% ↓67%) C_{min} pentru 14-OH claritromicină: ↓62% (↓66% ↓58%)</p>	<p>Nu se poate face nicio recomandare privind reducerea dozelor; prin urmare, se recomandă administrarea cu precauție a asocierii dintre atazanavir și claritromicină.</p>

	<p>ASC pentru atazanavir: ↑28% (↑16% ↑43%) C_{max} pentru atazanavir: ↔6% (↓7% ↑20%) C_{min} pentru atazanavir: ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Reducerea dozei de claritromicină poate determina concentrații subterapeutice de 14-OH claritromicină. Mecanismul de interacțiune al claritromicină/atazanavir este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4.</p>	
ANTIFUNGICE		
Ketoconazol 200 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	Nu a fost observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir.	Ketoconazol și itraconazol trebuie utilizate cu precauție în asociere cu atazanavir/ritonavir, dozele mari de ketoconazol și itraconazol (> 200 mg/zi) nu sunt recomandate.
Itraconazol	Itraconazol, similar cu ketoconazol, este un inhibitor puternic și un substrat pentru CYP3A4.	
	Pe baza datelor obținute cu alți IP potențați și ketoconazol, când ASC pentru ketoconazol a prezentat o creștere de 3 ori, este de așteptat ca atazanavir/ritonavir să crească concentrațiile de ketoconazol sau itraconazol.	
Voriconazol 200 mg de două ori pe zi (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi) Subiecți cu cel puțin o alelă CYP2C19 funcțională	<p>ASC pentru voriconazol: ↓33% (↓42% ↓22%) C_{max} pentru voriconazol: ↓10% (↓22% ↓4%) C_{min} pentru voriconazol: ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>ASC pentru atazanavir: ↓12% (↓18% ↓5%) C_{max} pentru atazanavir: ↓13% (↓20% ↓4%) C_{min} pentru atazanavir: ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>ASC pentru ritonavir: ↓12% (↓17% ↓7%) C_{max} pentru ritonavir: ↓9% (↓17% ↔0%) C_{min} pentru ritonavir: ↓25% (↓35% ↓14%)</p>	<p>Administrarea concomitentă a voriconazol și atazanavir cu ritonavir nu este recomandată, cu excepția cazului în care evaluarea raportului dintre riscurile posibile și beneficiile terapeutice pentru pacient justifică utilizarea voriconazol (vezi pct. 4.4).</p> <p>Atunci când este necesar tratamentul cu voriconazol, trebuie efectuată pacientului genotiparea CYP2C19, dacă este posibil.</p> <p>Prin urmare, dacă asocierea nu poate fi evitată, se fac următoarele recomandări în funcție de situația CYP2C19:</p>

	La majoritatea pacienților cu cel puțin o alelă CYP2C19 funcțională, este de așteptat o scădere a expunerii atât la voriconazol, cât și la atazanavir.	- la pacienții cu cel puțin o alelă CYP2C19 funcțională, se recomandă monitorizare clinică atentă pentru pierderea eficacității atât a voriconazol (semne clinice), cât și a atazanavir (răspuns virusologic). - la pacienții fără alelă CYP2C19 funcțională, se recomandă monitorizare atentă clinică și de laborator a evenimentelor adverse asociate administrării voriconazol. Dacă genotiparea nu este posibilă, monitorizarea completă a siguranței și eficacității trebuie efectuată.
Voriconazol 50 mg de două ori pe zi (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi) Subiecți fără alelă CYP2C19 funcțională.	ASC pentru voriconazol ↑561% (↑451% ↑699%) Cmax pentru voriconazol ↑438% (↑355% ↑539%) Cmin pentru voriconazol ↑765% (↑571% ↑1020%) ASC pentru atazanavir ↓20% (↓35% ↓3%) Cmax pentru atazanavir ↓19% (↓34% ↔0,2%) Cmin pentru atazanavir ↓31 % (↓46% ↓13%) ASC pentru ritonavir ↓11% (↓20% ↓1%) Cmax pentru ritonavir ↓11% (↓24% ↑4%) Cmin pentru ritonavir ↓19% (↓35% ↑1%) La un număr mic de pacienți fără alelă CYP2C19 funcțională, sunt de așteptat expuneri la voriconazole semnificativ crescute.	
Fluconazol 200 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg o dată pe zi)	Concentrațiile atazanavir și fluconazol nu au fost modificate semnificativ în cazul administrării concomitente a atazanavir/ritonavir cu fluconazol.	Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru fluconazol și atazanavir.
ANTIMICOBACTERIENE		
Rifabutină 150 mg de două ori pe săptămână (atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru rifabutină: ↑48% (↑19% ↑84%) ** C _{max} pentru rifabutină: ↑149% (↑103% ↑206%) ** C _{min} pentru rifabutină: ↑40% (↑5% ↑87%) ** ASC pentru 25-O-dezacetil-rifabutină: ↑990% (↑714% ↑1361%) ** C _{max} pentru 25-O-dezacetil-Rifabutină: ↑677% (↑513% ↑883%) ** C _{min} pentru 25-O-dezacetil-	Atunci când se administrează în asociere cu atazanavir, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână în zile fixe (de exemplu, luni-miercuri-vineri). Este necesară o monitorizare crescută a reacțiilor adverse asociate cu rifabutină, inclusiv neutropenie și uveită din cauza unei creșteri așteptate a expunerii la rifabutină. Reducerea ulterioară a dozei de

	<p>rifabutină: ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Când se compară cu rifabutină 150 mg o dată pe zi în monoterapie. ASC pentru rifabutină totală și pentru 25-O-dezacetil-rifabutină: ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>În studiile anterioare, parametrii farmacocinetici ai atazanavir nu au fost modificați de rifabutină.</p>	<p>rifabutină la 150 mg de două ori pe săptămână în zile fixate este recomandată la pacienții care nu tolerează doza de 150 mg de 3 ori pe săptămână. Trebuie reținut faptul că doza de 150 mg administrată de două ori pe săptămână poate să nu furnizeze o expunere optimă la rifabutină, conducând astfel la un risc de rezistență la rifamicină și la eșecul tratamentului. Nu este necesară ajustarea dozei de atazanavir.</p>
Rifampicină	<p>Rimfapicina este un inductor puternic al activității CYP3A4 și s-a arătat a fi cauza scăderii cu 72% a ASC pentru atazanavir care duce la eșec virusologic și dezvoltarea rezistenței. Pe parcursul încercărilor de a contracara expunerea scăzută prin creșterea dozei de atazanavir sau a altor inhibitori de protează cu ritonavir, a fost observată o frecvență mare a reacțiilor hepatice.</p>	<p>Asocierea dintre rifampicină și atazanavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).</p>
ANTIPSIHOTICE		
Quetiapină	<p>Ca urmare a inhibării activității CYP3A4 de către atazanavir, este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice de quetiapină.</p>	<p>Administrarea concomitentă a quetiapinei cu atazanavir este contraindicată deoarece atazanavirul poate crește toxicitatea asociată administrării de quetiapină. Concentrațiile plasmatice crescute de quetiapină pot duce la comă (vezi pct. 4.3).</p>
Lurasidonă	<p>Ca urmare a inhibării activității CYP3A4 de către atazanavir, este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice de lurasidonă.</p>	<p>Administrarea concomitentă a lurasidonă cu atazanavir este contraindicată deoarece atazanavirul poate crește toxicitatea asociată administrării de lurasidonă (vezi pct. 4.3).</p>
MEDICAMENTE PENTRU REDUCEREA ACIDITĂȚII GASTRICE		
<i>Antagoniști ai receptorilor H₂</i>		
Fără Tenofovir		
<p>La pacienți infectați cu HIV tratați cu atazanavir/ritonavir la doza recomandată de 300/100 mg o dată pe zi</p>		<p>La pacienții netratați cu tenofovir disoproxil, dacă se administrează concomitent atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg și antagoniști ai receptorilor</p>
Famotidină 20 mg de două ori pe zi	<p>ASC pentru atazanavir: ↓18% (↓25% ↑1%)</p> <p>C_{max} pentru atazanavir: ↓20%</p>	

	(↓32% ↓7%) C _{min} pentru atazanavir: ↔1% (↓16% ↑18%)	H2, nu trebuie depășită o doză echivalentă cu 20 mg famotidină de două ori pe zi. Dacă este necesară o doză mai mare de antagonist al receptorilor H2 (de exemplu: famotidină 40 mg de două ori pe zi sau un echivalent al acesteia) se poate lua în considerare o creștere a dozei de atazanavir/ritonavir de la 300/100 mg la 400/100 mg.
Famotidină 40 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↓23% (↓32% ↓14%) C _{max} pentru atazanavir: ↓23% (↓33% ↓12%) C _{min} pentru atazanavir: ↓20% (↓31% ↓8%)	
Voluntari sănătoși tratați cu atazanavir/ritonavir cu o doză crescută de 400/100 mg o dată pe zi		
Famotidină 40 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↔3% (↓14% ↑22%) C _{max} pentru atazanavir: ↔2% (↓13% ↑8%) C _{min} pentru atazanavir: ↓14% (↓32% ↑8%)	
Cu tenofovir disoproxil fumarat 300 mg o dată pe zi (echivalent cu 245 mg tenofovir disoproxil)		
La pacienți infectați cu HIV tratați cu atazanavir/ritonavir la doza recomandată de 300/100 mg o dată pe zi		La pacienții tratați cu tenofovir disoproxil fumarat, dacă atazanavir/ritonavir se administrează concomitent atât cu tenofovir disoproxil fumarat, cât și cu un antagonist al receptorilor H2 se recomandă o creștere a dozei de atazanavir la 400 mg cu 100 mg ritonavir. O doză echivalentă cu 40 mg famotidină de două ori pe zi nu trebuie depășită.
Famotidină 20 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↓21% (↓34% ↓4%)* C _{max} pentru atazanavir: ↓21% (↓36% 4%)* C _{min} pentru atazanavir: ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Famotidină 40 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↓24% (↓36% ↓11%)* C _{max} pentru atazanavir: ↓23% (↓36% 8%)* C _{min} pentru atazanavir: ↓25% (↓47% ↑7%)*	
La pacienți infectați cu HIV tratați cu atazanavir/ritonavir la doza crescută de 400/100 mg o dată pe zi		
Famotidină 20 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* C _{max} pentru atazanavir: ↑18% (↑6,7% ↑31%)* C _{min} pentru atazanavir: ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Famotidină 40 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* C _{max} pentru atazanavir: ↔5% (↓17% 8,4%)* C _{min} pentru atazanavir: ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
	* Când se compară cu atazanavir 300 mg o dată pe zi cu ritonavir 100 mg o dată pe zi și fumarat de tenofovir disoproxil fumarat 300 mg, toate administrate în doză unică	

	<p>împreună cu alimente. Când se compară cu atazanavir 300 mg cu ritonavir 100 mg <i>fără tenofovir disoproxil fumarat</i>, este de așteptat să scadă concentrațiile atazanavir suplimentar cu aproximativ 20%.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de reducerea solubilității atazanavir deoarece pH-ul intragastric este crescut de antagoniștii receptorilor H2.</p>	
<i>Inhibitori ai pompei de protoni</i>		
<p>Omeprazol 40 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p>	<p>Atazanavir (am): 2 ore după omeprazol ASC pentru atazanavir: ↓61% (↓65% ↓55%) C_{max} pentru atazanavir: ↓66% (↓62% 49%) C_{min} pentru atazanavir: ↓65% (↓71% 59%)</p>	<p>Nu este recomandată administrarea concomitentă de atazanavir cu ritonavir și inhibitori ai pompei de protoni. În cazul în care asocierea este considerată inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă, precum și creșterea dozei de atazanavir la 400 mg cu 100 mg de ritonavir; dozele inhibitorilor pompei de protoni comparabile cu omeprazol 20 mg nu trebuie depășite (vezi pct. 4.4).</p>
<p>Omeprazol 20 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p>	<p>Atazanavir (am): 1 oră după omeprazol ASC pentru atazanavir: ↓30% (↓43% ↓14%)* C_{max} pentru atazanavir: ↓31% (↓42% 17%)* C_{min} pentru atazanavir: ↓31% (↓46% 12%) *</p> <p>* Comparativ cu atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi. Scăderea ASC, C_{max}, și C_{min} nu a fost diminuată atunci când o doză crescută de atazanavir/ritonavir (400 mg/100 mg o dată pe zi) a fost temporar administrată la un interval de 12 ore față de doza de omeprazol. Cu toate că nu a fost studiat, rezultate similare sunt așteptate și cu alți inhibitori ai pompei de protoni. Această scădere a expunerii la atazanavir ar putea avea un impact negativ asupra eficacității atazanavir. Mecanismul de interacțiune este solubilitatea scăzută de atazanavir, pe măsură ce pH-ul gastric crește, sub acțiunea</p>	

	inhibitorilor pompei de protoni.	
<i>Antiacide</i>		
Antiacide și medicamente tamponate	Concentrațiile plasmatice reduse de atazanavir pot fi consecința pH-ului gastric crescut dacă antiacidele, inclusiv medicamentele tamponate, sunt administrate în asociere cu atazanavir.	Atazanavir trebuie administrat cu 2 ore înainte sau la 1 oră după administrarea antiacidelor sau a medicamentelor tamponate.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ALPHA 1-ADRENERGICI		
Alfuzosină	Potențial pentru apariția de concentrații crescute de alfuzosină care pot determina hipotensiune arterială. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă alfuzosină cu atazanavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).
ANTICOAGULANTE		
Anticoagulante orale cu acțiune directă (AOAD)		
Apixaban Rivaroxaban	Potențial pentru apariția de concentrații crescute de apixaban și rivaroxaban care pot determina un risc crescut de sângerare. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4/ și a gp-P de către atazanavir/ritonavir. Ritonavirul este un inhibitor puternic atât al CYP3A4 cât și al gp-P. Atazanavirul este un inhibitor al CYP3A4. Posibila inhibare a activității gp-P de către atazanavir nu este cunoscută și nu poate fi exclusă.	Administrarea concomitentă de apixaban sau rivaroxaban și atazanavir cu ritonavir nu este recomandată.
Dabigatran	Potențial pentru apariția de concentrații crescute de dabigatran care pot determina un risc crescut de sângerare. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea gp-P. Ritonavirul este un inhibitor puternic al gp-P. Posibila inhibare a activității gp-	Administrarea concomitentă de dabigatran și atazanavir cu ritonavir nu este recomandată.

	P de către atazanavir nu este cunoscută și nu poate fi exclusă	
Edoxaban	<p>Potențial pentru apariția de concentrații crescute de edoxaban care pot determina un risc crescut de sângerare. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea gp-P de către atazanavir/ritonavir.</p> <p>Ritonavir este un inhibitor puternic al gp-P.</p> <p>Posibila inhibare a gp-P de către atazanavir nu este cunoscută și nu poate fi exclusă.</p>	<p>Trebuie exercitată precauție atunci când edoxaban este utilizat împreună cu atazanavir.</p> <p>Vă rugăm să consultați pct. 4.2 și 4.5 ale RCP-ului pentru edoxaban pentru recomandări privind dozele adecvate de edoxaban la administrarea concomitentă cu inhibitori ai gp-P</p>
<i>Antagoniști ai vitaminei K</i>		
Warfarină	Administrarea concomitentă cu atazanavir poate produce scăderea sau creșterea concentrațiilor de warfarină	Se recomandă ca Raportul Internațional Normalizat (INR) să fie monitorizat cu atenție în timpul tratamentului cu atazanavir, în special la începutul terapiei.
ANTIEPILEPTICE		
Carbamazepină	<p>Atazanavir poate crește concentrațiile plasmatice de carbamazepină ca urmare a inhibării CYP3A4.</p> <p>Din cauza efectului inductor al carbamazepinei, reducerea expunerii la atazanavir nu poate fi exclusă.</p>	Carbamazepina trebuie utilizată cu precauție în asociere cu atazanavir. Dacă este necesar, se monitorizează concentrațiile plasmatice de carbamazepină și se ajustează doza în mod corespunzător. Răspunsul virusologic al pacientului trebuie monitorizat atent.
Fenitoină, fenobarbital	Ritonavir poate să scadă concentrațiile plasmatice de fenitoină și/sau fenobarbital ca urmare a inducerii activității CYP2C9 și CYP2C19. Din cauza efectului inductor al fenitoinii/fenobarbitalului, nu poate fi exclusă reducerea expunerii la atazanavir.	<p>Fenobarbitalul și fenitoina trebuie utilizate cu precauție în asociere cu atazanavir/ritonavir.</p> <p>În cazul administrării concomitente a atazanavir/ritonavir cu fenitoină sau fenobarbital, poate fi necesară ajustarea dozei de fenitoină sau fenobarbital.</p> <p>Răspunsul virusologic al pacientului trebuie monitorizat atent.</p>
Lamotrigină	Administrarea concomitentă de lamotrigină și atazanavir/ritonavir poate să scadă concentrațiile plasmatice de lamotrigină ca urmare a	<p>Lamotrigina trebuie administrată cu precauție în asociere cu atazanavir/ritonavir.</p> <p>Dacă este necesar, se</p>

	inducerii activității UGT1A4	monitorizează concentrațiile lamotriginei și se ajustează doza în mod corespunzător.
ANTINEOPLAZICE ȘI IMUNOSUPRESOARE		
<i>Antineoplazice</i>		
Apalutamidă	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inducerea activității CYP3A4 de către apalutamidă și de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă cu atazanavir (cu sau fără ritonavir) este contraindicată, din cauza potențialului de scădere a concentrației plasmatice de atazanavir și ritonavir cu pierderea ulterioară a răspunsului virusologic și posibila rezistență la clasa inhibitorilor de protează (vezi pct. 4.3). În plus, concentrațiile plasmatice de apalutamidă pot fi crescute în cazul administrării concomitente cu atazanavir/ritonavir, având ca rezultat posibilitatea de apariție a evenimentelor adverse grave, inclusiv a crizelor convulsive.
Encorafenib	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Evitați administrarea concomitentă de encorafenib cu atazanavir (cu sau fără ritonavir), din cauza potențialului de creștere a concentrației plasmatice de encorafenib și a riscului ulterior de reacții adverse grave, cum ar fi prelungirea intervalului QT. Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă de encorafenib cu atazanavir (cu sau fără ritonavir), modificați doza de encorafenib conform recomandărilor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori puternici și moderați ai CYP3A4 în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru encorafenib.
Ivosidenib	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Evitați administrarea concomitentă de ivosidenib cu atazanavir (cu sau fără ritonavir), din cauza potențialului de creștere a concentrației plasmatice a ivosidenib și a riscului ulterior de reacții adverse grave, cum ar fi prelungirea intervalului QT.

		Dacă administrarea concomitentă de ivosidenib cu atazanavir (cu sau fără ritonavir) nu poate fi evitată, modificați doza de ivosidenib conform recomandărilor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori puternici și moderați ai CYP3A4 în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru ivosidenib.
Irinotecan	Atazanavir inhibă UGT și poate interfera cu metabolizarea irinotecanului, determinând creșterea toxicității acestuia.	Dacă atazanavir este administrat concomitent cu irinotecan, pacienții trebuie atent monitorizați pentru evenimentele adverse asociate administrării irinotecanului.
<i>Imunosupresoare</i>		
Ciclosporină Tacrolimus Sirolimus	Concentrațiile acestor imunosupresoare pot fi crescute în cazul administrării concomitente de atazanavir, ca urmare a inhibării activității CYP3A4.	Se recomandă monitorizarea mai frecventă a concentrației terapeutice a acestor medicamente, până când concentrațiile lor plasmatică se stabilizează.
MEDICAMENTE CARDIOVASCULARE		
<i>Antiaritmice</i>		
Amiodaronă, Lidocaină administrată sistemic, Chinidină	Concentrațiile acestor antiaritmice pot fi crescute atunci când se administrează concomitent atazanavir. Mecanismul de interacțiune dintre amiodaronă sau lidocaină administrată sistemic/atazanavir este reprezentat de inhibarea activității CYP3A. Chinidina are un indice terapeutic mic și este contraindicată, din cauza posibilei inhibări a activității CYP3A de către atazanavir.	Se impune precauție și, atunci când este posibil, se recomandă monitorizarea concentrațiilor terapeutice. Utilizarea concomitentă a chinidinei este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<i>Blocante ale canalelor de calciu</i>		
Bepriidil	Atazanavir nu trebuie utilizat în asociere cu medicamente care sunt substraturi pentru CYP3A4 și au un indice terapeutic mic	Administrarea concomitentă cu bepriidil este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Diltiazem 180 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	ASC pentru diltiazem: ↑125% (↑109% ↑141%) C _{max} pentru diltiazem: ↑98% (↑78% ↑119%) C _{min} pentru diltiazem: ↑142% (↑114% ↑173%) ASC pentru dezacetil-diltiazem:	Se recomandă o reducere cu 50% a dozei inițiale de diltiazem, cu creșterea treptată ulterioară în funcție de necesități și de rezultatele monitorizării ECG.

	<p>↑165% (↑145% ↑187%) C_{max} pentru dezacetil-diltiazem: ↑172% (↑144% ↑203%) C_{min} pentru dezacetil-diltiazem: ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir. A existat o creștere a valorii maxime a intervalului PR comparativ cu cea observată în cazul administrării atazanavir în monoterapie. Administrarea concomitentă a diltiazemului și a atazanavir/ritonavir nu a fost studiată. Mecanismul de interacțiune al diltiazem/atazanavir este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4.</p>	
Verapamil	Concentrațiile serice de verapamil pot fi crescute de atazanavir, ca urmare a inhibării activității CYP3A4.	Este necesară precauție atunci când verapamil se administrează concomitent cu atazanavir.
CORTICOSTEROIZI		
Dexametazonă și alți corticosteroizi B (toate căile de administrare)	<p>Administrarea concomitentă cu dexametazonă sau alți corticosteroizi care induc CYP3A poate duce la pierderea efectului terapeutic al atazanavir și la dezvoltarea rezistenței la atazanavir și/sau ritonavir. Trebuie luat în considerare tratamentul cu alți corticosteroizi.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inducerea activității CYP3A4 de către dexametazonă și inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.</p>	<p>Administrarea concomitentă de corticosteroizi (toate căile de administrare) care sunt metabolizați de CYP3A, în special pentru utilizare pe termen lung, poate crește riscul apariției efectelor sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv sindromul Cushing și supresia suprarenală. Trebuie luat în considerare beneficiul potențial al tratamentului comparativ cu riscul efectelor sistemice ale corticosteroizilor.</p> <p>Pentru administrarea concomitentă a corticosteroizilor administrați pe cale cutanată, sensibili la inhibarea activității CYP3A, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru corticosteroidul în cauză în ceea ce privește afecțiunile sau utilizările care sporesc absorbția sistemică a acestuia.</p>

<p>Propionat de fluticazonă intranazal 50 µg de 4 ori pe zi, timp de 7 zile (ritonavir 100 mg capsule de două ori pe zi)</p> <p>Și Corticosteroidi cu administrare pe cale inhalatorie/nazală</p>	<p>Concentrațiile plasmatice de propionat de fluticazonă au crescut semnificativ, în timp ce concentrațiile plasmatice ale cortizolului intrinsec au scăzut cu aproximativ 86% (90% interval de încredere 82-89%). Se poate aștepta apariția unor efecte mai accentuate atunci când propionatul de fluticazonă este inhalat. La pacienții tratați cu ritonavir și la care s-a administrat inhalator sau intranazal propionat de fluticazonă s-au raportat efecte sistemice ale corticosteroidilor, inclusiv sindrom Cushing și supresie suprarenaliană; acestea pot, de asemenea, să apară și în cazul administrării altor corticosteroidi metabolizați pe calea izoenzimelor 3A ale citocromului P450, de exemplu: budesonidă. Nu se cunosc până în prezent efectele expunerii sistemice mari la fluticazonă asupra concentrațiilor plasmatice ale ritonavir. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4.</p> <p>Utilizarea concomitentă a atazanavir (cu sau fără ritonavir) cu alți corticosteroidi cu administrare pe cale inhalatorie/nazală este de așteptat să producă aceleași efecte.</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă a atazanavir/ritonavir cu acești glucocorticoizi, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul de apariție a efectelor sistemice ale corticosteroidilor (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare reducerea dozei de glucocorticoid și monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice sau trecerea la un alt glucocorticoid care nu este substrat pentru CYP3A4 (de exemplu: beclometazonă). Mai mult decât atât, în cazul întreruperii administrării de glucocorticoizi, poate fi necesară reducerea treptată a dozei pentru o perioadă mai lungă de timp.</p> <p>Utilizarea concomitentă a corticosteroidilor cu administrare pe cale inhalatorie/nazală cu a atazanavir (cu sau fără ritonavir) poate crește concentrațiile plasmatice ale corticosteroidilor cu administrare pe cale inhalatorie/nazală. A se utiliza cu precauție. Luați în considerare alternative la corticosteroidii cu administrare pe cale inhalatorie/nazală, în special pentru utilizarea pe termen lung.</p>
<p>DISFUNCTIE ERECTILĂ</p>		
<p><i>Inhibitori ai PDE5</i></p>		
<p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>Sildenafil, tadalafil și vardenafil sunt metabolizate pe calea CYP3A4. Administrarea concomitentă cu atazanavir</p>	<p>Pacienții trebuie avertizați asupra acestor posibile reacții adverse atunci când se utilizează inhibitori ai PDE5 pentru</p>

	poate determina concentrații crescute ale inhibitorului PDE5 și o creștere a frecvenței evenimentelor adverse asociate cu PDE5, inclusiv hipotensiune arterială, tulburări de vedere și priapism. Mecanismul acestei interacțiuni este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4.	tratamentul disfuncției erectile în asociere cu atazanavir (vezi pct. 4.4). Pentru informații suplimentare cu privire la administrarea concomitentă a atazanavir cu sildenafil vezi, de asemenea, HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ din acest tabel.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORULUI HORMONULUI DE ELIBERARE A GONADOTROPINEI (GnRH)		
Elagolix	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de creșterea anticipată a expunerii la elagolix în prezența inhibării CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Nu se recomandă utilizarea concomitentă a elagolix 200 mg de două ori pe zi cu atazanavir (cu sau fără ritonavir) timp de peste 1 lună, din cauza riscului potențial de reacții adverse, cum ar fi pierderea osoasă și creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice. Limitați administrarea concomitentă de elagolix 150 mg o dată pe zi cu atazanavir (cu sau fără ritonavir) la 6 luni.
INHIBITORI AI KINAZEI		
Fostamatinib	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Utilizarea concomitentă de fostamatinib cu atazanavir (cu sau fără ritonavir) poate crește concentrația plasmatică de R406, metabolitul activ al fostamatinibului. Monitorizați toxicitatea expunerii la R406, care are ca rezultat evenimente adverse legate de doză, cum ar fi hepatotoxicitatea și neutropenia. Poate fi necesară reducerea dozei de fostamatinib.
MEDICAMENTE DIN PLANTE		
Sunătoare (Hypericum perforatum)	Utilizarea concomitentă a preparatelor pe bază de sunătoare cu atazanavir este de așteptat să determine reducerea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale atazanavir. Acest efect se poate datora inducerii activității CYP3A4. Există riscul pierderii efectului terapeutic și dezvoltării rezistenței (vezi pct. 4.3).	Administrarea concomitentă a atazanavirului cu preparate care conțin sunătoare este contraindicată.
CONTRACEPTIVE HORMONALE		

<p>Etinilestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p>	<p>ASC pentru etinilestradiol: ↓19% (↓25% ↓13%) C_{max} pentru etinilestradiol: ↓16% ↓26% ↓5%) C_{min} pentru etinilestradiol: ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>ASC pentru norgestimat: ↑85% (↑67% ↑105%) C_{max} pentru norgestimat: ↑68% (↑51% ↑88%) C_{min} pentru norgestimat: ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>În timp ce concentrația etinilestradiolului a fost crescută de administrarea atazanavir în monoterapie, ca urmare a inhibării UGT și CYP3A4 de către atazanavir, efectul net al atazanavir/ritonavir determină o scădere a concentrațiilor de etinilestradiol din cauza efectului inductor al ritonavir.</p> <p>Creșterea expunerii la progestin poate duce la reacții adverse asociate (de exemplu: rezistență la insulină, dislipidemie, acnee și sângerare intermenstruală sub formă de pete), putând afecta astfel complianța la tratament.</p>	<p>Dacă un contraceptiv oral este administrat cu atazanavir/ritonavir, se recomandă ca acesta să conțină cel puțin 30 µg de etinilestradiol și pacientei să i se reamintească să urmeze strict această schemă de tratament cu contraceptive. Utilizarea concomitentă a atazanavir/ritonavir cu alte contraceptive hormonale sau contraceptive orale conținând alți progestogeni decât norgestimat nu a fost studiată și, ca urmare, trebuie evitată. Se recomandă o metodă contraceptivă alternativă eficientă.</p>
<p>Etinilestradiol 35 µg + noretindronă (atazanavir 400 mg o dată pe zi)</p>	<p>ASC pentru etinilestradiol: ↑48% (↑31% ↑68%) C_{max} pentru etinilestradiol: ↑15% (↓1% ↑32%) C_{min} pentru etinilestradiol: ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>ASC pentru noretindronă: ↑110% (↑68% ↑162%) C_{max} pentru noretindronă: ↑67% (↑42% ↑196%) C_{min} pentru noretindronă: ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Creșterea expunerii la progestin poate duce la reacții adverse asociate (de exemplu: rezistență la insulină, dislipidemie, acnee și metroragie redusă sub formă de pete), putând afecta astfel complianța la tratament.</p>	

MEDICAMENTE HIPOLIPEMIANTE		
<i>Inhibitori de HMG-CoA reductază</i>		
Simvastatină Lovastatină	Metabolizarea simvastatinei și a lovastatinei este dependentă de CYP3A4, iar asocierea cu atazanavir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora.	Este contraindicată utilizarea concomitentă de simvastatină sau lovastatină cu atazanavir din cauza creșterii riscului de apariție a miopatiei inclusiv al rabdomiolizei (vezi pct. 4.3).
Atorvastatină	Riscul apariției miopatiei inclusiv al rabdomiolizei poate fi de asemenea crescut de atorvastatină, care este metabolizată pe calea CYP3A4.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de atorvastatină cu atazanavir. În cazul în care utilizarea atorvastatinei este considerată strict necesară, trebuie administrată doza cea mai mică posibil de atorvastatină cu monitorizare atentă din punct de vedere al siguranței (vezi pct. 4.4).
Pravastatină Fluvastatină	Deși nu s-a studiat, există un potențial de creștere a expunerii la pravastatină sau fluvastatină atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu inhibitori de protează. Pravastatina nu este metabolizată pe calea citocromului CYP3A4. Fluvastatina este parțial metabolizată pe calea citocromului CYP2C9.	Este necesară precauție.
<i>Alte medicamente care modifică profilul lipidic</i>		
Lomitapidă	Metabolizarea lomitapidei este strâns dependentă de CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu atazanavir cu ritonavir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice.	Administrarea concomitentă de lomitapidă și atazanavir cu ritonavir este contraindicată, din cauza unui posibil risc de creștere marcată a concentrațiilor serice ale transaminazelor și de hepatotoxicitate (vezi pct. 4.3)
AGONIȘTI BETA-ADRENERGICI CU ADMINISTRARE INHALATORIE		
Salmeterol	Administrarea concomitentă cu atazanavir poate determina concentrații crescute de salmeterol și creșterea reacțiilor adverse asociate salmeterolului. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă de salmeterol cu atazanavir nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
OPIOIDE		

<p>Buprenorfină, administrată o dată pe zi, doză de întreținere stabilă (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p>	<p>ASC pentru buprenorfină: ↑67% C_{max} pentru buprenorfină: ↑37% C_{min} pentru buprenorfină: ↑69%</p> <p>ASC pentru norbuprenorfină: ↑105% C_{max} pentru norbuprenorfină: ↑61% C_{min} pentru norbuprenorfină: ↑101%</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 și UGT1A1. Concentrațiile de atazanavir (în cazul administrării în asociere cu ritonavir) nu au fost influențate semnificativ.</p>	<p>Administarea concomitentă cu atazanavir și ritonavir impune monitorizarea clinică pentru sedare și efecte cognitive. Poate fi luată în considerare reducerea dozei de buprenorfină.</p>
<p>Metadonă, doză de întreținere stabilă (atazanavir 400 mg o dată pe zi)</p>	<p>Nu a fost observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de metadonă. Deoarece doza scăzută de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) nu a demonstrat niciun efect semnificativ asupra concentrației de metadonă, nu se așteaptă nicio interacțiune în cazul în care metadonă este administrată concomitent cu atazanavir pe baza acestor date.</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei în cazul în care metadonă este administrată concomitent cu atazanavir.</p>
<p>HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ PULMONARĂ</p>		
<p><i>Inhibitori ai PDE5</i></p>		
<p>Sildenafil</p>	<p>Administarea concomitentă cu atazanavir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatică ale inhibitorului PDE5 și creșterea reacțiilor adverse asociate cu inhibitorul PDE5.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.</p>	<p>Nu a fost stabilită o doză sigură și eficace pentru sildenafil în asociere cu atazanavir, atunci când se utilizează pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Sildenafil este contraindicat atunci când se utilizează pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).</p>
<p>SEDATIVE</p>		
<p><i>Benzodiazepine</i></p>		
<p>Midazolam Triazolam</p>	<p>Midazolam și triazolam sunt metabolizate în proporție mare pe calea CYP3A4. Administrarea concomitentă cu atazanavir poate determina o creștere importantă a</p>	<p>Administarea concomitentă de atazanavir cu triazolam sau cu midazolam pe cale orală (vezi pct. 4.3) este contraindicată, iar administrarea concomitentă de atazanavir cu midazolam</p>

	<p>concentrației acestor benzodiazepine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă în cazul administrării concomitente de atazanavir cu benzodiazepine. Pe baza datelor referitoare la alți inhibitori ai CYP3A4, concentrațiile plasmatice ale midazolam sunt de așteptat să fie semnificativ mai mari atunci când midazolam este administrat oral. Datele referitoare la utilizarea concomitentă a midazolamului parenteral cu alți inhibitori de protează sugerează o posibilă creștere de 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului.</p>	<p>parenteral se va face cu prudență. Dacă atazanavir este administrat concomitent cu midazolam parenteral, aceasta se va realiza într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau în condiții similare, în care se asigură monitorizarea clinică atentă și tratamentul medical adecvat în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam, în special dacă se administrează mai mult de o singură doză de midazolam.</p>
--	--	--

În cazul întreruperii ritonavirului din schema terapeutică recomandată cu atazanavir activat (vezi pct. 4.4)

Sunt aplicabile aceleași recomandări privind interacțiunile medicamentoase, cu următoarele precizări:

- nu se recomandă administrarea concomitentă cu tenofovir, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, inhibitori ai pompei de protoni și buprenorfină.
- administrarea concomitentă cu famotidină nu se recomandă decât dacă este necesar, atazanavir fără ritonavir trebuie administrat fie la 2 ore după administrarea famotidinei, fie cu 12 ore înainte. Niciuna din dozele de famotidină nu trebuie să depășească 20 mg, iar doza totală zilnică de famotidină nu trebuie să fie mai mare de 40 mg.
- trebuie avut în vedere faptul că:
 - administrarea concomitentă de apixaban, dabigatran sau rivaroxaban și atazanavir fără ritonavir poate afecta concentrațiile de apixaban, dabigatran sau rivaroxaban
 - administrarea concomitentă a voriconazol cu atazanavir fără ritonavir poate afecta concentrațiile plasmatice de atazanavir
 - administrarea concomitentă a fluticazonei cu atazanavir fără ritonavir poate crește concentrațiile plasmatice de fluticazonă, comparativ cu administrarea fluticazonei în monoterapie
 - dacă se administrează concomitent un contraceptiv oral cu atazanavir fără ritonavir, se recomandă ca respectivul contraceptiv oral să nu conțină mai mult de 30 µg de etinilestradiol
 - nu este necesară ajustarea dozei pentru lamotrigină.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Conform unui număr moderat de date (între 300-1000 de rezultate obținute din sarcini) privind gravidele, nu s-au evidențiat efecte malformative ale atazanavir. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Se poate avea în vedere utilizarea Atazanavir Stada asociat cu ritonavir în timpul sarcinii numai dacă beneficiile terapeutice justifică riscul potențial.

În studiul clinic AI424-182, atazanavir/ritonavir (300/100 mg sau 400/100 mg) în asociere cu zidovudină/lamivudină a fost administrat la 41 de gravide în al doilea și al treilea trimestru de sarcină. Șase din 20 (30%) de femei cărora li s-a administrat atazanavir/ritonavir 300/100 mg și 13 din 21 (62%) de femei cărora li s-a administrat atazanavir/ritonavir 400/100 mg au prezentat hiperbilirubinemie de gradul 3-4. Nu au existat cazuri de acidoză lactică observate în studiul clinic AI424-182.

Studiul a evaluat 40 de sugari cărora li s-a administrat tratament antiretroviral profilactic (care nu a inclus atazanavir) și au fost negativi pentru ADN HIV-1 în momentul nașterii și/sau în primele 6 luni postpartum. Trei din 20 de sugari (15%) născuți de femei tratate cu atazanavir/ritonavir 300/100 mg și patru din 20 de sugari (20%) născuți de femei tratate cu atazanavir/ritonavir 400/100 mg au prezentat hiperbilirubinemie de gradul 3-4. Nu au existat dovezi de icter patologic, iar la șase din cei 40 de sugari din acest studiu s-a administrat fototerapie timp de maximum 4 zile. Nu s-au raportat cazuri de icter nuclear la nou-născuți.

Pentru recomandări privind doza vezi pct. 4.2, iar pentru date de farmacocinetică vezi pct. 5.2. Nu se cunoaște dacă administrarea de atazanavir asociat cu ritonavir la femei în timpul sarcinii va exacerba hiperbilirubinemia fiziologică și va determina icter nuclear la nou-născuți și sugari. În perioada prenatală, trebuie luată în considerare monitorizarea suplimentară.

Alăptarea

Atazanavir a fost detectat în laptele uman. Pentru a se evita transmiterea HIV la copil, se recomandă ca femeile care sunt purtătoare HIV să nu-și alăpteze copiii.

Fertilitatea

Într-un studiu non-clinic privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolani, atazanavirul a modificat ciclul estral fără efecte asupra împerecherii sau fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie informați că s-a raportat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu scheme terapeutice care includ atazanavir (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

S-a evaluat profilul de siguranță al administrării atazanavirului în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, în cadrul unor studii clinice controlate la 1806 pacienți adulți cărora li s-a administrat atazanavir 400 mg o dată pe zi (1151 pacienți, 52 săptămâni durată mediană și 152 săptămâni durată maximă) sau atazanavir 300 mg cu ritonavir 100 mg o dată pe zi (655 pacienți, 96 săptămâni durată mediană și 108 săptămâni durată maximă).

Reacțiile adverse au fost concordante între pacienții la care s-a administrat atazanavir 400 mg o dată pe zi, și cei la care s-a administrat atazanavir 300 mg cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, excepție făcând icterul și concentrațiile plasmatice crescute de bilirubină totală care s-au raportat mai frecvent în cazul administrării asocierii dintre atazanavir și ritonavir.

La pacienții la care s-a administrat atazanavir 400 mg o dată pe zi sau atazanavir 300 mg cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, singurele reacții adverse, de orice severitate, raportate foarte frecvent și pentru care există cel puțin o relație posibilă de cauzalitate între apariția acestora și administrarea schemelor terapeutice care includ atazanavir și unul sau mai mulți INRT, au fost greața (20%), diareea (10%) și icterul (13%). La pacienții la care s-au administrat 300 mg atazanavir și 100 mg ritonavir, frecvența icterului a fost de 19%. În majoritatea acestor cazuri, s-a raportat apariția icterului în decursul primelor

câteva zile până la câteva luni, după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

În timpul supravegherii după punerea pe piață a fost raportată boală renală cronică la pacienții infectați cu HIV tratați cu atazanavir, cu sau fără ritonavir. Un amplu studiu prospectiv observațional a demonstrat o asociere între creșterea incidenței bolii renale cronice și expunerea cumulativă la o schemă de tratament conținând atazanavir/ritonavir la pacienții infectați cu HIV cu o eGFR normală la începutul tratamentului. Această asociere a fost observată independent de expunerea la tenofovir disoproxil. Monitorizarea regulată a funcției renale a pacienților trebuie menținută pe toată durata tratamentului (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Evaluarea reacțiilor adverse la atazanavir se bazează pe datele de siguranță provenite din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<i>Clasa de aparate, sisteme și organ</i>	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	mai puțin frecvente: hipersensibilitate
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	mai puțin frecvente: scădere ponderală, creștere ponderală, anorexie, creșterea apetitului
<i>Tulburări psihice:</i>	mai puțin frecvente: depresie, dezorientare, anxietate, insomnie, tulburări ale somnului, vise neobișnuite
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	frecvente: cefalee
	mai puțin frecvente: neuropatie periferică, sincopă, amnezie, amețeli, somnolență, disgeuzie
<i>Tulburări oculare:</i>	frecvente: icter ocular
<i>Tulburări cardiace:</i>	mai puțin frecvente: torsada vârfurilor ^a
	rare: prelungirea intervalului QTc ^a , edeme, palpitații
<i>Tulburări vasculare:</i>	mai puțin frecvente: hipertensiune
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	mai puțin frecvente: dispnee
<i>Tulburări gastrointestinale:</i>	frecvente: vărsături, diaree, durere abdominală, greață, dispepsie
	mai puțin frecvente: pancreatită, gastrită, distensie abdominală, stomatită aftoasă, flatulență, xerostomie
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	frecvente: icter; mai puțin frecvente: hepatită, colelitiază ^a , colestază ^a ; rare: hepatosplenomegalie, colecistită ^a .

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	frecvente: erupție cutanată tranzitorie mai puțin frecvente: eritem polimorf ^{a,b} , erupții cutanate toxice ^{a,b} , erupții cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) ^{a,b} , angioedem ^a , urticarie, alopecie, prurit; rare: sindrom Stevens-Johnson ^{a,b} , erupție cutanată veziculo-buloasă, eczemă, vasodilatație.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:	mai puțin frecvente: atrofie musculară, artralgie, mialgie; rare: miopatie.
Tulburări renale și ale căilor urinare:	mai puțin frecvente: nefrolitiază ^a , hematurie, proteinurie, polakiurie, nefrită interstițială, boală renală cronică ^a ; rare: durere renală.
Tulburări ale aparatului genital și sânului:	mai puțin frecvente: ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	Frecvente: fatigabilitate; mai puțin frecvente: durere toracică, stare generală de rău, febră, astenie; rare: tulburări de mers.

^a Aceste reacții adverse au fost identificate prin supraveghere după punerea pe piață. Cu toate acestea, frecvențele au fost estimate printr-un calcul statistic, pe baza numărului total de pacienți expuși la atazanavir în studii clinice randomizate, controlate și în alte studii clinice disponibile (n = 2321).

^b Vezi descrierea reacțiilor adverse selectate pentru mai multe detalii.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La pacienții infectați cu HIV, cu imunodeficiență severă, poate să apară o reacție inflamatorie în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), determinată de germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali. De asemenea, a fost raportată apariția bolilor autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună) la intervale de timp variabile, iar aceste evenimente pot apărea după mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori de risc generali dovediți, boală HIV în stadiu avansat sau după expunere îndelungată la terapia antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Erupții cutanate tranzitorii și sindroame asociate

Erupțiile cutanate tranzitorii sunt, în general, erupții maculo-papulare ușoare până la moderate, care apar în primele 3 săptămâni de la inițierea tratamentului cu atazanavir.

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), eritemul polimorf, erupțiile cutanate toxice și erupții cutanate la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) au fost raportate în asociere cu utilizarea atazanavir (vezi pct. 4.4).

Modificări ale testelor de laborator

Cele mai frecvente modificări ale testelor de laborator, la pacienții la care se administrează scheme terapeutice cu atazanavir și unul sau mai mulți INRT, au fost creșterea bilirubinemiei totale raportată predominant ca bilirubină indirectă (neconjugată) crescută (87% Grad 1, 2, 3 sau 4). Gradul 3 sau 4 de creștere a bilirubinemiei totale a fost semnalat la 37% (6% Grad 4). Dintre pacienții anterior tratați cu 300 mg atazanavir o dată pe zi împreună cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, pentru o durată mediană de 95 de săptămâni, 53% au prezentat gradele 3-4 de creștere a bilirubinemiei totale. Dintre pacienții netratați anterior și cărora li s-a administrat 300 mg atazanavir o dată pe zi împreună cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, pentru o durată mediană de 96 de săptămâni, 48% au prezentat gradele 3-4 de creștere a bilirubinemiei totale (vezi pct. 4.4).

Alte modificări ale testelor de laborator exprimate clinic (Gradele 3 sau 4) s-au raportat la $\geq 2\%$ din pacienții la care se administrează scheme terapeutice care conțin atazanavir și unul sau mai mulți INRT: concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei (7%), concentrație serică crescută analaninaminotransferazei /transaminazei glutam-piruvic (ALT/TGP) (5%), neutropenie (5%), concentrație serică crescută a aspartataminotransferazei /transaminazei glutam-oxaloacetice (AST/TGO) (3%), concentrație plasmatică crescută a lipazei (3%).

Două procente din pacienții tratați cu atazanavir au prezentat concomitent creșteri de Grad 3-4 ale ALT/AST și de Grad 3-4 ale bilirubinei totale.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic, studiul AI424-020, pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și mai puțin de 18 ani cărora li s-a administrat medicamentul sub formă de pulbere orală sau capsule au prezentat o durată medie a tratamentului cu atazanavir de 115 săptămâni. Profilul de siguranță în acest studiu a fost, în general, comparabil cu cel observat la adulți. Atât blocul atrioventricular asimptomatic de gradul 1 (23%), cât și de gradul 2 (1%) au fost raportate la copii și adolescenți. Cea mai frecventă modificare a testelor de laborator raportată la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat atazanavir a fost creșterea bilirubinemiei totale ($\geq 2,6$ ori LSVN, gradul 3-4), care a apărut la 45% dintre pacienți.

În studiile clinice AI424-397 și AI424-451, durata medie a tratamentului cu atazanavir pulbere orală la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și mai puțin de 11 ani, a fost de 80 săptămâni. Nu au fost raportate decese. Profilul de siguranță în aceste studii a fost în general comparabil cu cel observat în studiile anterioare la copii, adolescenți și adulți. Cele mai frecvente modificări ale testelor de laborator raportate la pacienții copii cărora li s-a administrat atazanavir pulbere orală au fost creșterea bilirubinemiei totale ($\geq 2,6$ ori LSVN, gradul 3-4, 16%) și creșterea amilazei (grad 3-4; 33%), în general de origine non-pancreatică. În aceste studii, creșteri ale nivelurilor ALT au fost raportate mai frecvent la copii și adolescenți decât la adulți.

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți infectați concomitent cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C

Dintre 1151 pacienți la care s-a administrat atazanavir 400 mg o dată pe zi, 177 au avut concomitent infecție cronică cu virusul hepatitic B sau C, iar dintre 655 pacienți la care s-a administrat atazanavir 300 mg o dată pe zi și ritonavir 100 mg o dată pe zi, 97 pacienți au avut concomitent infecție cronică cu virusul hepatitic B sau C. Pacienții cu infecție concomitentă au prezentat mai mult creșteri ale concentrațiilor serice inițiale ale transaminazelor hepatice decât cei fără hepatite virale cronice. Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește creșterea bilirubinemiei între acești pacienți și cei fără hepatită virală. Frecvența hepatitei emergente tratamentului sau creșterile concentrațiilor transaminazelor hepatice la pacienții cu infecție concomitentă, a fost comparabilă între atazanavir și schemele de tratament comparative (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența dobândită la om în cazul supradozajului acut cu atazanavir este limitată. S-au administrat la voluntari sănătoși doze unice până la 1200 mg fără a se observa apariția reacțiilor adverse simptomatice. În cazul administrării dozelor mari, care determină expuneri mari la medicament, s-au observat icter datorat hiperbilirubinemiei indirecte (neconjugate) (fără modificări asociate ale testelor funcției hepatice) sau prelungirea intervalului PR (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tratamentul supradozajului cu atazanavir constă în tratament general suportiv, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și a electrocardiografei (ECG) și supravegherea stării clinice a pacientului. Dacă este indicat, trebuie realizată eliminarea atazanavir neabsorbit prin vărsături provocate sau lavaj gastric. Administrarea de cărbune activat poate ajuta la eliminarea medicamentului neabsorbit. Nu există antidot specific utilizat în tratamentul supradozajului cu Atazanavir Stada. Deoarece Atazanavir Stada este metabolizat preponderent hepatic și se leagă majoritar de proteinele plasmatică este puțin probabil ca dializa să fie eficace în eliminarea acestui medicament.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, inhibitori de proteaze, Codul ATC: J05AE08

Mecanism de acțiune

Atazanavir este un inhibitor al proteazei (IP) azapeptide HIV-1. Medicamentul inhibă selectiv procesele specifice virale ale proteinei virale Gag-Pol în celule infectate cu HIV-1, ceea ce previne formarea virionilor maturi și infectarea altor celule.

Activitate antivirală in vitro: atazanavir prezintă activitate anti-HIV-1 (incluzând toate subtipurile testate) și anti-HIV-2 pe culturi de celule.

Rezistență

Tratamentul antiretroviral la pacienții adulți netratați anterior

În studiile clinice, la pacienții netratați anterior cu terapie antiretrovirală, tratați cu atazanavir neactivat, substituția I50L, uneori în asociere cu o modificare a A71V reprezintă semnătura substituției care determină rezistență la atazanavir. Nivelurile rezistenței la atazanavir au crescut de la 3,5 la 29 ori fără o dovadă de existență a rezistenței încrucișate fenotipice la alți IP. În studiile clinice la pacienții netratați anterior cu terapie antiretrovirală, tratați cu atazanavir activat, substituția I50L nu a apărut la niciun pacient fără substituții inițiale IP. Substituția N88S a fost rareori observată la pacienții cu eșec virologic la atazanavir (cu sau fără ritonavir). În timp ce poate contribui la scăderea sensibilității la atazanavir, dacă survine în asociere cu alte substituții la nivelul proteazei, în studiile clinice, N88S singură nu duce întotdeauna la rezistență fenotipică la atazanavir sau nu are un impact constant asupra eficacității clinice.

Tabelul 3. Substituții de novo la pacienții netratați anterior cu terapie antiretrovirală, cu eșec la terapia cu atazanavir + ritonavir (Studiul 138, 96 săptămâni)

Frecvență	Substituții IP de novo (n=26) ^a
> 20%	niciuna
10-20%	niciuna

^a Numărul pacienților cu genotipuri perechi clasificați ca eșecuri virusologice (ARN HIV \geq 400 copii/ml).

Substituția M184I/V a apărut la 5/26 pacienți cu eșec virusologic la atazanavir/ritonavir și respectiv 7/26 pacienți cu eșec virusologic la lopinavir/ritonavir.

Tratamentul antiretroviral la pacienții adulți tratați anterior

La pacienții din Studiile 009, 043 și 045 cărora li s-a efectuat anterior tratament antiretroviral, la 100 izolate obținute de la cei clasificați ca eșec terapeutic în cazul efectuării tratamentelor care includ fie atazanavir, fie atazanavir + ritonavir sau atazanavir + saquinavir, s-a observat dezvoltarea rezistenței la atazanavir. Din 60 izolate obținute de la pacienți tratați fie cu atazanavir, fie cu atazanavir + ritonavir, 18 (30%) au prezentat fenotipul I50L descris anterior la pacienții netratați anterior.

Tabelul 4. Substituții de novo la pacienții tratați anterior cu terapie antiretrovirală, cu eșec la terapia cu atazanavir + ritonavir (Studiul 045, 48 săptămâni)

Frecvență	Substituții IP de novo (n = 35) ^{a,b}
> 20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

^a Numărul pacienților cu genotipuri perechi clasificați ca eșecuri virusologice (ARN HIV \geq 400 copii/ml).

^b Zece pacienți au avut rezistență fenotipică inițială la atazanavir + ritonavir (variație [FC]> 5,2). Susceptibilitatea FC în celulele de cultură relativ la referința tip sălbatic a fost măsurată folosind PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, SUA)

În Studiul 045, la populația tratată anterior cu terapie antiretrovirală, niciuna dintre substituțiile de novo (vezi Tabelul 4) nu sunt specifice pentru atazanavir și nu pot reflecta reapariția rezistenței arhivate la atazanavir + ritonavir.

Rezistența la pacienții cărora li s-a efectuat anterior tratament antiretroviral poate să apară prin acumularea substituțiilor majore și minore descrise anterior ca fiind implicate în determinarea rezistenței la inhibitorii de protează.

Rezultate clinice

La pacienții adulți cărora nu li s-a efectuat anterior tratament antiretroviral

Studiul 138 este un studiu internațional, randomizat, deschis, multicentric, prospectiv, la pacienți netratați anterior cu tratamentul antiretroviral, care a comparat asocierea atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg o dată pe zi), cu cea a asocierii lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg de două ori pe zi), fiecare în combinație cu o doză fixă de fumarat de tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabină (comprimate de 300 mg/200 mg o dată pe zi). Brațul cu atazanavir/ritonavir a demonstrat eficacitate antivirală similară (non-inferioară) comparativ cu brațul lopinavir/ritonavir, după cum este evaluat prin proporția de pacienți cu ARN HIV < 50 copii/ml la săptămâna 48 (Tabelul 5).

Analiza datelor pe parcursul celor 96 săptămâni de tratament a demonstrat durabilitatea activității antivirale (Tabelul 5).

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate în Studiul 138^a

Parametru	Atazanavir/ritonavir ^b (300 mg/100 mg o dată pe zi) n = 440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg de două ori pe zi) n = 443	
	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Săptămâna 48	Săptămâna 96
ARN HIV < 50 copii/ml, %				
Toți pacienții ^d	78	74	76	68
Diferență estimată [Î 95%] ^d	Săptămâna 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Săptămâna 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analiza per protocol ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Diferență estimată ^e [Î 95%]	Săptămâna 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Săptămâna 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
ARN HIV < 50 copii/ml, % după Caracteristicile Inițiale^d				
ARN HIV < 100,000 copii/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100,000 copii/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
Numărul de CD4 < 50 celule/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 până la < 100 celule/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 până la < 200 celule/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 celule/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
Modificarea medie a valorilor ARN HIV față de situația inițială, log₁₀ copii/ml				
Toți pacienții	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de situația inițială, celule/mm³				
Toți pacienții	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
Modificarea medie a numărului CD4 față de situația inițială, celule/mm³ pe baza caracteristicilor inițiale				
ARN HIV RNA < 100,000 copii/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100,000 copii/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a Numărul mediu inițial de celule CD4 a fost de 214 celule/mm³ (interval 2 la 810 celule/mm³) și ARN HIV-1 plasmatic inițial mediu a fost 4,94 log₁₀ copii/ml (interval 2,6 la 5,88 log₁₀ copii/ml)

^b Atazanavir/RTV cu fumarat de tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabină (doză fixă 300 mg/200 mg, comprimate, o dată pe zi).

^c Lopinavir/RTV cu fumarat de tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabină (doză fixă 300 mg/200 mg, comprimate, o dată pe zi).

^d Analiza în intenție de tratament, cu valorile lipsă fiind considerate eșecuri.

^e Analiza per protocol: Excluzând pacienții care nu au terminat studiul și pacienții cu deviații majore de la protocol.

^f Numărul de pacienți evaluabili.

Datele cu privire la întreruperea ritonavirului din schema de tratament cu atazanavir activat (vezi, de asemenea, pct 4.4)

Studiul 136 (INDUMA)

În cadrul unui studiu comparativ deschis, randomizat, realizat ulterior unei faze de inducție de 26 până la 30 de săptămâni cu atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg o dată pe zi în asociere cu doi INRT, administrarea o dată pe zi de atazanavir 400 mg neactivat împreună cu doi INRT pe parcursul unei faze de întreținere cu durata de 48 de săptămâni (n=87) a avut eficacitate antivirală similară cu a schemei terapeutice reprezentate de atazanavir cu ritonavir în asociere cu doi INRT (n=85) la subiecții infectați cu HIV la care s-a obținut supresia completă a replicării virale, fapt cuantificat prin proporția de subiecți cu ARN HIV < 50 copii/ml: 78% la subiecții tratați cu atazanavir neactivat în asociere cu doi INRT, comparativ cu 75% la cei tratați cu atazanavir și ritonavir în asociere cu doi INRT.

Unsprezece subiecți (13%) din grupul cu atazanavir neactivat și 6 (7%) din cel cu atazanavir și ritonavir au prezentat recădere virusologică. Patru subiecți din grupul cu atazanavir neactivat și 2 din cel cu atazanavir și ritonavir au avut ARN HIV > 500 copii/ml în timpul fazei de întreținere. La niciunul dintre subiecți, indiferent de grup, nu au fost observate semne de apariție a rezistenței la inhibitorul de protează. Substituția M184V la nivelul reverstranscriptazei, care conferă rezistență la lamivudină și emtricitabină, a fost detectată la 2 subiecți din grupul cu atazanavir neactivat și la 1 subiect din grupul cu atazanavir și ritonavir.

În grupul cu atazanavir neactivat au fost înregistrate mai puține întreruperi ale tratamentului (1 vs. 4 subiecți în grupul cu atazanavir și ritonavir). Au fost mai puține cazuri de hiperbilirubinemie și icter în grupul cu atazanavir neactivat față de grupul cu atazanavir și ritonavir (18, respectiv 28 de subiecți).

La pacienții adulți tratați anterior cu terapie antiretrovirală

Studiul 045 este un studiu randomizat, multicentric care compară administrarea atazanavir /ritonavir (300/100 mg o dată pe zi) și administrarea atazanavir /saquinavir (400/1200 mg o dată pe zi) cu administrarea lopinavir + ritonavir (400/100 mg doze fixe asociate de două ori pe zi), fiecare în asociere cu fumarat de tenofovir disoproxil fumarat (vezi pct. 4.5 și 4.8) și un INRT, la pacienți cu eșec virusologic la două sau mai multe scheme de tratament care conțin cel puțin un IP, un INRT și un INNRT. Pentru pacienții randomizați, timpul mediu de expunere anterioară la antiretrovirale a fost de 138 săptămâni pentru IP, 281 săptămâni pentru INRT și 85 săptămâni pentru INNRT. La momentul inițial, 34% dintre pacienți au primit un IP și 60% dintre ei au primit un INNRT. Cincisprezece din 120 (13%) pacienți din brațul de tratament atazanavir + ritonavir și 17 din 123 (14%) pacienți din brațul de tratament lopinavir + ritonavir au prezentat patru sau mai multe substituții IP L10, M46, I54, V82, I84 și L90. Treizeci și două procente dintre pacienții din studiu au avut o tulpină virală cu mai puțin de două substituții care privesc INRT.

Criteriul principal final de evaluare a fost diferența medie în funcție de timp a modificării valorilor ARN HIV față de valoarea inițială pe parcursul celor 48 săptămâni (Tabelul 6).

Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate la Săptămâna 48^a și la Săptămâna 96 (Studiul 045)

Parametru	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg o dată pe zi) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg de două ori pe zi) n = 123		Diferența medie în funcție de timp ATV/RTV-LPV/RTV [ÎI 97,5% ^d]	
	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Săptămâna 48	Săptămâna 96
Modificarea medie a valorilor ARN HIV față de situația inițială, log₁₀ copii/ml						
Toți pacienții	-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]
ARN HIV < 50 copii/ml, %^f (pacienți care au răspuns la tratament/evaluabili)						
Toți pacienții	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA

ARN HIV < 50 copii/ml pe baza substituțiilor IP inițiale selectate, ^{f,g} % (pacienți care au răspuns la tratament/evaluabili)						
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
Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de situația inițială, celule/mm³						
Toți pacienții	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

^a Numărul inițial mediu de celule CD4 a fost 337 celule/mm³ (interval: 14 - 1543 celule/mm³), iar concentrația plasmatică inițială medie a ARN HIV-1 a fost 4,4 log₁₀ copii/ml (interval: 2,6 - 5,88 log₁₀ copii/ml).

^b ATV/RTV cu fumarat de tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabină (doză fixă 300 mg/200 mg comprimate o dată pe zi).

^c LPV/RTV cu fumarat de tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabină (doză fixă 300 mg/200 mg comprimate o dată pe zi).

^d Interval de încredere

^e Numărul de pacienți evaluabili.

^f Analiza în intenție de tratament, cu valori lipsă considerate ca eșecuri. Pacienții care au răspuns la tratamentul cu LPV/RTV care au terminat tratamentul înainte de Săptămâna 96 sunt excluși din analiza Săptămânii 96. Proporția pacienților cu ARN HIV < 400 copii/ml a fost 53% și 43% pentru ATV/RTV și 54% și 46% pentru LPV/RTV la săptămânile 48 și respectiv 96.

^g Substituțiile selectate includ orice modificare la pozițiile L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, și L90 (0-2, 3, 4 sau mai multe) la momentul inițial.

NA = nu se aplică.

Pe parcursul celor 48 săptămâni de tratament, modificările medii față de momentul inițial ale concentrațiilor ARN HIV pentru atazanavir + ritonavir și lopinavir + ritonavir au fost similare (noninferioare). S-au obținut rezultate concordante cu metoda de analiză ultima observație extrapolată (diferență în funcție de timp de 0,11, interval de încredere 97,5% [-0,15, 0,36]). În urma analizei tratamentului aplicat, excluzând valorile lipsă, proporția pacienților cu ARN HIV < 400 copii/ml (< 50 copii/ml) în brațul atazanavir + ritonavir și în brațul lopinavir + ritonavir a fost de 55% (40%) și, respectiv, 56% (46%).

Pe parcursul celor 96 de săptămâni de tratament modificările medii ale ARN HIV față de valoarea inițială pentru atazanavir + ritonavir și pentru lopinavir + ritonavir, au îndeplinit criteriile de noninferioritate pe baza cazurilor observate. S-au obținut rezultate concordante cu metoda de analiză ultima observație extrapolată. În urma analizei tratamentului aplicat, excluzând valorile lipsă, proporția pacienților cu ARN HIV < 400 copii/ml (< 50 copii/ml) pentru atazanavir + ritonavir era de 84% (72%) și pentru lopinavir + ritonavir era de 82% (72%). Este important de menționat faptul că la momentul analizei din săptămâna 96, 48% dintre pacienți au rămas în studiu. S-a demonstrat că asocierea atazanavir + saquinavir este inferioară celei lopinavir + ritonavir.

Copii și adolescenți

Evaluarea parametrilor farmacocinetici, a siguranței, tolerabilității și eficacității atazanavirului se bazează pe datele din studiul clinic AI424-020, deschis, multicentric, efectuat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 21 ani. În general, în acest studiu, 182 copii și adolescenți (81 netratați anterior cu terapie antiretrovirală și 101 tratați anterior cu terapie antiretrovirală) au primit atazanavir (capsule sau pulbere) o dată pe zi, cu sau fără ritonavir, în asociere cu două INRT.

Datele clinice obținute din acest studiu nu sunt adecvate pentru a susține utilizarea atazanavir (cu sau fără ritonavir) la copii cu vârsta sub 6 ani.

Datele de eficacitate observate la cei 41 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani cărora li s-a administrat atazanavir capsule cu ritonavir sunt prezentate în Tabelul 7. Pentru pacienții copii și adolescenți netratați anterior cu terapie antiretrovirală, valoarea medie a numărului de celule CD4 la momentul inițial a fost de 344 celule/mm³ (interval: 2 - 800 celule/mm³) și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,67 log₁₀ copii/ml (interval: 3,70 - 5,00 log₁₀ copii/ml). Pentru pacienții copii și adolescenți tratați anterior cu tratament antiretroviral, valoarea medie a numărului de celule CD4 la momentul inițial a fost de 522 celule/mm³ (interval: 100-1157 celule/mm³) și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost 4,09 log₁₀ copii/ml (interval: 3,28 - 5,00 log₁₀ copii/ml).

Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate (pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani) la săptămâna 48 (studiul AI424-020)

Parametru	Tratament antiretroviral la pacienți netratați anterior cu atazanavir capsule/ritonavir (300 mg/100 mg o dată pe zi) n = 16	Tratament antiretroviral la pacienți tratați anterior cu atazanavir capsule/ritonavir (300 mg/100 mg o dată pe zi) n = 25
ARN HIV < 50 copii/ml, %^a		
Toți pacienții	81 (13/16)	24 (6/25)
ARN HIV < 400 copii/ml, %^a		
Toți pacienții	88 (14/16)	32 (8/25)
Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de situația inițială, celule/mm³		
Toți pacienții	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
ARN HIV < 50 copii/ml pe baza substituțiilor IP inițiale selectate, ^c % (pacienți care au răspuns la tratament/evaluabili^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Analiza în intenție de tratament, cu valori lipsă considerate ca eșecuri.

^b Numărul de pacienți evaluabili.

^c IP majore L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; IP minore: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Include pacienții cu date de rezistență inițiale.

NA = nu se aplică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

S-a evaluat farmacocinetica atazanavirului la voluntari adulți sănătoși și la pacienți infectați cu HIV; s-au observat diferențe semnificative între cele două grupuri. Farmacocinetica atazanavirului prezintă un profil non-liniar.

Absorbție: La pacienții infectați cu HIV (n = 33, studii combinate), administrările repetate ale dozei de 300 mg atazanavir o dată pe zi cu ritonavir 100 mg o dată pe zi împreună cu alimente au determinat o medie geometrică (CV%) pentru C_{max} a atazanavirului de 4466 (42%) ng/ml cu un interval de timp

până la obținerea C_{max} de aproximativ 2,5 ore. Media geometrică (CV%) pentru C_{min} și ASC a atazanavirului a fost de 654 (76%) ng/ml și, respectiv, 44185 (51%) ng x h/ml. La pacienții infectați cu HIV (n = 13), administrările repetate ale dozei de 400 mg de atazanavir (fără ritonavir) o dată pe zi împreună cu alimente au determinat o medie geometrică (CV%) pentru C_{max} a atazanavir de 2298 (71%) ng/ml cu un interval de timp până la obținerea C_{max} de aproximativ 2 ore. Media geometrică (CV%) pentru C_{min} și ASC a atazanavir a fost de 120 (109%) ng/ml și, respectiv, 14874 (91%) ng x h/ml.

Efectele alimentelor: administrarea concomitentă a atazanavirului și ritonavirului cu alimente optimizează biodisponibilitatea atazanavirului. Administrarea concomitentă a unei doze unice de 300 mg atazanavir și a unei doze de 100 mg de ritonavir cu o masă ușoară a dus la creșterea cu 33% a ASC și la creșterea cu 40% atât a C_{max} , cât și a concentrației pe 24 de ore a atazanavirului față de administrarea în condiții de repaus alimentar. Administrarea cu alimente bogate în grăsimi nu influențează ASC a atazanavirului față de condițiile de repaus alimentar, iar C_{max} a variat cu maximum 11% față de valorile în condiții de repaus alimentar. Concentrația pe 24 de ore, după o masă cu conținut bogat în grăsimi a crescut cu aproximativ 33% din cauza absorbției întârziată; T_{max} median a crescut de la 2,0 la 5,0 ore. Administrarea atazanavirului cu ritonavir fie cu alimente cu conținut scăzut de lipide, fie cu cele cu conținut crescut de lipide scade coeficientul de variație a ASC și C_{max} cu aproximativ 25% față de cel observat în starea de repaus alimentar. Pentru a crește biodisponibilitatea și a reduce la minimum variabilitatea, atazanavirul trebuie administrat cu alimente.

Distribuție: La om, atazanavirul se leagă în proporție de aproximativ 86% de proteinele serice în cazul unor concentrații cuprinse în intervalul 100 și 10000 ng/ml. Atazanavirul se leagă de alfa-1 glicoproteină acidă (AGA) și de albumină în proporții similare (89% și respectiv 86%, la 1000 ng/ml). Într-un studiu cu doze multiple efectuat la pacienți infectați cu HIV, cărora li s-au administrat doze de 400 mg atazanavir o dată pe zi cu alimente cu conținut scăzut de lipide, pentru 12 săptămâni, atazanavirul a fost decelat în lichidul cefalorahidian și spermă.

Metabolizare: Studiile efectuate la om și *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani au demonstrat că atazanavirul este metabolizat în principal de către izoforma CYP3A4 rezultând metaboliți oxigenați. Metaboliții sunt excretați în bilă ca și alți metaboliți liberi sau glucuronidați. Căi suplimentare minore de metabolizare sunt N-dezalchilarea și hidroliza. S-au detectat în plasmă alți doi metaboliți minori ai atazanavirului. Niciun metabolit nu a prezentat *in vitro* activitate antivirală.

Eliminare: După administrarea dozei unice de 400 mg ^{14}C -atazanavir, 79% și 13% din totalul radioactivității a fost regăsită în materiile fecale și, respectiv, în urină. Aproximativ 20% și 7% din doza administrată au fost regăsite în materiile fecale și, respectiv, în urină, sub formă nemodificată. Excreția medie urinară a medicamentului sub formă nemodificată a fost 7% după 2 săptămâni în cazul administrării dozei de 800 mg o dată pe zi. La pacienții infectați cu HIV (n = 33, studii combinate), timpul mediu de înjumătățire plasmatică pentru dozele din intervalul de doze al atazanavirului a fost de 12 ore la starea de echilibru după administrarea unei doze de 300 mg zilnic cu ritonavir 100 mg o dată pe zi împreună cu o alimentație cu conținut scăzut de lipide.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală: La subiecții sănătoși, eliminarea renală a atazanavirului nemetabolizat a fost de aproximativ 7% din doza administrată. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru asocierea atazanavirului cu ritonavir la pacienții cu insuficiență renală. Atazanavirul (fără ritonavir) a fost studiat la pacienții adulți cu insuficiență renală severă (n = 20), inclusiv la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, la doze repetate de 400 mg o dată pe zi. Cu toate că acest studiu a prezentat câteva limitări (de exemplu: concentrațiile medicamentului nelegat de proteinele plasmatică nu au

fost studiate), rezultatele au sugerat că parametrii farmacocinetici ai atazanavirului au scăzut cu 30% până la 50% la pacienții care efectuează hemodializă comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Mecanismul acestei scăderi este necunoscut. (Vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică: atazanavirul este metabolizat și eliminat preponderent prin ficat. Atazanavir (fără ritonavir) a fost studiat la pacienții adulți cu insuficiență hepatică moderată până la severă (14 cu insuficiență hepatică clasa Child-Pugh B și 2 cu clasa Child-Pugh C) în contextul administrării unei doze unice de 400 mg. Valoarea medie a $ASC_{(0-\infty)}$ a fost cu 42% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică decât la subiecții sănătoși. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a atazanavirului a fost de 12,1 ore la subiecții cu insuficiență hepatică, comparativ cu 6,4 ore la subiecții sănătoși. Efectele insuficienței hepatice asupra farmacocineticii atazanavir după doze de 300 mg cu ritonavir nu au fost studiate. Concentrațiile de atazanavir administrat cu sau fără ritonavir sunt de așteptat să crească la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Vârstă/Sex: s-a efectuat un studiu asupra farmacocineticii atazanavirului la 59 bărbați sănătoși și femei sănătoase (29 tineri, 30 în vârstă). Nu au existat diferențe farmacocinetice importante clinic bazate pe vârstă și sex.

Rasă: o analiză de farmacocinetică populațională pe eșantioane de pacienți din studii de Fază II au indicat absența efectelor asupra farmacocineticii atazanavir în funcție de rasă.

Sarcină: datele farmacocinetice provenite de la gravide infectate cu HIV cărora li s-a administrat atazanavir capsule în asociere cu ritonavir sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8: Parametrii farmacocinetici la starea de echilibru ai atazanavir administrat în asociere cu ritonavir la gravide infectate cu HIV, după ingestia de alimente

	atazanavir 300 mg în asociere cu ritonavir 100 mg		
Parametrul farmacocinetic	Al doilea trimestru (n = 9)	Al treilea trimestru (n = 20)	Postpartum ^a (n = 36)
C_{max} ng/ml Medie geometrică (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
ASC ng x h/ml Medie geometrică (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C_{min} ng/ml ^b Medie geometrică (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Concentrațiile maxime de atazanavir și ASC s-au dovedit a fi cu aproximativ 26-40% mai mari în timpul perioadei postpartum (4-12 săptămâni) decât cele observate retrospectiv la pacientele care nu sunt gravide infectate cu HIV. Concentrațiile plasmatice minime ale atazanavirului au fost de aproximativ 2 ori mai mari în timpul perioadei postpartum atunci când au fost comparate cu cele observate retrospectiv la pacientele care nu sunt gravide, infectate cu HIV.

^b C_{min} este concentrația după 24 ore de la administrarea dozei.

Copii și adolescenți

Există o tendință către un clearance mai mare la copiii mai mici atunci când este normalizat în funcție de greutate. Ca urmare, se observă rapoarte mai mari ale concentrațiilor plasmatice maxime și minime, cu toate acestea, la dozele recomandate, valorile mediei geometrice a expunerii la atazanavir (C_{min} , C_{max} și ASC) la pacienții copii și adolescenți sunt așteptate să fie similare cu cele observate la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șoarece, șobolan și câine, constatările referitoare la atazanavir au fost, în general, limitate la ficat și au inclus creșteri minime până la ușoare ale bilirubinemiei și ale concentrațiilor enzimelor hepatice, vacuolizare și hipertrofie hepatocelulară, și numai în cazul femelelor de șoarece, necroză celulară. La șoarece (masculi), șobolan și câine, expunerile sistemice la atazanavir în urma administrării dozelor care se asociază cu modificări hepatice au fost cel puțin egale cu cele observate la om în cazul administrării dozei de 400 mg o dată pe zi. La femelele de șoarece, expunerea la atazanavir, în cazul administrării unei doze care determină necroză celulară, a fost de 12 ori mai mare decât expunerea la om, în cazul administrării dozei de 400 mg o dată pe zi. Glicemia și colesterolemia au prezentat creșteri minime-ușoare la șobolani, dar nu și la șoarece sau câine.

În timpul studiilor *in vitro*, canalele de potasiu cardiace umane clonate (hERG), au fost inhibitate în proporție de 15% în cazul unei concentrații de atazanavir (30 μM) corespunzătoare la 30 de ori concentrația de medicament liber C_{max} la om. Concentrațiile similare ale atazanavirului au crescut cu 13% durata potențialului de acțiune (APD₉₀) în studiu pe fibre Purkinje la iepure. Modificările electrocardiografice (bradicardie sinusală, alungirea intervalului PR, a intervalului QT și a complexului QRS) au fost observate numai în primele 2 săptămâni ale studiului toxicității medicamentului în administrare orală efectuat la câini. Următoarele 9 luni studiile asupra toxicității medicamentului în administrare orală la câine nu au arătat modificări electrocardiografice. Relevanța clinică a acestor date preclinice este necunoscută. La om, efectele cardiace potențiale ale acestui medicament nu pot fi excluse (vezi pct. 4.4 și 4.8). Potențialul alungirii intervalului PR trebuie luat în considerare în cazuri de supradozaj (vezi pct. 4.9).

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce la șobolani, atazanavirul a modificat ciclul estral fără efecte asupra împerecherii sau fertilității. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolani sau iepure în cazul administrării dozelor toxice materne. La femelele de iepure gestante, leziunile extinse ale stomacului și intestinului au fost observate la animalele decedate sau muribunde la doze materne de 2-4 ori mai mari decât doza administrată în studiul privind embriogeneza definitivă. În evaluarea din perioada pre- și postnatală la șobolani, atazanavir determină reducerea tranzitorie a greutatei corporale la pui, la doze toxice materne. Expunerea sistemică la atazanavir la doze care determină toxicitate maternă a fost cel puțin egală sau ușor mai mare decât cea observată la om, administrându-se o doză zilnică unică de 400 mg.

Atazanavirul nu a determinat rezultate pozitive în testul mutației reversibile Ames, dar a determinat aberații cromozomiale *in vitro*, atât în absența cât și în prezența activării metabolice. În studiile *in vivo* la șobolan, atazanavir nu a determinat apariția de micronuclei în măduva osoasă, modificări ale ADN la nivelul duodenului (test "cometa"), sau repararea ADN neprogramată în ficat, la concentrații plasmatiche sau tisulare care depășesc concentrațiile clastogenice *in vitro*.

În studiile de lungă durată asupra carcinogenității atazanavir la șoarece și șobolan, o creștere a incidenței adenoamelor hepatice benigne a fost observată numai la femelele de șoarece. Creșterea incidenței adenoamelor hepatice benigne la femelele de șoarece a fost probabil secundară modificărilor citotoxice hepatice, manifestate prin necroză celulară, și este considerată fără relevanță la om în expunerea terapeutică intenționată. Nu au fost găsite tumori la masculii de șoarece sau la șobolan.

Atazanavirul a crescut opacitatea corneei la bovine într-un studiu *in vitro* asupra iritațiilor oculare, indicând că acesta poate fi iritant ocular în urma contactului direct cu ochii

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Atazanavir Stada 150 mg capsule

Conținutul capsulei:

Lactoză monohidrat

Crospovidona (tip A) (E1202)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Stearat de magneziu (E470b)

Capsula:

Gelatina

Dioxid de titan (E171)

Indigotină (E132)

Cerneală albă pentru inscripționare:

Șelac

Dioxid de titan (E171)

Propilen glicol (E1520)

Atazanavir Stada 300 mg capsule

Conținutul capsulei:

Lactoză monohidrat

Crospovidona (tip A) (E1202)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Stearat de magneziu (E470b)

Capsula:

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Indigotină (E132)

Oxid roșu de fier (E172)

Cerneală albă pentru inscripționare:

Șelac

Dioxid de titan (E171)

Propilen glicol (E1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Pentru flacoane:

După prima deschidere a flaconului:

Pentru 150 mg : 4 luni

Pentru 300 mg: 2 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Atazanavir Stada 150 mg capsule

Atazanavir Stada 150 mg este disponibil în blistere cu doze unitare din OPA-Al-PVC/Al, conținând 60 x 1 capsule (10 blistere a 6 x 1 capsule).

Atazanavir Stada 150 mg este disponibil în blistere din OPA-Al-PVC/Al care conțin 60 de capsule (10 blistere a 6 capsule).

Atazanavir Stada 150 mg este disponibil în flacoane PEÎD închise cu capac din polipropilenă, cu închidere securizată pentru copii, cu 60 de capsule.

Atazanavir Stada 300 mg capsule

Atazanavir Stada 300 mg este disponibil în blistere cu doze unitare din OPA-Al-PVC/Al care conțin 30 de capsule (5 blistere a 6 x 1 capsule).

Atazanavir Stada 300 mg este disponibil în blistere din OPA-Al-PVC/Al care conțin 30 de capsule (5 blistere a 6 capsule).

Atazanavir Stada 300 mg este disponibil în ambalaje multiple conținând capsule 90 x 1 (3 cutii de 30 x 1) în blistere cu doze unitare din OPA-Al-PVC/Al.

Atazanavir Stada 300 mg este disponibil în ambalaj multiplu conținând 90 (3 pachete de 30) capsule în blistere din OPA-Al-PVC/Al.

Atazanavir Stada 300 mg este disponibil în flacoane PEÎD închise cu capac din polipropilenă, cu închidere securizată pentru copii, cu 30 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Stada M&D S.R.L.
Strada Sfântul Elefterie, nr 18, Parte A, Et.1
Sector 5, București
040011
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15013/2023/01-03
15014/2023/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2019

Data reînnoirii autorizației: Mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2024