

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Mylan 150 mg tvrde kapsule
Atazanavir Mylan 200 mg tvrde kapsule
Atazanavir Mylan 300 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

150 mg kapsule

Jedna kapsula sadrži 150 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata)

200 mg kapsule

Jedna kapsula sadrži 200 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata)

300 mg kapsule

Jedna kapsula sadrži 300 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata)

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

150 mg kapsule

Jedna kapsula sadrži 84 mg laktoza hidrata

200 mg kapsule

Jedna kapsula sadrži 112 mg laktoza hidrata

300 mg kapsule

Jedna kapsula sadrži 168 mg laktoza hidrata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

150 mg kapsule

Atazanavir Mylan 150 mg kapsule su zelenkastoplave i plave neprozirne tvrde želatinske kapsule punjene bijelim do blijedožutim praškom i duljine približno 19,3 mm. Na kapsulama je uzduž osi otisnuto „MYLAN” iznad „AR150” crnom tintom na kapici i tijelu.

200 mg kapsule

Atazanavir Mylan 200 mg kapsule su plave i zelenkastoplave neprozirne tvrde želatinske kapsule punjene bijelim do blijedožutim praškom i duljine približno 21,4 mm. Na kapsulama je uzduž osi otisnuto „MYLAN” iznad „AR200” crnom tintom na kapici i tijelu.

300 mg kapsule

Atazanavir Mylan 300 mg kapsule su crvene i zelenkastoplave neprozirne tvrde želatinske kapsule punjene bijelim do blijedožutim praškom i duljine približno 23,5 mm. Na kapsulama je uzduž osi otisnuto „MYLAN” iznad „AR300” crnom tintom na kapici i tijelu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Atazanavir Mylan, primijenjen istovremeno s niskom dozom ritonavira, indiciran je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih, koji su zaraženi virusom HIV 1 (vidjeti dio 4.2).

Na temelju dostupnih viroloških i kliničkih podataka u odraslih bolesnika, ne očekuje se da će liječenje biti korisno u bolesnika zaraženih sojevima koji su rezistentni na više inhibitora proteaze (≥ 4 mutacije rezistencije na inhibitore proteaze).

Odabir lijeka Atazanavir Mylan u prethodno liječenih odraslih i pedijatrijskih bolesnika treba biti utemeljen na pojedinačnom testiranju virusne rezistencije i prethodnom liječenju pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV-infekcije.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza atazanavira je 300 mg jedanput na dan i uzima se s ritonavikom u dozi od 100 mg jedanput na dan i s hranom. Ritonavir se koristi kao pojačivač farmakokinetike atazanavira (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). (Vidjeti i 'Prekid primjene ritonavira samo pod restriktivnim uvjetima' u dijelu 4.4).

Pedijatrijski bolesnici (u dobi od 6 godina do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 15 kg)

Doza atazanavir kapsula za pedijatrijske bolesnike temelji se na tjelesnoj težini, kako je prikazano u tablici 1, i ne smije biti veća od preporučene doze za odrasle. Atazanavir Mylan kapsule moraju se uzimati s ritonavikom i treba ih uzimati s hranom.

Tablica 1: Doza Atazanavir Mylan kapsula s ritonavikom za pedijatrijske bolesnike (u dobi od 6 do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 15 kg)		
Tjelesna težina (kg)	Doza lijeka Atazanavir Mylan jedanput na dan	Doza ritonavira jedanput na dan^a
15 do manje od 35	200 mg	100 mg
najmanje 35	300 mg	100 mg

^a Ritonavir kapsule, tablete ili oralna otopina.

Pedijatrijski bolesnici (u dobi od najmanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg): Drugi oblici ovog lijeka mogu biti dostupni za pedijatrijske bolesnike u dobi od najmanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za druge oblike). Preporučuje se prelazak s drugih oblika na kapsule čim bolesnici mogu pouzdano progutati kapsule.

Kada se prelazi s jednog oblika na drugi, možda će biti potrebna promjena doze. Provjerite tablicu doziranja za određeni oblik (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za druge oblike).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze. Ne preporučuje se primjenjivati Atazanavir Mylan s ritonavirovom u bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Atazanavir s ritonavirovom nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Atazanavir Mylan s ritonavirovom treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Atazanavir Mylan s ritonavirovom ne smije se primjenjivati u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

U slučaju izostavljanja ritonavira iz početnog preporučenog režima pojačanog ritonavirovom (vidjeti dio 4.4), nepojačani atazanavir može se nastaviti primjenjivati u bolesnika s blagim oštećenjem jetre u dozi od 400 mg, a u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre doza se mora smanjiti na 300 mg jedanput na dan i uzimati s hranom (vidjeti dio 5.2). Nepojačani atazanavir ne smije se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće

Atazanavir od 300 mg s ritonavirovom od 100 mg možda neće osigurati dovoljnu izloženost atazanaviru, osobito kad djelovanje atazanavira ili cijelog terapijskog protokola može biti promijenjeno zbog rezistencije na lijek. Budući da su dostupni podaci ograničeni i da postoji varijabilnost između bolesnica tijekom trudnoće, može se razmotriti mogućnost praćenja koncentracije lijeka tijekom liječenja kako bi se osigurala odgovarajuća izloženost.

Rizik od daljnjeg smanjenja izloženosti atazanaviru očekuje se kad se atazanavir daje s lijekovima za koje se zna da smanjuju izloženost atazanaviru (npr., tenofoviridizoproksil ili antagonisti H₂-receptora).

- Ako je potrebno primijeniti tenofoviridizoproksil ili antagonist H₂-receptora, možda će trebati razmotriti povećanje doze atazanavira na 400 mg primijenjeno s ritonavirovom od 100 mg uz praćenje koncentracije lijeka (vidjeti dijelove 4.6 i 5.2).
- Ne preporučuje se primjenjivati atazanavir s ritonavirovom u trudnica koje primaju i tenofoviridizoproksil i antagonist H₂-receptora.

(Vidjeti odlomak "Prekid primjene ritonavira samo pod restriktivnim uvjetima" u dijelu 4.4)

Tijekom postpartalnog razdoblja

Nakon mogućeg smanjenja izloženosti atazanaviru tijekom drugog i trećeg tromjesečja, izloženost atazanaviru može biti povećana tijekom prva dva mjeseca nakon porođaja (vidjeti dio 5.2). Stoga, bolesnice u postpartalnom razdoblju treba pažljivo pratiti zbog nuspojava.

Tijekom ovog vremena, bolesnice u postpartalnom razdoblju trebaju nastaviti s istom dozom kakva se preporučuje bolesnicama koje nisu trudne, uključujući one koje istovremeno primaju lijekove za koje se zna da utječu na izloženost atazanaviru (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijski bolesnici (mlađi od 3 mjeseca)

Atazanavir Mylan se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 3 mjeseca zbog sigurnosnih razloga, osobito kada se uzme u obzir mogući rizik od kernikterusa.

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Kapsule treba progutati cijele.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Atazanavir Mylan je kontraindiciran u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2). Primjena lijeka Atazanavir Mylan u kombinaciji s ritonaviirom kontraindicirana je u bolesnika s umjerenom insuficijencijom jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Istovremena primjena sa simvastatinom ili lovastatinom (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija s rifampicinom (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija s inhibitorom PDE5, sildenafilom, samo kad se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) (vidjeti dio 4.5). Za istovremenu primjenu sildenafilu zbog liječenja erektilne disfunkcije, vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

Istovremena primjena s lijekovima koji su supstrati izoenzima CYP3A4 citokroma P450 i imaju uzak terapijski raspon (npr. kvetiapin, lurasidon, alfuzozin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoziid, kinidin, bepridil, triazolam, peroralno primijenjen midazolam (za mjere opreza kod parenteralno primijenjenog midazolama, vidjeti dio 4.5) i alkaloidi ergota, osobito ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvira/grazoprevira (koja se koristi u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa C) (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena s lijekovima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Istovremena primjena atazanavira s ritonaviirom u dozama višima od 100 mg jedanput na dan nije klinički procijenjena. Primjena viših doza ritonavira može promijeniti sigurnosni profil atazanavira (učinci na srce, hiperbilirubinemija) te se stoga ne preporučuje. Samo kad se atazanavir s ritonaviirom primjenjuje istovremeno s efavirenzom može se razmotriti povišenje doze ritonavira na 200 mg jedanput na dan. U tom je slučaju obavezan strogi klinički nadzor (vidjeti Interakcije s drugim lijekovima, niže).

Bolesnici s drugim istovremeno prisutnim bolestima

Oštećenje funkcije jetre

Atazanavir se prvenstveno metabolizira u jetri, pa su u bolesnika s oštećenjem jetre bile opažene povišene koncentracije atazanavira u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Sigurnost i djelotvornost atazanavira nije ustanovljena u bolesnika sa značajnom osnovnom bolešću jetre. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni kombinacijom antiretrovirusnih lijekova imaju povećan rizik od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. U slučaju istovremene antivirusne terapije zbog hepatitisa B ili C treba provjeriti odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost poremećaja funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije i trebaju biti pod nadzorom sukladno standardnoj praksi. Ako se u tih bolesnika dokaže pogoršanje bolesti jetre, mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba doze. Međutim, Atazanavir Mylan se ne preporučuje u bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Produljenje QT intervala

U kliničkim je ispitivanjima opaženo asimptomatsko produljenje PR intervala povezano s dozom atazanavira. Potreban je oprez kod primjene lijekova za koje se zna da produljuju PR interval. U bolesnika s već prisutnim poremećajima provođenja (atrioventrikularni blok drugog ili višeg stupnja ili kompletni blok grane) Atazanavir Mylan treba primjenjivati s oprezom i samo ako su koristi od liječenja veće od rizika (vidjeti dio 5.1). Osobit se oprez treba primijeniti kad se Atazanavir Mylan propisuje zajedno s drugim lijekovima koji mogu produljiti QT interval i/ili u bolesnika s već prisutnim čimbenicima rizika (bradikardija, kongenitalno produljeni QT interval, poremećaji elektrolita) (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Bolesnici s hemofilijom

U osoba s hemofilijom A i B liječenih inhibitorima proteaze zabilježeni su slučajevi pojačanog krvarenja, uključujući spontani nastanak kožnih hematoma i hemartroze. Nekim se bolesnicima dodatno davao faktor VIII. U više od polovice zabilješčenih slučajeva nastavilo se s liječenjem inhibitorima proteaze ili se liječenje ponovno uvelo ako je bilo prekinuto. Smatra se da postoji uzročno-posljedična veza, iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen. Bolesnici s hemofilijom stoga trebaju biti svjesni povećane mogućnosti krvarenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanosti s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u su u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da atazanavir (s ili bez ritonavira) izaziva dislipidemiju u manjem opsegu nego drugi slični lijekovi.

Hiperbilirubinemija

U bolesnika koji su primali atazanavir nastupilo je reverzibilno povišenje indirektnog (nekonjugiranog) bilirubina povezano s inhibicijom UDP-glukuronozil transferaze (UGT) (vidjeti dio 4.8). Potrebno je provjeriti alternativne uzroke povišenja jetrenih transaminaza koje može nastati uz povišenje bilirubina u bolesnika koji primaju Atazanavir Mylan. Može se razmotriti primjena drugih antiretrovirusnih lijekova ako su žutilo kože ili sklera bolesniku neprihvatljivi. Ne preporučuje se snižavati dozu atazanavira zato što to može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.

Indinavir je također povezan s indirektnom (nekonjugirani bilirubin) hiperbilirubinemijom zbog inhibicije UGT. Kombinacije atazanavira i indinavira nisu ispitane pa se ne preporučuje njihova istovremena primjena (vidjeti dio 4.5).

Prekid primjene ritonavira samo pod restriktivnim uvjetima

Preporučeni standardni režim liječenja je atazanavir pojačan ritonavikom, čime se osiguravaju optimalni farmakokinetički parametri i optimalna razina virološke supresije.

Iako se izostavljanje ritonavira iz pojačanog režima liječenja atazanavirom ne preporučuje, ono se može razmotriti u odraslih bolesnika uz dozu od 400 mg jedanput na dan primijenjenu s hranom, ali samo ako su zadovoljeni svi sljedeći restriktivni uvjeti:

- izostanak prethodnog virološkog neuspjeha
- nemjerljivo virusno opterećenje tijekom posljednjih 6 mjeseci liječenja trenutnim režimom
- virusni sojevi koji nisu nositelji mutacija povezanih s rezistencijom HIV-a na trenutni režim liječenja.

Primjena atazanavira bez ritonavira ne smije se razmatrati u bolesnika liječenih osnovnim režimom koji sadrži tenofovirdizoproksil i drugim istovremeno primjenjivanim lijekovima koji smanjuju bioraspoloživost atazanavira (vidjeti odlomak 'Ako se ritonavir izostavi iz preporučenog režima liječenja atazanavirom pojačanim ritonavirovom' u dijelu 4.5), kao ni u bolesnika za koje se smatra da bi mogli imati poteškoća s pridržavanjem liječenja.

Atazanavir se bez ritonavira ne smije primjenjivati u trudnica jer to može dovesti do suboptimalne izloženosti lijeku, što je osobito problematično s obzirom na majčinu infekciju i vertikalni prijenos.

Kolelitijaza

U bolesnika koji primaju atazanavir zabilježena je kolelitijaza (vidjeti dio 4.8). Neki bolesnici su radi daljnjeg liječenja trebali hospitalizaciju, a neki su imali komplikacije. Ako se pojave znakovi i simptomi kolelitijaze, može se razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Kronična bubrežna bolest

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je kronična bubrežna bolest u bolesnika zaraženih HIV-om liječenih atazanavirom, sa ili bez ritonavira. Veliko prospektivno opservacijsko ispitivanje pokazalo je povezanost između povećane incidencije kronične bubrežne bolesti i kumulativnog izlaganja režimu koji sadrži atazanavir/ritonavir u bolesnika zaraženih HIV-om s početno normalnim eGFR-om. Ta povezanost primijećena je neovisno o izloženosti tenofovirdizoproksilu. Redovito praćenje bubrežnih funkcija u bolesnika treba se održavati tijekom cijelog trajanja liječenja (pogledajte dio 4.8).

Nefrolitijaza

U bolesnika koji primaju atazanavir zabilježena je nefrolitijaza (vidjeti dio 4.8). Neki bolesnici su radi daljnjeg liječenja trebali hospitalizaciju, a neki su imali komplikacije. U nekim slučajevima, nefrolitijaza je povezana s akutnim zatajenjem bubrega ili bubrežnom insuficijencijom. Ako se pojave znakovi i simptomi nefrolitijaze, može se razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, što može prouzročiti ozbiljno kliničko stanje ili pogoršanje simptoma. Tipično su takve reakcije opažene tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja terapije CART. Važni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i upala pluća prouzročena gljivicom *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i liječiti u slučaju potrebe. Prijavljena je pojava autoimunih bolesti (kao Gravesova bolest i autoimunog hepatitisa) kao dio imunološke reaktivacije. Međutim, vrijeme prijave pojave tih bolesti je vrlo varijabilno jer se mogu dogoditi i više mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da postoji više uzroka osteonekroze (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, povišen indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze zabilježeni su

osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnicima treba preporučiti da potraže liječnički savjet ako osjete bolove ili ukočenost u zglobovima ili imaju otežano kretanje.

Osip i povezani sindromi

Osipi su obično blage do umjerene makulopapularne erupcije koje nastaju tijekom prva 3 tjedna od početka terapije atazanavirom.

U bolesnika koji primaju atazanavir zabilježeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem, toksične kožne erupcije i medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome i pažljivo ih nadzirati zbog kožnih reakcija. Ako se razvije teški osip, primjenu atazanavira treba prekinuti.

Najbolji rezultati u liječenju ovih promjena postižu se ranom dijagnozom i hitrim prekidom primjene svakog sumnjivog lijeka. Ako je bolesnik razvio SJS ili DRESS povezan s primjenom atazanavira, atazanavir se možda neće ponovno uvesti u terapiju.

Interakcije s drugim lijekovima

Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka Atazanavir Mylan s atorvastatinom (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka Atazanavir Mylan s nevirapinom ili efavirenzom (vidjeti dio 4.5).

Ako je potrebno istovremeno primjenjivati Atazanavir Mylan s nekim NNRTI-jem, može se razmotriti povišenje doze lijeka Atazanavir Mylan na 400 mg i ritonavira na 200 mg u kombinaciji s efavirenzom, uz pažljivo praćenje bolesnika.

Atazanavir uglavnom metabolizira enzim CYP3A4. Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka Atazanavir Mylan i lijekova koji induciraju CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Inhibitori PDE5 koji se primjenjuju za liječenje erektilne disfunkcije: potreban je poseban oprez kad se propisuju inhibitori PDE5 (sildenafil, tadalafil ili vardenafil) za liječenje erektilne disfunkcije u bolesnika koji primaju Atazanavir Mylan. Pri istovremenoj primjeni lijeka Atazanavir Mylan i ovih lijekova očekuje se znatno povećanje njihove koncentracije, što može rezultirati nuspojavama povezanim s PDE5, kao što su hipotenzija, poremećaji vida i prijavizam (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istovremena primjena vorikonazola i lijeka Atazanavir Mylan s ritonavirovom, osim ako procjena omjera koristi i rizika opravdava primjenu vorikonazola.

U većine bolesnika očekuje se smanjena izloženost kako vorikonazolu tako i atazanaviru. U malog broja bolesnika bez funkcionalnog CYP2C19 alela očekuje se značajno povećanje izloženosti vorikonazolu (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka Atazanavir Mylan s ritonavirovom i flutikazona ili drugih kortikosteroida koje metabolizira enzim CYP3A4, osim ako je moguća korist liječenja veća od rizika od učinaka sistemskih kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena salmeterola i lijeka Atazanavir Mylan može rezultirati pojačanim kardiovaskularnim nuspojavama salmeterola. Ne preporučuje se istovremena primjena salmeterola i lijeka Atazanavir Mylan (vidjeti dio 4.5).

Apsorpcija atazanavira može biti smanjena kad je povišen želučani pH, bez obzira na uzrok.

Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka Atazanavir Mylan s inhibitorima protonske pumpe (vidjeti dio 4.5). Ako se prosudi da je kombinacija lijeka Atazanavir Mylan s inhibitorom protonske pumpe neizbježna, preporučuje se pažljiv klinički nadzor u kombinaciji s povišenjem doze atazanavira na 400 mg uz 100 mg ritonavira; ne smije se prekoračiti doza inhibitora protonske pumpe koja je usporediva s dozom omeprazola od 20 mg.

Nije ispitana istovremena primjena atazanavira i druge hormonske ili oralne kontracepcije koja sadrži progestagene, osim norgestimata ili noretindrona, te se stoga mora izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost

Asimptomatsko produljenje PR intervala bilo je češće u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih. U pedijatrijskih je bolesnika bio zabilježen asimptomatski AV blok prvog i drugog stupnja (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez s lijekovima za koje se zna da izazivaju produljenje PR intervala. U pedijatrijskih bolesnika s već prisutnim poremećajem provođenja (atrioventrikularni blok drugog ili višeg stupnja ili kompletni blok grane) Atazanavir Mylan treba primjenjivati s oprezom i samo ako je korist veća od rizika. Preporučuje se nadzor srčane funkcije na temelju kliničkih znakova (npr., bradikardije).

Djelotvornost

Kombinacija atazanavir/ritonavir nije djelotvorna kod sojeva virusa koji nose višestruke mutacije za rezistenciju.

Pomoćne tvari

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kod istovremene primjene atazanavira i ritonavira može prevladavati metabolički profil interakcija za ritonavir, zato što je ritonavir jači inhibitor enzima CYP3A4 od atazanavira. Prije početka terapije lijekom Atazanavir Mylan i ritonavikom potrebno je pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka za ritonavir.

Atazanavir se metabolizira u jetri putem enzima CYP3A4. Atazanavir inhibira enzim CYP3A4. Stoga je Atazanavir Mylan kontraindicirano primijeniti s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4 i imaju uzak terapijski raspon, kao što su: kvetiapin, lurasidon, alfuzozin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoqid, kinidin, bepridil, triazolam, peroralno primijenjen midazolam i alkaloidi ergota, osobito ergotamin i dihidroergotamin (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena atazanavira s lijekovima koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu dozu kombinacije elbasvira/grazoprevira (koja se koristi u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa C) kontraindicirana je zbog povišene koncentracije grazoprevira i elbasvira u plazmi te postoji rizik povišenja vrijednosti ALT-a zbog povećane koncentracije grazoprevira (vidjeti dio 4.3).

Druge interakcije

Interakcije između atazanavira i drugih lijekova navedene su u sljedećoj tablici (povišenje je označeno kao “↑”, sniženje kao “↓”, bez promjene kao “↔”). Intervali pouzdanosti (CI) od 90% navedeni su u zagradi, ako su dostupni. Ako nije drugačije naznačeno, ispitivanja prikazana u tablici 2 provedena su u zdravih ispitanika. Važno je istaknuti da su mnoga ispitivanja provedena s nepojačanim atazanavikom, što nije preporučen oblik liječenja atazanavikom (vidjeti dio 4.4).

Ako je izostavljanje ritonavira medicinski opravdano, pod restriktivnim uvjetima (vidjeti dio 4.4), posebnu pozornost treba obratiti na interakcije atazanavira koje mogu biti drugačije u odsustvu ritonavira (vidjeti informacije navedene ispod Tablice 2).

Tablica 2: Interakcije između atazanavira i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istovremene primjene
ANTI HCV-LIJEKOVI		
Grazoprevir 200 mg jednom dnevno (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg jednom dnevno)	Atazanavir AUC ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atazanavir Cmax ↑12 % (↑1 % ↑24 %) Atazanavir Cmin ↑23 % (↑13 % ↑134 %) Grazoprevir AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) Grazoprevir Cmax: ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Grazoprevir Cmin: ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %) Koncentracije grazoprevira značajno su porasle kada je primjenjivan istodobno s atazanavirom/ritonaviirom	Istodobna primjena atazanavira i elbasvira/grazoprevira je kontraindicirana zbog značajnog povišenja koncentracije grazoprevira u plazmi te povezanim mogućim povećanjem rizika povišenja ALT-a (vidjeti dio 4.3).
Elbasvir 50 mg jednom dnevno (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg jednom dnevno)	Atazanavir AUC ↑7 % (↓2 % ↑17 %) Atazanavir Cmax ↑2 % (↓4 % ↑8 %) Atazanavir Cmin ↑15 % (↑2 % ↑29 %) Elbasvir AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) Elbasvir Cmax: ↑315 % (↑246 % ↑397 %) Elbasvir Cmin: ↑545 % (↑451 % ↑654 %) Koncentracije elbasvira bile su povišene s istodobnom primjenom atazanavira/ritonavira.	
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
<i>Inhibitori proteaze:</i> Istovremena primjena atazanavira s ritonaviirom i drugih inhibitora proteaze nije ispitana, ali pretpostavlja se da bi povećala izloženost drugim inhibitorima proteaze. Stoga se njihova istovremena primjena ne preporučuje.		

<p>Ritonavir 100 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan)</p> <p>Ispitivanja provedena u bolesnika s HIV-infekcijom</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)*</p> <p>Atazanavir C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)*</p> <p>Atazanavir C_{min}: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* U kombiniranoj analizi, atazanavir 300 mg s ritonavirovom 100 mg (n=33) uspoređen je s atazanavirom 400 mg bez ritonavira (n=28).</p> <p>Mehanizam interakcije između atazanavira i ritonavira je inhibicija enzima CYP3A4.</p>	<p>Ritonavir 100 mg jedanput na dan primjenjuje se kao pojačivač farmakokinetike atazanavira.</p>
<p>Indinavir</p>	<p>Indinavir je povezan s indirektnom hiperbilirubinemijom zbog povišenja nekonjugiranog bilirubina, što je posljedica inhibicije UGT.</p>	<p>Ne preporučuje se istovremena primjena atazanavira i indinavira (vidjeti dio 4.4).</p>
<p><i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI-jevi)</i></p>		
<p>Lamivudin 150 mg dvaput na dan + zidovudin 300 mg dvaput na dan</p> <p>(atazanavir 400 mg jedanput na dan)</p>	<p>Nije opažen značajni učinak na koncentracije lamivudina i zidovudina.</p>	<p>Na temelju ovih podataka i budući da se ne očekuje značajan učinak ritonavira na farmakokinetiku NRTI-jeva, ne očekuje se da će istovremena primjena ovih lijekova i atazanavira značajno promijeniti izloženost tim istovremeno primijenjenim lijekovima.</p>
<p>Abakavir</p>	<p>Ne očekuje se da će istovremena primjena abakavira i atazanavira značajno promijeniti izloženost abakaviru.</p>	

<p>Didanozin (puferirane tablete) 200 mg/stavudin 40 mg, oba u jednokratnoj dozi</p> <p>(atazanavir 400 mg, jednokratna doza)</p>	<p>Atazanavir, istovremena primjena s ddI+d4T (natašte)</p> <p>Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%)</p> <p>Atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%)</p> <p>Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, primijenjen 1 sat nakon ddI+d4T (natašte)</p> <p>Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%)</p> <p>Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%)</p> <p>Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Koncentracije atazanavira jako su se smanjile kad je primijenjen istovremeno s didanozinom (puferirane tablete) i stavudinom. Mehanizam interakcije je smanjenje topljivosti atazanavira s povećanjem pH povezanim s prisutnošću antacida u puferiranim tabletama didanozina.</p> <p>Nije opažen značajan učinak na koncentracije didanozina i stavudina.</p>	<p>Didanozin treba uzeti natašte 2 sata nakon uzimanja atazanavira, koji se uzima s hranom. Ne očekuje se da će istovremena primjena stavudina i atazanavira značajno promijeniti izloženost stavudinu.</p>
<p>Didanozin (želučanootporne kapsule) 400 mg, jednokratna doza</p> <p>(atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonavinom 100 mg jedanput na dan)</p>	<p>Didanozin (s hranom)</p> <p>Didanozin AUC ↓34% (↓41% ↓27%)</p> <p>Didanozin C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%)</p> <p>Didanozin C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Nije opažen značajan učinak na koncentracije atazanavira kad je primijenjen sa želučanootpornim kapsulama didanozina, ali primjena s hranom smanjila je koncentracije didanozina.</p>	

<p>Tenofovirdizoproksilfumarat 300 mg jedanput na dan</p> <p>(atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p> <p>300 mg tenofovirdizoproksilfumarata odgovara 245 mg tenofovirdizoproksila.</p> <p>Ispitivanja provedena u bolesnika s HIV-infekcijom</p>	<p>Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)*</p> <p>Atazanavir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)*</p> <p>Atazanavir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>* U kombiniranoj analizi nekoliko kliničkih ispitivanja, atazanavir/ritonavir 300/100 mg primijenjeni istovremeno s tenofovirdizoproksilfumaratom 300 mg (n=39) uspoređivani su s atazanavirom/ritonaviro 300/100 mg (n=33).</p> <p>Djelotvornost atazanavira s ritonaviro u kombinaciji s tenofovirdizoproksilfumaratom u prethodno liječenih bolesnika dokazana je u kliničkom ispitivanju 045, a u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni u kliničkom ispitivanju 138 (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Mehanizam interakcije između atazanavira i tenofovirdizoproksilfumarata nije poznat.</p>	<p>Kada se atazanavir primjenjuje istovremeno s tenofovirdizoproksilfumaratom, preporučuje se primijeniti 300 mg atazanavira sa 100 mg ritonavira i 300 mg tenofovirdizoproksilfumarata (svi se primjenjuju kao jednokratna doza s hranom).</p>
<p>Tenofovirdizoproksilfumarat 300 mg jedanput na dan</p> <p>(atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p> <p>300 mg tenofovirdizoproksilfumarata odgovara 245 mg tenofovirdizoproksila.</p>	<p>Tenofovirdizoproksilfumarat AUC ↑37% (↑30% ↑45%)</p> <p>Tenofovirdizoproksilfumarat C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%)</p> <p>Tenofovirdizoproksilfumarat C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog nuspojava tenofovirdizoproksilfumarata, uključujući poremećaje bubrega.</p>
<p><i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI-jevi)</i></p>		
<p>Efavirenz 600 mg jedanput na dan</p> <p>(atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p>	<p>Atazanavir (pm): svi primijenjeni s hranom</p> <p>Atazanavir AUC ↔0%(↓9% ↑10%)*</p> <p>Atazanavir C_{max} ↑17%(↑8% ↑27%)*</p> <p>Atazanavir C_{min} ↓42%(↓51% ↓31%)*</p>	<p>Ne preporučuje se istovremena primjena efavirensa i atazanavira (vidjeti dio 4.4)</p>

<p>Efavirenz 600 mg jedanput na dan</p> <p>(atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 200 mg jedanput na dan)</p>	<p>Atazanavir (pm): svi primijenjeni s hranom</p> <p>Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */**</p> <p>Atazanavir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%) */**</p> <p>Atazanavir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%) */**</p> <p>* Kad je uspoređivan s atazanavirom 300 mg/ritonaviro 100 mg jedanput na dan, navečer, bez efavirenza. Ovo sniženje C_{min} atazanavira može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. Mehanizam interakcije efavirenza s atazanavirom je indukcija CYP3A4.</p> <p>** Na temelju usporedbe s podacima iz prethodnih ispitivanja.</p>	
<p>Nevirapin 200 mg dvaput na dan</p> <p>(atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p> <p>Ispitivanja provedena u bolesnika s HIV-infekcijom</p>	<p>Nevirapin AUC ↑26% (↑17% ↑36%)</p> <p>Nevirapin C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%)</p> <p>Nevirapin C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) *</p> <p>Atazanavir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) *</p> <p>Atazanavir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>* Kad se uspoređivao s atazanavirom 300 mg i ritonaviro 100 mg bez nevirapina. Ovo sniženje C_{min} atazanavira može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. Mehanizam interakcije između nevirapina i atazanavira je indukcija enzima CYP3A4.</p>	<p>Ne preporučuje se istovremena primjena nevirapina i atazanavira (vidjeti dio 4.4)</p>
<p><i>Inhibitori integraze</i></p>		
<p>Raltegravir 400 mg dvaput na dan</p> <p>(atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑41%</p> <p>Raltegravir C_{max} ↑24%</p> <p>Raltegravir C_{12hr} ↑77%</p> <p>Mehanizam je inhibicija UGT1A1.</p>	<p>Nije potrebna prilagodba doze za raltegravir.</p>
<p><i>Inhibitori proteaze HCV-a</i></p>		

<p>Boceprevir 800 mg triput na dan</p> <p>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan)</p>	<p>boceprevir AUC ↔5%</p> <p>boceprevir C_{max} ↔7%</p> <p>boceprevir C_{min} ↔18%</p> <p>atazanavir AUC ↓ 35%</p> <p>atazanavir C_{max} ↓ 25%</p> <p>atazanavir C_{min} ↓ 49%</p> <p>ritonavir AUC ↓ 36%</p> <p>ritonavir C_{max} ↓ 27%</p> <p>ritonavir C_{min} ↓ 45%</p>	<p>Istovremena primjena kombinacije atazanavir/ritonavir s boceprevirom rezultirala je manjom izloženošću atazanaviru, što može biti povezano s manjom djelotvornošću i gubitkom kontrole HIV-a. Istovremena se primjena može razmatrati od slučaja do slučaja, ako se smatra potrebnom, u bolesnika sa suprimiranim virusnim opterećenjem HIV-om i sa sojem HIV-a za kojeg nema sumnje da je rezistentan na terapijski režim protiv HIV-a. Obavezan je pojačan klinički i laboratorijski nadzor supresije HIV-a.</p>
<p>ANTIBIOTICI</p>		
<p>Klaritromicin 500 mg dvaput na dan</p> <p>(atazanavir 400 mg jedanput na dan)</p>	<p>Klaritromicin AUC ↑94% (↑75% ↑116%)</p> <p>Klaritromicin C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%)</p> <p>Klaritromicin C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klaritromicin</p> <p>14-OH klaritromicin AUC ↓70% (↓74% ↓66%)</p> <p>14-OH klaritromicin C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%)</p> <p>14-OH klaritromicin C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%)</p> <p>Atazanavir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%)</p> <p>Atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Smanjenje doze klaritromicina može rezultirati supertapijskim koncentracijama 14-OH klaritromicina. Mehanizam interakcije klaritromicin/atazanavir je inhibicija CYP3A4.</p>	<p>Ne može se dati preporuka za sniženje doze; stoga je potreban oprez kad se atazanavir primjenjuje istovremeno s klaritromicinom.</p>
<p>ANTIMIKOTICI</p>		

<p>Ketokonazol 200 mg jedanput na dan</p> <p>(atazanavir 400 mg jedanput na dan)</p>	<p>Nije opažen značajni učinak na koncentraciju atazanavira.</p>	<p>Ketokonazol i itrakonazol treba primjenjivati s oprezom kad se daju s atazanavirom/ritonavirom. Ne preporučuju se visoke doze ketokonazola i itrakonazola (>200 mg na dan).</p>
<p>Itrakonazol</p>	<p>Itrakonazol, kao i ketokonazol, jaki je inhibitor kao i supstrat enzima CYP3A4.</p>	
	<p>Na temelju podataka dobivenih s drugim pojačanim inhibitorima proteaze i ketokonazola, gdje je AUC ketokonazola pokazivao trostruko povećanje, očekuje se da će atazanavir/ritonavir povećati koncentraciju ketokonazola ili itrakonazola.</p>	

<p>Vorikonazol 200 mg dvaput na dan (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)</p> <p>Osobe s najmanje jednim funkcionalnim CYP2C19 alelom.</p>	<p>Vorikonazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%)</p> <p>Vorikonazol C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%)</p> <p>Vorikonazol C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%)</p> <p>Atazanavir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%)</p> <p>Atazanavir C_{min} ↓ 20 % (↓28 % ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%)</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%)</p> <p>Ritonavir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>U većine bolesnika s najmanje jednim funkcionalnim CYP2C19 alelom očekuje se smanjenje izloženosti kako vorikonazolu tako i atazanaviru.</p>	<p>Ne preporučuje se istovremena primjena vorikonazola i atazanavira s ritonavinom osim kad procjena omjera koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola (vidjeti dio 4.4).</p> <p>U trenutku kada je potrebno liječenje vorikonazolom treba, ako je to moguće, odrediti CYP2C19 genotip bolesnika.</p> <p>Stoga se, ako je ova kombinacija neizbježna, donose sljedeće preporuke sukladno statusu CYP2C19:</p> <ul style="list-style-type: none"> - za bolesnike s najmanje jednim funkcionalnim CYP2C19 alelom preporučuje se poman klinički nadzor kako bi se uočio eventualni gubitak djelotvornosti vorikonazola (klinički znakovi) i atazanavira (virološki odgovor). - za bolesnike bez funkcionalnog CYP2C19 alela preporučuje se poman nadzor kliničkih i laboratorijskih parametara koji upućuju na nuspojave povezane s vorikonazolom <p>Ako se ne može provesti genotipizacija, potrebno je provoditi cjelovit nadzor sigurnosti i djelotvornosti.</p>
--	---	---

<p>Vorikonazol 50 mg dvaput na dan (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)</p> <p>Osobe bez funkcionalnog CYP2C19 alela.</p>	<p>Vorikonazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%)</p> <p>Vorikonazol C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%)</p> <p>Vorikonazol C_{min} ↑765% (↑571% ↑1020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%)</p> <p>Atazanavir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%)</p> <p>Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%)</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%)</p> <p>Ritonavir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>U malog broja bolesnika bez funkcionalnog CYP2C19 alela očekuje se značajno povećanje izloženosti vorikonazolu.</p>	
<p>Flukonazol 200 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)</p>	<p>Koncentracije atazanavira i flukonazola nisu bile značajno promijenjene kad se atazanavir s ritonavinom primjenjivao istovremeno s flukonazolom.</p>	<p>Nisu potrebne prilagodbe doze flukonazola i atazanavira.</p>

ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI		
<p>Rifabutin 150 mg dvaput tjedno</p> <p>(atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)</p>	<p>Rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%) **</p> <p>Rifabutin C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) **</p> <p>Rifabutin C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) **</p> <p>25-O-dezacetil -rifabutin C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) **</p> <p>25-O-dezacetil -rifabutin C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Kad se usporedio samo s rifabutinom 150 mg jedanput na dan. AUC ukupnog rifabutina i 25-O-dezacetil-rifabutina ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>U prethodnim ispitivanjima, rifabutin nije promijenio farmakokinetiku atazanavira.</p>	<p>Kad se daje s atazanavirom, preporučena doza rifabutina je 150 mg tri puta tjedno u određene dane (na primjer, ponedjeljak-srijeda-petak). Traži se pojačan nadzor zbog nuspojava povezanih s rifabutinom, uključujući neutropeniju i uveitis, zbog očekivanog povećanja izloženosti rifabutinu. Daljnje sniženje doze rifabutina na 150 mg dvaput tjedno u određene dane preporučuje se kod bolesnika koji ne podnose dozu od 150 mg 3 puta tjedno. Treba imati na umu da primjena doze od 150 mg dvaput tjedno možda neće osigurati optimalnu izloženost rifabutinu, što će dovesti do rizika od razvoja rezistencije na rifampicin i neuspješnog liječenja. Nije potrebna prilagodba doze atazanavira.</p>
<p>Rifampicin</p>	<p>Rifampicin je jaki induktor enzima CYP3A4 i pokazalo se da smanjuje AUC atazanavira, što može rezultirati virološkim neuspjehom i razvojem rezistencije. Tijekom pokušaja da se prevlada smanjena izloženost povećanjem doze lijeka atazanavir ili drugih inhibitora proteaze s ritonavirovom, opažena je velika učestalost jetrenih reakcija.</p>	<p>Kombinacija rifampicina i atazanavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p>
ANTIPSIHOTICI		
<p>Kvetiapin</p>	<p>Budući da atazanavir inhibira CYP3A4, očekuje se povećanje koncentracija kvetiapina.</p>	<p>Istodobna primjena kvetiapina i atazanavira je kontraindicirana jer atazanavir može povećati toksičnost povezanu s primjenom kvetiapina. Povećanje koncentracija kvetiapina u plazmi može dovesti do kome (vidjeti dio 4.3).</p>
<p>Lurasidon</p>	<p>Zbog inhibicije CYP3A4 očekuje se da će primjena atazanavira povisiti razine lurasidona u plazmi.</p>	<p>Istodobna primjena lurasidona s atazanavirom kontraindicirana je jer može povećati toksičnost povezanu s primjenom lurasidona (vidjeti dio 4.3).</p>
LIJEKOVI ZA SMANJENJE ŽELUČANE KISELINE		
<p><i>Antagonisti H₂ receptora</i></p>		
<p>Bez tenofovira</p>		
<p>Primjena atazanavira/ritonavira u preporučenoj dozi od 300/100 mg jedanput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om</p>	<p>Kod bolesnika koji ne uzimaju tenofovir, ako se atazanavir</p>	

Famotidin 20 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	300 mg/ritonavir 100 mg primjenjuju istovremeno s antagonistima H ₂ receptora, ne smije se prekoračiti doza jednaka dozi famotidina od 20 mg dvaput na dan. Ako je potrebna viša doza antagonista H ₂ receptora (npr., famotidin 40 mg dvaput na dan ili ekvivalent) može se razmotriti povišenje doze lijeka atazanavir s ritonavinom s 300/100 mg na 400/100 mg.
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
Primjena atazanavira/ritonavira u povišenoj dozi od 400/100 mg jedanput na dan u zdravih dobrovoljaca		
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
S tenofovirdizoproksilfumaratom od 300 mg jednom dnevno (što odgovara 245 mg tenofovirdizoproksila)		
Primjena atazanavira/ritonavira u preporučenoj dozi od 300/100 mg jedanput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om		Za bolesnike koji uzimaju tenofovirdizoproksilfumarat, ako se atazanavir /ritonavir primjenjuju istovremeno s tenofovirdizoproksilfumaratom i antagonistom H ₂ receptora, preporučuje se povišenje doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira. Ne smije se prekoračiti doza jednaka dozi famotidina od 40 mg dvaput na dan.
Famotidin 20 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%)*	
Primjena atazanavira/ritonavira u povišenoj dozi od 400/100 mg jedanput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om		
Famotidin 20 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC ↑18% (↑6.5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} ↑18% (↑6.7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC ↔ 2.3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} ↔ 5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C _{min} ↔ 1.3% (↓10% ↑15%)*	

	<p>* Kad se uspoređuje s atazanavirom 300 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan i tenofovirdizoproksilfumaratom 300 mg, svi primijenjeni kao jednokratna doza s hranom. Kad se uspoređuje s atazanavirom 300 mg s ritonaviro 100 mg <i>bez tenofovirdizoproksilfumarata</i>, očekuje se da će koncentracije atazanavira biti dodatno smanjene za približno 20%.</p> <p>Mehanizam interakcije je smanjenje topljivosti atazanavira s povećanjem želučanog pH zbog H₂ blokatora.</p>	
<i>Inhibitori protonske pumpe</i>		
<p>Omeprazol 40 mg jedanput na dan</p> <p>(atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p>	<p>Atazanavir (am): 2 sata nakon omeprazola</p> <p>Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%)</p> <p>Atazanavir C_{max} ↓66% (↓62% ↓49%)</p> <p>Atazanavir C_{min} ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>Ne preporučuje se istovremena primjena atazanavira s ritonaviro i inhibitorima protonske pumpe. Ako se prosudi da je ta kombinacija neizbježna, preporučuje se pažljiv klinički nadzor u kombinaciji s povišenjem doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira; ne smiju se prekoračiti doze inhibitora protonske pumpe usporedive s dozom omeprazola od 20 mg (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Omeprazol 20 mg jedanput na dan</p> <p>(atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)</p>	<p>Atazanavir (am): 1 sat nakon omeprazola</p> <p>Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) *</p> <p>Atazanavir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%) *</p> <p>Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%) *</p> <p>* Kad se uspoređuje s atazanavirom 300 mg jedanput na dan u kombinaciji s ritonaviro 100 mg jedanput na dan.</p> <p>Smanjenje AUC, C_{max} i C_{min} nije bilo ublaženo privremenim vremenskim razmakom između povišene doze atazanavira s ritonaviro (400/100 mg jedanput na dan) i omeprazola od 12 sati. Iako se to nije ispitalo, slični se rezultati očekuju s drugim inhibitorima protonske pumpe. Ovo smanjenje izloženosti atazanaviru može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. Mehanizam interakcije je smanjena topljivost atazanavira s povišenjem želučanog pH zbog inhibitora protonske pumpe.</p>	

<i>Antacidi</i>		
Antacidi i lijekovi koji sadrže pufere	Snižene koncentracije atazanavira u plazmi mogu biti posljedica povišenog želučanog pH ako se antacidi, uključujući puferirane lijekove, primjenjuju s atazanavirom.	Atazanavir treba primijeniti 2 sata prije ili 1 sat nakon antacida i puferiranih lijekova.
ANTAGONIST ADRENORECEPTORA ALFA 1		
Alfuzosin	Postoji mogućnost povišenih koncentracija alfuzosina koje mogu dovesti do hipotenzije. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 lijekom atazanavir i/ili ritonavirovom.	Istovremena primjena alfuzosina i atazanavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
ANTIKOAGULANSI		
Varfarin	Istovremena primjena s atazanavirom može povisiti ili sniziti koncentracije varfarina.	Preporučuje se pažljivo pratiti međunarodni normalizirani omjer (INR) tijekom liječenja atazanavirom, osobito na početku terapije.
ANTIEPILEPTICI		
Karbamazepin	Zbog inhibicije CYP3A4, primjena atazanavira može povisiti razine karbamazepina u plazmi. Zbog inducirajućeg učinka karbamazepina, ne može se isključiti smanjena izloženost atazanaviru.	Karbamazepin se mora primjenjivati uz oprez u kombinaciji s atazanavirom. Po potrebi treba nadzirati koncentracije karbamazepina u serumu i u skladu s time prilagoditi dozu. Treba pažljivo pratiti virološki odgovor bolesnika.
Fenitoin, fenobarbital	Zbog indukcije CYP2C9 i CYP2C19, primjena ritonavira može sniziti razine fenitoina i/ili fenobarbitala u plazmi. Zbog inducirajućeg učinka fenitoina/fenobarbitala, ne može se isključiti smanjena izloženost atazanaviru.	Fenobarbital i fenitoin se moraju primjenjivati uz oprez u kombinaciji s atazanavirom i ritonavirovom. Kada se atazanavir s ritonavirovom primjenjuje istodobno s fenitoinom ili fenobarbitalom, možda će biti potrebna prilagodba doze fenitoina ili fenobarbitala. Treba pažljivo pratiti virološki odgovor bolesnika.

Lamotrigin	Zbog indukcije UGT1A4, istodobna primjena lamotrigina i atazanavira s ritonavirovom može sniziti koncentracije lamotrigina u plazmi.	Lamotrigin se mora primjenjivati uz oprez u kombinaciji s atazanavirom i ritonavirovom. Po potrebi treba nadzirati koncentracije lamotrigina i u skladu s time prilagoditi dozu.
ANTINEOPLASTICI I IMUNOSUPRESIVI		
<i>Antineoplastici</i>		
Irinotekan	Atazanavir inhibira UGT i može ometati metabolizam irinotekana, što rezultira pojačanim toksičnim učincima irinotekana.	Ako se atazanavir primjenjuje istovremeno s irinotekanom, bolesnike treba pažljivo pratiti zbog nuspojava povezanih s irinotekanom.
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin Takrolimus Sirolimus	Koncentracije ovih imunosupresiva mogu biti povišene kad se primjenjuju istovremeno s atazanavirom zbog inhibicije CYP3A4.	Preporučuje se češće praćenje terapijskih koncentracija ovih lijekova dok se ne stabiliziraju razine u plazmi.
KARDIOVASKULARNI LIJEKOVI		
<i>Antiaritmici</i>		
Amiodaron, Sistemska lidokain, Kinidin	Koncentracije ovih antiaritmika mogu biti povišene kad se primjenjuju istovremeno s atazanavirom. Mehanizam interakcije amiodarona ili sistemskog lidokaina s atazanavirom je inhibicija enzima CYP3A. Kinidin ima uzak terapijski raspon i kontraindiciran je zbog moguće inhibicije enzima CYP3A atazanavirom.	Traži se oprez i preporučuje se praćenje terapijske koncentracije, kad je dostupno. Istovremena primjena kinidina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Blokatori kalcijevih kanala</i>		
Bepidil	Atazanavir se ne smije primjenjivati u kombinaciji s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4 i imaju uzak terapijski indeks.	Istovremena primjena s bepidilom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

<p>Diltiazem 180 mg jedanput na dan</p> <p>(atazanavir 400 mg jedanput na dan)</p>	<p>Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%)</p> <p>Diltiazem C_{max} ↑98% (↑78% ↑119%)</p> <p>Diltiazem C_{min} ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Dezacetil-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%)</p> <p>Dezacetil-diltiazem C_{max} ↑172% (↑144% ↑203%)</p> <p>Dezacetil-diltiazem C_{min} ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Nisu opaženi značajni učinci na koncentracije atazanavira. Postoji produljenje maksimalnog PR intervala u usporedbi sa samim atazanavirom. Istovremena primjena diltiazema i atazanavira s ritonavirom nije ispitana. Mehanizam interakcije diltiazema s atazanavirom je inhibicija enzima CYP3A4.</p>	<p>Preporučuje se smanjenje početne doze diltiazema za 50%, uz kasniju titraciju po potrebi i elektrokardiografski nadzor.</p>
<p>Verapamil</p>	<p>Atazanavir može povisiti koncentracije verapamila u serumu zbog inhibicije enzima CYP3A4.</p>	<p>Potreban je oprez kad se verapamil primjenjuje istovremeno s atazanavirom.</p>
<p>KORTIKOSTEROIDI</p>		
<p>Flutikazon propionat intranazalno 50 µg 4 puta na dan tijekom 7 dana</p> <p>(ritonavir 100 mg kapsule dvaput na dan)</p>	<p>Razine flutikazon propionata u plazmi značajno su se povisile, dok su se intrinzičke razine kortizola snizile za približno 86% (90%-tni raspon pouzdanosti: 82%-89%) Jači se učinci mogu očekivati kad se flutikazon propionat inhalira. Sistemski učinci kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde, zabilježeni su u bolesnika koji su primali ritonavir i inhalirali ili intranazalno primjenjivali flutikazon propionat; to se može dogoditi i s drugim kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem P450 3A, npr., budezonidom. Učinci velike sistemske izloženosti flutikazonu na razinu ritonavira u plazmi još nisu poznati. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4.</p>	<p>Ne preporučuje se istovremena primjena atazanavira s ritonavirom i ovih glukokortikoida, osim ako je moguća korist od liječenja veća od rizika od sistemskih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti sniženje doze glukokortikoida uz pažljivo praćenje lokalnih i sistemskih učinaka ili prebacivanje na glukokortikoid koji nije supstrat enzima CYP3A4 (npr., beklometazon). Nadalje, u slučaju prestanka primjene glukokortikoida, može se provesti progresivno smanjenje doze tijekom duljeg razdoblja.</p>
<p>EREKILNA DISFUNKCIJA</p>		
<p><i>Inhibitori PDE5</i></p>		

Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Sildenafil, tadalafil i vardenafil metabolizira enzim CYP3A4. Istovremena primjena s atazanavirom može rezultirati povišenim koncentracijama inhibitora PDE5 i pojačanim nuspojavama povezanim s PDE5, uključujući hipotenziju, poremećaje vida i prijelaz. Mehanizam ove interakcije je inhibicija enzima CYP3A4.	Bolesnike treba upozoriti na ove moguće nuspojave kad se inhibitori PDE5 za erektilnu disfunkciju uzimaju istovremeno s atazanavirom (vidjeti dio 4.4). Vidjeti također PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA u ovoj tablici za dodatne informacije o istovremenoj primjeni atazanavira i sildenafilila.
BILJNI LIJEKOVI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Može se očekivati da istovremena primjena gospine trave i atazanavira rezultira značajnim sniženjem razine atazanavira u plazmi. Taj učinak možda nastaje zbog indukcije enzima CYP3A4. Postoji rizik od gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije (vidjeti dio 4.3).	Istovremena primjena atazanavira i proizvoda koji sadrže gospinu travu je kontraindicirana.
HORMONSKA KONTRACENCIJA		
Etinilestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonavinom 100 mg jedanput na dan)	Etinilestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinilestradiol C _{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etinilestradiol C _{min} ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C _{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C _{min} ↑102% (↑77% ↑131%) Iako je koncentracija etinilestradiola bila povišena kad se atazanavir davao sam, zbog toga što atazanavir inhibira enzime UGT i CYP3A4, neto učinak atazanavira/ritonavira je sniženje razine etinilestradiola zbog inducirajućeg učinka ritonavira. Povećana izloženost progestinu može dovesti do s time povezanih nuspojava (npr., inzulinske rezistencije, dislipidemije, akni i probojnog krvarenja) i tako utjecati na uzimanje kontracepcije.	Ako se oralna kontracepcija primjenjuje s atazanavirom s ritonavinom, preporučuje se da oralna kontracepcija sadrži najmanje 30 µg etinilestradiola i da se bolesnici istakne važnost redovitog uzimanja kontracepcije kod ovog kontracepcijskog režima. Istovremena primjena atazanavira s ritonavinom i druge hormonske ili oralne kontracepcije koja sadrži progestagene, osim norgestimata, nije ispitana i stoga je treba izbjegavati. Preporučuje se neka druga pouzdana metoda kontracepcije.

<p>Etinilestradiol 35 µg + noretindron</p> <p>(atazanavir 400 mg jedanput na dan)</p>	<p>Etinilestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%)</p> <p>Etinilestradiol C_{max} ↑15% (↓1% ↑32%)</p> <p>Etinilestradiol C_{min} ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindron AUC ↑110% (↑68% ↑162%)</p> <p>Noretindron C_{max} ↑67% (↑42% ↑196%)</p> <p>Noretindron C_{min} ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Povećana izloženost progestinu može dovesti do s time povezanih nuspojava (npr. inzulinske rezistencije, dislipidemije, akni i probojnog krvarenja) i tako utjecati na uzimanje kontracepcije.</p>	
<p>HIPOLIPEMICI</p>		
<p><i>Inhibitori reduktaze HMG-CoA</i></p>		
<p>Simvastatin</p> <p>Lovastatin</p>	<p>Metabolizam simvastatina i lovastatina jako ovisi o enzimu CYP3A4 i istovremena primjena s atazanavirom može rezultirati povišenim koncentracijama.</p>	<p>Kontraindicirana je istovremena primjena simvastatina ili lovastatina s atazanavirom zbog povišenog rizika od miopatije uključujući rabdomiolizu (vidjeti dio 4.3).</p>
<p>Atorvastatin</p>	<p>Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, također može biti povećan s primjenom atorvastatina, koji također metabolizira enzim CYP3A4.</p>	<p>Ne preporučuje se istovremena primjena atorvastatina s atazanavirom. Ako je uporaba atorvastatina neophodno potrebna, treba primijeniti najnižu moguću dozu atorvastatina uz poman nadzor sigurnosti primjene (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Pravastatin</p> <p>Fluvastatin</p>	<p>Iako interakcija nije ispitivana, postoji mogućnost povećane izloženosti pravastatinu ili fluvastatinu kada se primjenjuju zajedno s inhibitorima proteaze. Pravastatin se ne metabolizira putem enzima CYP3A4. Fluvastatin se djelomično metabolizira putem enzima CYP2C9.</p>	<p>Potreban je oprez.</p>
<p>INHALACIJSKI BETA AGONISTI</p>		

Salmeterol	Istovremena primjena s atazanavirom može rezultirati povišenim koncentracijama salmeterola i pojačanim nuspojavama povezanim sa salmeterolom. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirovom.	Ne preporučuje se istovremena primjena salmeterola i atazanavira (vidjeti dio 4.4).
OPIOIDI		
Buprenorfin, jedanput na dan, stabilna doza održavanja (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonavirovom 100 mg jedanput na dan)	Buprenorfin AUC ↑67% Buprenorfin C _{max} ↑37% Buprenorfin C _{min} ↑69% Norbuprenorfin AUC ↑105% Norbuprenorfin C _{max} ↑61% Norbuprenorfin C _{min} ↑101% Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 i UGT1A1. Koncentracije atazanavira (kada se primjenjivao s ritonavirovom) nisu bile značajno promijenjene.	Istovremena primjena s atazanavirom i ritonavirovom zahtijeva kliničko praćenje zbog sedacije i kognitivnih učinaka. Može se razmotriti sniženje doze buprenorfina.
Metadon, stabilna doza održavanja (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Nisu opaženi značajni učinci na koncentraciju metadona. Budući da se pokazalo da niska doza ritonavira (100 mg dvaput na dan) nema značajan učinak na koncentraciju metadona, na temelju tih se podataka ne očekuje interakcija kod istovremene primjene metadona i atazanavira.	Nije potrebna prilagodba doze ako se metadon primjenjuje istovremeno s atazanavirom.
PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA		
<i>Inhibitori PDE5</i>		
Sildenafil	Istovremena primjena s atazanavirom može rezultirati povišenim koncentracijama inhibitora PDE5 i pojačanim nuspojavama povezanim sa inhibitorom PDE5. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirovom.	Nije ustanovljena sigurna i djelotvorna doza sildenafilu u kombinaciji s atazanavirom kad se sildenafil primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije. Sildenafil je kontraindiciran kad se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije (vidjeti dio 4.3).
SEDATIVI		
<i>Benzodiazepini</i>		

<p>Midazolam</p> <p>Triazolam</p>	<p>Midazolam i triazolam opsežno metabolizira enzim CYP3A4. Istovremena primjena atazanavira može jako povećati koncentracije ovih benzodiazepina. Nisu provedena ispitivanja interakcija lijekova kod istovremene primjene atazanavira i benzodiazepina. Na temelju podataka za druge inhibitore enzima CYP3A4, očekuje se da će koncentracije midazolama u plazmi biti značajno više kad se midazolam daje peroralno. Podaci o istovremenoj primjeni parenteralnog midazolama s drugim inhibitorima proteaze ukazuju na moguće povišenje razine midazolama u plazmi za 3-4 puta.</p>	<p>Istovremena primjena atazanavira s triazolomom ili peroralno primijenjenim midazolomom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), dok je oprez potreban kod istovremene primjene atazanavira i parenteralnog midazolama. Ako se atazanavir primjenjuje istovremeno s parenteralnim midazolomom, to treba učiniti u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) ili sličnom mjestu koje omogućuje pažljiv klinički nadzor i odgovarajuće zbrinjavanje u slučaju respiratorne depresije i/ili produžene sedacije. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze midazolama, osobito ako se primjenjuje više od jednokratne doze midazolama.</p>
---	--	--

Ako se ritonavir izostavi iz preporučenog režima liječenja atazanavirom pojačanim ritonaviirom (vidjeti dio 4.4)

Vrijede iste preporuke za interakcije između lijekova, osim sljedećega:

- Ne preporučuje se istovremena primjena s tenofovirom, boceprevirom, karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, inhibitorima protonske pumpe i buprenorfinom.
- Ne preporučuje se istovremena primjena s famotidinom, ali ako je ona neophodna, atazanavir bez ritonavira treba primijeniti ili 2 sata nakon famotidina ili 12 sati prije njega. Nijedna pojedinačna doza famotidina ne smije biti veća od 20 mg, a ukupna dnevna doza famotidina ne smije biti veća od 40 mg.
- Treba imati na umu da:
 - istovremena primjena vorikonazola i atazanavira bez ritonavira može utjecati na koncentracije atazanavira;
 - istovremena primjena flutikazona i atazanavira bez ritonavira može povisiti koncentracije flutikazona u odnosu na koncentracije flutikazona primijenjenog samostalno,
 - ako se istovremeno s atazanavirom bez ritonavira primjenjuje oralni kontraceptiv, preporučuje se da oralni kontraceptiv ne sadrži više od 30 µg etinilestradiola,
 - nije potrebno prilagođavati dozu lamotrigina.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umjerena količina podataka u trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoća) ukazuje da atazanavir nema toksične malformacijske učinke. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Primjena lijeka Atazanavir Mylan s ritonaviirom može se uzeti u obzir tijekom trudnoće samo ako moguća korist opravdava moguću rizik.

U kliničkom je ispitivanju AI424-182 atazanavir/ritonavir (300/100 mg ili 400/100 mg) u kombinaciji sa zidovudinom/lamivudinom bio primijenjen u 41 trudnice tijekom drugog ili trećeg tromjesečja. Šest od 20 (30%) žena koje su primale atazanavir/ritonavir 300/100 mg i 13 od 21 (62%) žene koje su

primale atazanavir/ritonavir 400/100 mg razvilo je hiperbilirubinemiju 3. do 4. stupnja. U kliničkom ispitivanju AI424-182 nije opažen niti jedan slučaj laktacidoze.

Ispitivanjem se procijenilo 40 dojenčadi koja su primala antiretrovirusno profilaktičko liječenje (koje nije uključivalo atazanavir) i bila negativna na HIV-1 DNK u vrijeme porođaja i/ili tijekom prvih šest mjeseci nakon rođenja. Troje od 20 dojenčadi (15%) žena liječenih s atazanavirom/ritonavikom 300/100 mg i četvero od 20 dojenčadi (20%) žena liječenih s atazanavirom/ritonavikom 400/100 mg imalo je bilirubin 3.-4. stupnja. Nije bilo znakova patološke žutice, a šestoro od 40 dojenčadi u ovom ispitivanju primilo je fototerapiju u trajanju od najviše 4 dana. Nije bilo zabilježenih slučajeva kernikterusa u novorođenčadi.

Preporuke za doziranje vidjeti u dijelu 4.2, a farmakokinetičke podatke u dijelu 5.2.

Nije poznato hoće li Atazanavir Mylan s ritonavikom primijenjen majci tijekom trudnoće pogoršati fiziološku hiperbilirubinemiju i dovesti do kernikterusa novorođenčeta i dojenčeta. U prepartalnom razdoblju, potrebno je razmotriti mogućnost dodatnog nadzora.

Dojenje

Atazanavir je pronađen u majčinom mlijeku. Kao opće pravilo, preporučuje da žene zaražene HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima utjecaja na plodnost i rani embrionalni razvoj u štakora, atazanavir je promijenio ciklus estrusa bez učinaka na parenje ili plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba obavijestiti da je tijekom liječenja protokolima koji sadrže atazanavir zabilježena omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost atazanavira procijenjena je u kombiniranoj terapiji s drugim antiretrovirusnim lijekovima u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u 1806 odraslih bolesnika koji su primali atazanavir 400 mg jedanput na dan (1151 bolesnika, medijan trajanja liječenja 52 tjedna i maksimalno trajanje liječenja 152 tjedna) ili atazanavir 300 mg s ritonavikom 100 mg jedanput na dan (655 bolesnika, medijan trajanja liječenja 96 tjedana i maksimalno trajanje liječenja 108 tjedana).

Nuspojave u bolesnika koji su primali atazanavir 400 mg jedanput na dan bile su sukladne nuspojavama u bolesnika koji su primali atazanavir 300 mg s ritonavikom 100 mg jedanput na dan, osim što su žutica i povišene razine ukupnog bilirubina bile zabilježene češće uz atazanavir s ritonavikom.

Među bolesnicima koji su primali atazanavir 400 mg jedanput na dan ili atazanavir 300 mg s ritonavikom 100 mg jedanput na dan, jedine vrlo često zabilježene nuspojave bilo koje težine s barem mogućom povezanošću s protokolima koji sadrže atazanavir i jedan ili više NRTI-jeva bile su mučnina (20%), proljev (10%) i žutica (13%). Među bolesnicima koji su primali atazanavir 300 mg s ritonavikom 100 mg, učestalost žutice bila je 19%. U većine slučajeva, žutica je bila zabilježena unutar nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je kronična bubrežna bolest u bolesnika zaraženih HIV-om liječenih atazanavirom, sa ili bez ritonavira. Veliko prospektivno opservacijsko ispitivanje pokazalo je povezanost između povećane incidencije kronične bubrežne bolesti i

kumulativnog izlaganja režimu koji sadrži atazanavir/ritonavir u bolesnika zaraženih HIV-om s početno normalnim eGFR-om. Ta povezanost primijećena je neovisno o izloženosti tenofoviridizoproksilu. Redovito praćenje bubrežnih funkcija u bolesnika treba se održavati tijekom cijelog trajanja liječenja (pogledajte dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Procjena nuspojava atazanavira temelji se na podacima o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Poremećaji imunološkog sustava:	manje često: preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane:	manje često: smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, anoreksija, pojačan apetit
Psihijatrijski poremećaji:	manje često: depresija, dezorijentacija, anksioznost, nesanica, poremećaj spavanja, abnormalni snovi
Poremećaji živčanog sustava:	često: glavobolja; manje često: periferna neuropatija, sinkopa, amnezija, omaglica, somnolencija, disgeuzija
Poremećaji oka:	često: ikterus bjeloočnica
Srčani poremećaji:	manje često: <i>torsades de pointes</i> ^a rijetko: produljenje QTc intervala ^a , edem, palpitacije
Krvožilni poremećaji:	manje često: hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta:	manje često: dispneja
Poremećaji probavnog sustava:	često: povraćanje, proljev, bol u abdomenu, mučnina, dispepsija; manje često: pankreatitis, gastritis, distenzija abdomena, aftozni stomatitis, flatulencija, suha usta
Poremećaji jetre i žuči:	često: žutica; manje često: hepatitis, kolelitijaza ^a , kolestaza ^a ; rijetko: hepatosplenomegalija, kolecistitis ^a
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	često: osip; manje često: multiformni eritem ^{a,b} , izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka ^{a,b} , medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^{a,b} , angioedem ^a urtikarija, alopecija, pruritus; rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom ^{a,b} , vezikulobulozni osip, ekcem, vazodilatacija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:	manje često: mišićna atrofija, artralgiya, mialgija; rijetko: miopatija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:	manje često: nefrolitijaza ^a , hematurija, proteinurija, polakizurija; intersticijalni nefritis; kronična bubrežna bolest ^a rijetko: bubrežni bolovi
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:	manje često: ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:	često: umor; manje često: bol u prsištu, malaksalost, pireksija, astenija; rijetko: poremećaj hoda

^a Ove su nuspojave utvrđene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, premda, učestalost je procijenjena statističkim izračunom na temelju ukupnog broja bolesnika izloženih atazanaviru u randomiziranim kontroliranim i drugim dostupnim kliničkim ispitivanjima (n = 2321).

^b Vidjeti opis odabranih nuspojava, za dodatne informacije.

Opis odabranih nuspojava

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može nastupiti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimune bolesti (kao što je Gravesova bolest i autoimunog hepatitisa) su također bile prijavljene; međutim, vrijeme prijave pojave tih bolesti je vrlo varijabilno jer se mogu dogoditi i više mjeseci nakon početka liječenja. (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općenito poznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV-bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost osteonekroze nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Metabolički parametri

Tjelesna težina i razine lipida i glukoze u krvi mogu biti povećane tijekom antiretrovirusne terapije (vidjeti dio 4.4.).

Osip i s time povezani sindromi

Osipi su obično blage do umjereno teške makulopapularne kožne erupcije koje nastaju unutar 3 tjedna od početka terapije atazanavirom.

Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multififormni eritem, toksične kožne erupcije i medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) zabilježeni su kod primjene atazanavira (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji laboratorijskih nalaza

Najčešće zabilježeni laboratorijski nalaz u bolesnika koji primaju terapiju atazanavirom i jednim ili više NRTI-jeva bio je povišen ukupni bilirubin zabilježen pretežno kao povišeni indirektni [nekonjugirani] bilirubin (87% 1., 2., 3. ili 4. stupnja). Povišenje ukupnog bilirubina 3. ili 4. stupnja bilo je zabilježeno u 37% bolesnika (4. stupanj u 6%). Među prethodno liječenim bolesnicima koji su primali atazanavir 300 mg jedanput na dan sa 100 mg ritonavira jedanput na dan tijekom srednjeg razdoblja od 95 tjedana, 53% imalo je povišenje ukupnog bilirubina 3.-4. stupnja. Među bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni i primali su atazanavir 300 mg jedanput na dan sa 100 mg ritonavira jedanput na dan tijekom srednjeg razdoblja od 96 tjedana, 48% imalo je povišenje ukupnog bilirubina 3.-4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Drugi značajni kliničko-laboratorijski poremećaji (3. ili 4. stupnja) zabilježeni u $\geq 2\%$ bolesnika koji su primali terapijske protokole s atazanavirom i jednim ili više NRTI-jeva uključivali su: povišenu kreatin kinazu (7%), povišen omjer alanin aminotransferaze i serumske glutamin-piruvatne transaminaze (ALT/SGPT) (5%), nizak broj neutrofila (5%), povišen omjer aspartat aminotransferaze i serumske glutamat-oksalotene transaminaze (AST/SGOT) (3%) i povišenu lipazu (3%).

Dva posto bolesnika liječenih atazanavirom imalo je istovremeno ALT/AST 3.-4. stupnja i povišenje ukupnog bilirubina 3.-4. stupnja.

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju AI424-020 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do manje od 18 godina koji su primali ili oblik oralnog praška ili oblik kapsule, medijan trajanja liječenja iznosio je 115 tjedana. Sigurnosni profil u ovim je ispitivanju općenito bio usporediv s onime u odraslih. U pedijatrijskih je bolesnika bio zabilježen i asimptomatski atrioventrikularni blok prvog (23%) ili drugog stupnja (1%). Najčešće zabilježeni poremećaj laboratorijskih nalaza u pedijatrijskih bolesnika

koji su primali atazanavir bilo je povišenje ukupnog bilirubina ($\geq 2,6$ puta iznad gornje granice normale, 3.-4. stupanj), koje je nastalo u 45% bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima AI424-397 i AI424-451 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do manje od 11 godina, medijan trajanja liječenja atazanavir oralnim praškom iznosio je 80 tjedana. Nije prijavljen niti jedan smrtni slučaj. Sigurnosni profil u tim ispitivanjima općenito je bio usporediv s onime u prijašnjim pedijatrijskim ispitivanjima i ispitivanjima u odraslih. Najčešće zabilježeni poremećaj laboratorijskih nalaza u pedijatrijskih bolesnika koji su primali atazanavir oralni prašak bilo je povišenje ukupnog bilirubina ($\geq 2,6$ GGN, 3.-4. stupanj; 16%) i povišena vrijednost amilaze (3.-4. stupanj; 33%), općenito porijekla koje nije povezano s gušteračom. Povišenje vrijednosti ALT-a je češće prijavljeno u ovim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih.

Druge posebne populacije

Bolesnici istovremeno zaraženi virusom hepatitisa B ili C

Od 1151 bolesnika koji su primali atazanavir 400 mg jedanput na dan, 177 bolesnika istovremeno je imalo kroničnu infekciju virusom hepatitisa B ili C, dok je od 655 bolesnika koji su primali atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonavinom 100 mg jedanput na dan, 97 bolesnika istovremeno imalo kroničnu infekciju virusom B ili C. Bolesnici s istovremenim infekcijama češće su imali povišene jetrene transaminaze na početku liječenja nego oni bez kroničnog virusnog hepatitisa. Nisu bile opažene razlike u učestalosti povišenja bilirubina između tih bolesnika i onih bez virusnog hepatitisa. Učestalost hepatitisa ili povišenja transaminaza koji su se u bolesnika s istovremenim infekcijama razvili tijekom liječenja atazanavir bila je slična onoj pri primjeni komparatorskih protokola (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Iskustvo s akutnim predoziranjem atazanavirom u ljudi je ograničeno. Zdravi dobrovoljci uzimali su jednokratne doze do 1200 mg bez simptomatskih neželjenih učinaka. Pri visokim dozama koje dovode do visoke izloženosti lijeku može se vidjeti žutica zbog indirektno hiperbilirubinemije (nekonjugirani bilirubin) (bez s time povezanih promjena testova jetrene funkcije) ili produljenje PR intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Liječenje predoziranja atazanavirom treba se sastojati od općih potpornih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i elektrokardiogram (EKG), te promatranja kliničkog stanja bolesnika. Uklanjanje neapsorbiranog atazanavira može se postići poticanjem povraćanja ili ispiranjem želuca, ako za to postoji indikacija. Primjena aktivnog ugljena također se može koristiti kao pomoć u uklanjanju neapsorbiranog lijeka. Ne postoji posebni antidot za predoziranje atazanavirom. Budući da se atazanavir opsežno metabolizira u jetri i vezan je za proteine plazme u visokom postotku, dijaliza najvjerojatnije neće biti korisna za uklanjanje ovog lijeka u nekoj znatnijoj mjeri.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiviroci za sistemsku primjenu, inhibitori proteaze, ATK oznaka: J05AE08

Mehanizam djelovanja

Atazanavir je azapeptidni inhibitor proteaze virusa HIV-1. Taj spoj selektivno inhibira za virus specifičnu obradu virusnih proteina Gag-Pol u stanicama zaraženima virusom HIV-1 te tako sprječava stvaranje zrelih viriona i infekciju drugih stanica.

Antivirusno djelovanje *in vitro*

Atazanavir u staničnoj kulturi ima anti-HIV-1 (uključujući sve ispitane skupine) i anti-HIV-2 djelovanje.

Rezistencija

Antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

U kliničkim ispitivanjima antiretrovirusnog liječenja nepojačanim atazanavirom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, supstitucija I50L, ponekad u kombinaciji s promjenom na A71V, tipična je za rezistenciju na atazanavir. Razine rezistencije na atazanavir bile su od 3,5 do 29 puta veće, bez dokaza fenotipske križne rezistencije na druge inhibitore proteaze. U kliničkim ispitivanjima antiretrovirusnog liječenja pomoću pojačanog atazanavira u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, supstitucija I50L nije se pojavila niti u jednog bolesnika koji na početku nije imao supstituciju za rezistenciju na inhibitore proteaze. Supstitucija N88S rijetko je primijećena u bolesnika u kojih atazanavir (s ritonavirovom ili bez njega) nije imao virološki učinak. Iako N88S može pridonijeti smanjenoj osjetljivosti na atazanavir kad se pojavi s drugim supstitucijama za proteazu, u kliničkim ispitivanjima supstitucija N88S sama po sebi ne dovodi uvijek do fenotipske rezistencije na atazanavir ili ne utječe dosljedno na kliničku djelotvornost.

Tablica 3. De novo supstitucije u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i u kojih je podbacila terapija atazanavirom + ritonavirovom (Ispitivanje 138, 96 tjedana)

Učestalost	<i>de novo</i> supstitucija za rezistenciju na inhibitor proteaze (n=26) ^a
>20%	nijedna
10-20%	nijedna

^a Broj bolesnika s uparenim genotipovima klasificiranih kao virološki neuspjeh (HIV RNK ≥ 400 kopija/ml).

Supstitucija M184I/V bila je prisutna u 5 od 26 bolesnika u kojih liječenje atazanavirom s ritonavirovom nije bilo virološki uspješno i 7 od 26 bolesnika u kojih liječenje lopinavirom/ritonavirovom nije bilo virološki uspješno.

Antiretrovirusno liječenje prethodno liječenih bolesnika

U antiretrovirusnom liječenju prethodno liječenih bolesnika u Ispitivanjima 009, 043 i 045, u 100 izolata iz bolesnika u kojih je terapija atazanavirom, atazanavirom s ritonavirovom ili atazanavirom sa sakviniavirom bila virološki neuspješna utvrđeno je da se razvila rezistencija na atazanavir. Od 60 izolata iz bolesnika liječenih atazanavirom ili atazanavirom s ritonavirovom, 18 (30%) je imalo fenotip I50L, prethodno opisan u bolesnika koji prije nisu bili liječeni.

Tablica 4. De novo supstitucije u prethodno liječenih bolesnika u kojih terapija atazanavirom s ritonavirovom nije bila uspješna (Ispitivanje 045, 48 tjedana)

Učestalost	<i>de novo</i> supstitucije za rezistenciju na inhibitor proteaze (n=35) ^{a,b}
>20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

^a Broj bolesnika s uparenim genotipovima klasificiranih kao virološki neuspjeh (HIV RNK ≥ 400 kopija/ml).

^b Deset bolesnika imalo je na početku fenotipsku rezistenciju na atazanavir s ritonavirovom (promjena ekspresije [FC] >5,2 puta). FC osjetljivosti u staničnoj kulturi u odnosu na referentni divlji tip ispitala se pomoću PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Niti jedna od *de novo* supstitucija (vidjeti tablicu 4) nije specifična za atazanavir i može odražavati ponovnu pojavu stare rezistencije na atazanavir s ritonaviro u prethodno liječene populacije u Ispitivanju 045.

Rezistencija u bolesnika prethodno liječenih antiretrovirusnom terapijom uglavnom nastaje nakupljanjem glavne i sporednih supstitucija za rezistenciju, prethodno opisanih kao supstitucije koje sudjeluju u rezistenciji na inhibitor proteaze.

Klinički rezultati

U odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima

Ispitivanje 138 međunarodno je, randomizirano, multicentrično, prospektivno ispitivanje otvorenog tipa u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni u kojem se atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg jedanput na dan) uspoređivao s lopinavirom/ritonaviro (400 mg/100 mg dvaput na dan), gdje su obje te kombinacije bile davane zajedno s fiksnom dozom tenofoviridizoproksilfumarata/emtricitabina (300 mg/200 mg tablete, jedanput na dan). U skupini koja je primala atazanavir/ritonavir utvrđena je antivirusna djelotvornost slična (neinferiorna) onoj u skupini koja je primala lopinavir/ritonavir, što je procijenjeno na temelju udjela bolesnika s HIV RNK < 50 kopija/ml u 48. tjednu (tablica 5).

Analize podataka prikupljenih tijekom 96 tjedana liječenja pokazala je trajnost antivirusnog djelovanja (tablica 5).

Tablica 5: Ishodi djelotvornosti u Ispitivanju 138^a

Parametar	Atazanavir /ritonavir ^b (300 mg/100 mg jedanput na dan) n=440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg dvaput na dan) n=443	
	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan	96. tjedan
HIV RNK <50 kopija/ml, %				
Svi bolesnici ^d	78	74	76	68
Približna razlika [95% CI] ^d	48. tjedan: 1,7% [-3,8%, 7,1%] 96. tjedan: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analiza prema protokolu ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Procjena razlike ^e [95% CI]	48. tjedan: -3% [-7,6%, 1,5%] 96. tjedan: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV RNK <50 kopija/ml, % prema početnim značajkama^d				
HIV RNK <100 000 kopija/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kopija /ml	74 (n=223 ^g)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Broj CD4 stanica <50 stanica/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 do <100 stanica /mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 do <200 stanica /mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 stanica /mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
HIV RNK prosječna promjena od početne vrijednosti, log₁₀ kopija/ml				
Svi bolesnici	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³				
Svi bolesnici	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³ prema početnim značajkama				
HIV RNK <100 000 kopija/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kopija/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a Prosječni broj CD4 stanica na početku iznosio je 214 stanica/mm³ (raspon od 2 do 810 stanica/mm³) i prosječna početna vrijednost HIV-1 RNK u plazmi bila je 4,94 log₁₀ kopija/ml (raspon od 2,6 do 5,8 log₁₀ kopija/ml)

^b Atazanavir/RTV s tenofoviridizoproksilfumaratom/emtricitabinom (fiksna doza 300 mg/200 mg, u tableti, jedanput na dan).

^c Lopinavir/RTV s tenofoviridizoproksilfumaratom/emtricitabinom (fiksna doza 300 mg/200 mg, u tableti, jedanput na dan).

^d Analiza prema planiranom liječenju, s time da su se vrijednosti koje su nedostajale smatrale neuspjehom.

^e Analiza prema protokolu: isključujući one koji nisu dovršili ispitivanje i bolesnike s velikim odstupanjima od protokola.

^f Broj bolesnika koji su se mogli procijeniti.

Podaci o ukidanju ritonavira iz režima pojačanog atazanavirom (vidjeti dio 4.4) Ispitivanje 136 (INDUMA)

U otvorenom, randomiziranom, usporednom ispitivanju provedenom nakon 26 do 30 tjednog uvodnog liječenja atazanavirom u dozi od 300 mg + ritonavirovom u dozi od 100 mg jedanput na dan i dvama NRTI-ma u ispitanika s HIV infekcijom i potpuno suprimiranom replikacijom HIV-a, kombinacija nepojačanog atazanavira u dozi od 400 mg jedanput na dan i dvaju NRTI-ja tijekom 48-tjedne faze održavanja (n=87) postigla je sličnu antivirusnu djelotvornost kao i atazanavir + ritonavir i dva NRTI-ja (n=85), što je utvrđeno na temelju udjela ispitanika s HIV RNK < 50 kopija/ml: 78% ispitanika liječenih nepojačanim atazanavirom i dvama NRTI-ma u usporedbi sa 75% ispitanika liječenih atazanavirom s ritonavirovom i dvama NRTI-ma.

U jedanaest ispitanika (13%) u skupini liječenoj nepojačanim atazanavirom i 6 (7%) ispitanika u skupini koja je primala atazanavir + ritonavir virusno je opterećenje ponovno postalo mjerljivo. Četiri ispitanika liječena nepojačanim atazanavirom i 2 u skupini koja je primala atazanavir + ritonavir imala su HIV RNK > 500 kopija/ml tijekom faze održavanja. Ni u jednoga ispitanika u tim dvjema skupinama nije zabilježen razvoj rezistencije na inhibitore proteaze. Supstitucija M184V u reverznoj transkriptazi, koja uzrokuje rezistenciju na lamivudin i emtricitabin, otkrivena je u 2 ispitanika liječena nepojačanim atazanavirom i 1 ispitanika koji je primao atazanavir + ritonavir.

Zabilježen je manji broj prekida liječenja u skupini liječenoj nepojačanim atazanavirom (1 naspram 4 ispitanika u skupini koja je primala atazanavir + ritonavir). U skupini liječenoj nepojačanim atazanavirom zabilježeno je manje slučajeva hiperbilirubinemije i žutice nego u skupini koja je primala atazanavir + ritonavir (18 naspram 28 ispitanika).

U odraslih bolesnika koji su prethodno bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima

Ispitivanje 045 randomizirano je, multicentrično ispitivanje u kojem su atazanavir/ritonavir (300/100 mg jedanput na dan) i atazanavir/sakvinavir (400/1200 mg jedanput na dan) uspoređivani s lopinavirom + ritonavirovom (400/100 mg, fiksna kombinacija doza, dvaput na dan), a svaka se od tih terapija primjenjivala u kombinaciji s tenofoviridizoproksilfumaratom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8) i jednim NRTI-jem u bolesnika u kojih je dva ili više prethodnih protokola s najmanje jednim inhibitorom proteaze, NRTI-jem i NNRTI-jem bilo virološki neuspješno. Prosječno trajanje prethodne izloženosti randomiziranih bolesnika antiretrovirusnim lijekovima iznosilo je 138 tjedana za inhibitore proteaze, 281 tjedana za NRTI-jeve i 85 tjedana za NNRTI-jeve. Na početku je 34% bolesnika primalo inhibitor proteaze, a 60% je primalo neki NNRTI. Petnaest od 120 (13%) bolesnika u terapijskoj skupini koja je primala atazanavir + ritonavir i 17 od 123 (14%) bolesnika u skupini koja je primala lopinavir + ritonavir imalo je četiri ili više supstitucija za rezistenciju na inhibitore proteaze: L10, M46, I54, V82, I84 i L90. Trideset dva posto bolesnika u ovom ispitivanju imalo je virusni soj s manje od dvije supstitucije za rezistenciju na NRTI.

Primarni ishod bila je vremenski uprosječena razlika između početne vrijednosti HIV RNK i vrijednosti u 48. tjednu (tablica 6).

Tablica 6: Ishodi djelotvornosti u 48. tjednu^a i 96. tjednu (Ispitivanje 045)

Parametar	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg jedanput na dan) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg dvaput na dan) n=123		Vremenski uprosječena razlika ATV/RTV- LPV/RTV [97,5% CI ^d]	
	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan	96. tjedan
HIV RNK prosječna promjena u odnosu na početnu vrijednost, log₁₀ kopija/ml						
Svi bolesnici	-1,93 (n=90 ^e)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]

HIV RNK <50 kopija/ml, %^f (bolesnici s odgovorom/bolesnici koji su se mogli procijeniti)						
Svi bolesnici	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NP	NP
HIV RNK <50 kopija/ml prema odabranim supstytucijama za rezistenciju na inhibitor proteaze na početku ispitivanja,^{f, g} % bolesnici s odgovorom/bolesnici koji su se mogli procijeniti)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NP	NP
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NP	NP
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NP	NP
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³						
Svi bolesnici	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NP	NP

^a Prosječni početni broj CD4 stanica iznosio je 337 stanica/mm³ (raspon: 14 do 1543 stanica/mm³) i prosječna početna razina HIV-1 RNK u plazmi bila je 4,4 log₁₀ kopija/ml (raspon: 2,6 do 5,88 log₁₀ kopija/ml).

^b ATV/RTV s tenofoviridizoproksilfumaratom/emtricitabinom (fiksna doza 300 mg/200 mg, u tabletama, jedanput na dan).

^c LPV/RTV s tenofoviridizoproksilfumaratom/emtricitabinom (fiksna doza 300 mg/200 mg, u tabletama, jedanput na dan).

^d Interval pouzdanosti.

^e Broj bolesnika koje se moglo procijeniti.

^f Analiza prema planiranom liječenju, a vrijednosti koje su nedostajale smatrale su se neuspjehom. Bolesnici s odgovorom na LPV/RTV koji su završili liječenje prije 96. tjedna isključeni su iz analize podataka 96. tjedna. Udio bolesnika s HIV RNK < 400 kopija/ml bio je 53% odnosno 43% za ATV/RTV i 54% odnosno 46% za LPV/RTV u 48. odnosno 96. tjednu.

^g Odabrane supstytucije uključuju svaku promjenu na položajima: L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 i L90 (0-2, 3, 4 ili više) na početku.

NP = nije primjenjivo.

Nakon 48 tjedana liječenja, prosječna promjena razine HIV RNK u odnosu na početnu vrijednost uz atazanavir s ritonavirovom bila je slična (neinferiorna) onoj uz lopinavir s ritonavirovom. Metodom analize u kojoj se koristi prijenos posljednjih zabilježenih rezultata (vremenski uprosječena razlika od 0,11, 97,5% interval pouzdanosti [-0,15, 0,36]) dobiveni su dosljedni rezultati. Analizom prema liječenju, isključujući vrijednosti koje su nedostajale, udio bolesnika s HIV RNK < 400 kopija/ml (< 50 kopija/ml) u skupini koja je primala atazanavir s ritonavirovom iznosio je 55% (40%), a u skupini koja je primala lopinavir s ritonavirovom 56% (46%).

Nakon 96 tjedana liječenja, prosječna promjena razine HIV RNK u odnosu na početnu vrijednost uz atazanavir s ritonavirovom i lopinavir s ritonavirovom zadovoljila je kriterij neinferiornosti na temelju opaženih slučajeva. Metodom analize u kojoj se koristi prijenos posljednjih zabilježenih rezultata dobiveni su dosljedni rezultati. Analizom prema liječenju, isključujući vrijednosti koje su nedostajale, udio bolesnika s HIV RNK <400 kopija/ml (<50 kopija/ml) u skupini koja je primala atazanavir s ritonavirovom iznosio je 84% (72%), a u skupini koja je primala lopinavir s ritonavirovom 82% (72%). Važno je primijetiti da je u vrijeme analize podataka iz 96. tjedna u ispitivanju ostalo ukupno 48% bolesnika.

Pokazalo se da je atazanavir sa sakvinaivrom inferioran kombinaciji lopinavira s ritonavirovom.

Pedijatrijska populacija

Procjena farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti atazanavira temelji se na podacima iz multicentričnog kliničkog ispitivanja otvorenog tipa AI424-020 koje je provedeno u bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 21 godine. U ovom su ispitivanju ukupno 182 pedijatrijska bolesnika (81 koji prethodno nisu bili liječeni i 101 prethodno liječeni antiretrovirusnim lijekovima) primala atazanavir (kapsule ili u prašku) jedanput na dan, s ritonavirovom ili bez njega, u kombinaciji s dva NRTI-ja.

Klinički podaci iz ovog ispitivanja nisu prikladni da bi se podržala primjena atazanavira (s ritonavirovom ili bez njega) u djece mlađe od 6 godina.

Podaci o djelotvornosti opaženoj u 41 pedijatrijskog bolesnika u dobi od 6 godina do manje od 18 godina koji su primali atazanavir kapsule s ritonavirovom prikazani su u tablici 7. U pedijatrijskih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, prosječni početni broj CD4 stanica bio je 344 stanice/mm³ (raspon: 2 do 800 stanica/mm³), a prosječna početna vrijednost HIV 1 RNK u plazmi bila je 4,67 log₁₀ kopija/ml (raspon: 3,70 do 5,00 log₁₀ stanica/ml). U prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika, prosječni početni broj CD4 stanica iznosio je 522 stanica/mm³ (raspon: 100 do 1157 stanica/mm³), a prosječna početna vrijednost HIV 1 RNK u plazmi iznosila je 4,09 log₁₀ kopija/ml (raspon: 3,28 do 5,00 log₁₀ kopija/ml).

Tablica 7: Ishodi djelotvornosti (pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 godina do manje od 18 godina) u 48. tjednu (Ispitivanje AI424-020)

Parametar	Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni kapsulama atazanavira i ritonavirovom (300 mg/100 mg jedanput na dan) n=16	Bolesnici koji su prethodno bili liječeni kapsulama atazanavira i ritonavirovom (300 mg/100 mg jedanput na dan) n=25
HIV RNK <50 kopija/ml, %^a		
Svi bolesnici	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNK <400 kopija/ml, %^a		
Svi bolesnici	88 (14/16)	32 (8/25)
Prosječna promjena CD4 od početne vrijednosti, stanica/mm³		
Svi bolesnici	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
HIV RNK <50 kopija/ml prema početnim odabranim supstitucijama za rezistenciju na inhibitor proteaze,^c % (bolesnici s odgovorom/bolesnici koje se moglo procijeniti^d)		
0-2	NP	27 (4/15)
3	NP	-
≥ 4	NP	0 (0/3)

^a Analiza prema planiranom liječenju, s time da su se vrijednosti koje su nedostajale smatrale neuspjehom.

^b Broj bolesnika koji se mogao procijeniti.

^c Glavna supstitucija za rezistenciju na inhibitore proteaze L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; sporedna supstitucija za rezistenciju na inhibitore proteaze: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Uključuje bolesnike s početnim podacima o rezistenciji.

NP = nije primjenjivo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika atazanavira ispitana je u zdravih dobrovoljaca i bolesnika zaraženih HIV-om; između te dvije skupine opažene su značajne razlike. Farmakokinetika atazanavira pokazuje nelinearni oblik.

Apsorpcija

U bolesnika zaraženih HIV-om (n=33, kombinirana ispitivanja), višestruka primjena atazanavira 300 mg jedanput na dan s ritonavirovom 100 mg jedanput na dan s hranom dovela je do geometrijske sredine (CV%) C_{max} atazanavira od 4466 (42%) ng/ml, uz vrijeme do postizanja C_{max} od približno 2,5 sati. Geometrijska sredina (CV%) C_{min} atazanavira iznosila je 654 (76%) ng/ml, a AUC atazanavira 44185 (51%) ng•h/ml.

U bolesnika zaraženih HIV-om (n=13), višestruka primjena atazanavira u dozi od 400 mg (bez ritonavira) jedanput na dan s hranom dovela je do geometrijske srednje vrijednosti (CV%) C_{max} atazanavira od 2298 (71) ng/ml, uz vrijeme do postizanja C_{max} od približno 2,0 sati. Geometrijska srednja vrijednost (CV%) C_{min} atazanavira iznosila je 120 (109) ng/ml, a AUC atazanavira 14874 (91) ng•h/ml.

Utjecaj hrane

Istovremena primjena atazanavira i ritonavira s hranom optimizira bioraspoloživost atazanavira. Istovremena primjena jednokratne doze atazanavira od 300 mg i doze ritonavira od 100 mg uz lagani obrok rezultirala je povećanjem AUC-a za 33% i povećanjem C_{max} i 24-satne koncentracije atazanavira za 40% u odnosu na primjenu natašte. Istovremena primjena s obrokom bogatim mastima nije utjecala na AUC atazanavira u odnosu na stanje natašte i C_{max} je bio unutar 11% vrijednosti natašte. Dvadesetčetverosatna koncentracija nakon obroka bogatog mastima bila je povišena za približno 33% zbog odgođene apsorpcije; medijan T_{max} povisio se s 2,0 na 5,0 sati. Primjena atazanavira s ritonavirrom uz lagani obrok ili obrok bogat mastima smanjila je koeficijent varijacije AUC i C_{max} za približno 25% u usporedbi s onima natašte. Da bi se pojačala bioraspoloživost i minimalizirala varijabilnost, atazanavir je potrebno uzimati s hranom.

Distribucija

Približno je 86% atazanavira bilo vezano za proteine u ljudskom serumu u rasponu koncentracija od 100 do 10 000 ng/ml. Atazanavir se veže i za alfa-1-kiseli glikoprotein (AAG) i albumin u sličnoj mjeri (89% odnosno 86%, pri 1000 ng/ml). U ispitivanju višestrukih doza u bolesnika zaraženih HIV-om koji su primali doze od 400 mg atazanavira jedanput na dan uz lagani obrok tijekom 12 tjedana, atazanavir je otkriven u cerebrospinalnom likvoru i sjemenu.

Metabolizam

Ispitivanja u ljudi i ispitivanja *in vitro* na mikrosomima ljudske jetre pokazala su da se atazanavir prvenstveno metabolizira putem izoenzima CYP3A4 do oksigeniranih metabolita. Metaboliti se potom izlučuju u žuč u obliku slobodnih ili glukuroniziranih metabolita. Dodatni manji metabolički putovi sastoje se od N-dezalkilacije i hidrolize. Opisana su dva manja metabolita atazanavira u plazmi. Nijedan metabolit nije pokazao antivirusno djelovanje *in vitro*.

Eliminacija

Nakon jednokratne doze od 400-mg ^{14}C -atazanavira, 79% ukupne radioaktivnosti otkriveno je u stolici, a 13% u mokraći. Neizmijenjeni lijek činio je približno 20% primijenjene doze u stolici, a 7% u mokraći. Prosječno se 7% lijeka izlučilo mokraćom u neizmijenjenom obliku nakon 2 tjedna primjene doze od 800 mg jedanput na dan. U odraslih bolesnika zaraženih HIV-om (n=33, kombinirana ispitivanja), prosječni poluvijek unutar intervala doziranja atazanavira iznosio je 12 sati u stanju dinamičke ravnoteže nakon doze od 300 mg na dan zajedno s ritonavirrom u dozi od 100 mg jedanput na dan, uz lagani obrok.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U zdravih je ispitanika eliminacija neizmijenjenog atazanavira putem bubrega iznosila približno 7% primijenjene doze. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za atazanavir s ritonavirrom u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Atazanavir (bez ritonavira) ispitan je u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (n=20), uključujući one na hemodijalizi, pomoću višestrukih doza od 400 mg jedanput na dan. Iako je ovo ispitivanje imalo neka ograničenja (tj., nisu ispitane koncentracije nevezanog lijeka), rezultati ukazuju na to da su farmakokinetički parametri atazanavira bili smanjeni za 30% do 50% u bolesnika na hemodijalizi u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Mehanizam ovog smanjenja nije poznat. (Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)

Oštećenje funkcije jetre

Atazanavir se metabolizira i eliminira prvenstveno putem jetre. Atazanavir (bez ritonavira) ispitivao se u odraslih ispitanika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (14 ispitanika s Child-Pugh stadijem B i 2 ispitanika s Child-Pugh stadijem C) nakon primjene jednokratne doze od 400 mg. Srednja vrijednost $AUC_{(0-\infty)}$ bila je 42% veća u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nego u zdravih ispitanika. Srednja vrijednost poluvijeka atazanavira u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre iznosila je 12,1 sat, dok je u zdravih ispitanika iznosila 6,4 sata. Učinci oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku atazanavira nakon doze od 300 mg s ritonavirovom nisu ispitani. U bolesnika s umjereno do teško oštećenom funkcijom jetre očekuju se povišene koncentracije atazanavira primijenjenog s ritonavirovom ili bez njega (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Dob/Spol

Ispitivanje farmakokinetike atazanavira provedeno je u 59 zdravih muškaraca i žena (29 mladih, 30 starijih). Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih razlika na temelju dobi ili spola.

Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike uzoraka iz kliničkih ispitivanja faze II pokazala je da rasa ne utječe na farmakokinetiku atazanavira.

Trudnoća

Farmakokinetički podaci prikupljeni u trudnica zaraženih HIV-om koje su uzimale atazanavir kapsule s ritonavirovom prikazani su u tablici 8.

Tablica 8: Farmakokinetika atazanavira s ritonavirovom u stanju dinamičke ravnoteže u trudnica zaraženih HIV-om u sitom stanju

Farmakokinetički parametar	atazanavir 300 mg s ritonavirovom 100 mg		
	2. tromjesečje (n=9)	3. tromjesečje (n=20)	Nakon porođaja ^a (n=36)
C_{max} ng/mL Geometrijska sredina (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/mL Geometrijska sredina (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C_{min} ng/mL ^b Geometrijska sredina (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Utvrđeno je da su vršne koncentracije i AUC atazanavira približno 26-40% više tijekom postpartalnog razdoblja (4-12 tjedana) od onih prethodno opaženih u bolesnica zaraženih HIV-om koje nisu bile trudne. Najniže koncentracije atazanavira u plazmi bile su približno dvostruko više tijekom postpartalnog razdoblja u usporedbi s onima prethodno opaženima u bolesnica zaraženih HIV-om koje nisu bile trudne.

^b C_{min} je koncentracija 24 sata nakon doze.

Pedijatrijska populacija

Vidi se trend prema većem klirensu u mlađe djece, kad se normalizira prema tjelesnoj težini. Kao posljedica, opaženi su veći omjeri vršnih i najnižih vrijednosti, no očekuje se da kod preporučenih doza geometrijska srednja vrijednost izloženosti atazanaviru (C_{min} , C_{max} i AUC) u pedijatrijskih bolesnika bude slična onoj primjećenoj u odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenih u miševa, štakora i pasa, nalazi povezani s atazanavirovom općenito su bili ograničeni na jetru i uključivali su općenito minimalna do blaga povišenja serumskog bilirubina i jetrenih enzima, hepatocelularnu vakuolizaciju i hipertrofiju te, samo u ženki miša, nekrozu pojedinačnih jetrenih stanica. Sistemska izloženost miševa (mužjaka), štakora i pasa atazanaviru primijenjenom u dozama koje su povezane s jetrenim promjenama bila je barem

jednaka onoj opaženoj u ljudi koji su dobivali 400 mg jedanput na dan. U ženki miša, izloženost atazanaviru u dozi koja je izazvala nekrozu pojedinačnih stanica bila je 12 puta veća od izloženosti u ljudi koji su dobivali 400 mg jedanput na dan. Kolesterol i glukoza u serumu bili su minimalno do blago povišeni u štakora, ali ne u miševa ili pasa.

Tijekom ispitivanja *in vitro*, klonirani kalijev kanal iz ljudskog srca (hERG) bio je inhibiran za 15% kod koncentracije (30 μ M) atazanavira koja je odgovarala 30 puta većoj koncentraciji slobodnog lijeka pri C_{max} u ljudi. Slične koncentracije atazanavira povećale su trajanje akcijskog potencijala za 13% (APD₉₀) u ispitivanju na Purkinjeovim vlaknima kunića. Elektrokardiografske promjene (sinusna bradikardija, produljenje PR intervala, produljenje QT intervala i produljenje QRS kompleksa) bile su opažene samo u početnom dvotjednom ispitivanju oralne toksičnosti provedenom u pasa. Sljedeća ispitivanja oralne toksičnosti u pasa u trajanju od 9 mjeseci nisu pokazala elektrokardiografske promjene povezane s lijekom. Klinička važnost ovih nekliničkih podataka nije poznata. Mogući učinci ovog lijeka na srce u ljudi ne mogu se isključiti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U slučajevima predoziranja treba uzeti u obzir mogućnost produljenja PR intervala (vidjeti dio 4.9).

U ispitivanju učinaka na plodnost i rani embrionalni razvoj, atazanavir je promijenio ciklus estrusa bez učinaka na parenje ili plodnost. Nisu opaženi teratogeni učinci u štakora ili kunića pri maternalno toksičnim dozama. U skotnih ženki kunića opažene su velike lezije na želucu i crijevima u mrtvih ženki kunića ili ženki kunića na umoru pri maternalnim dozama koje su bile 2 ili 4 puta veće od najviše doze primijenjene u zaključnom ispitivanju embrionalnog razvoja. Procjena prednatalnog i postnatalnog razvoja u štakora pokazala je da je atazanavir izazvao prolazno smanjenje tjelesne težine u potomstva pri maternalno toksičnim dozama. Sistemska izloženost atazanaviru u dozama koje su rezultirale maternalnom toksičnošću bila je barem jednaka ili nešto veća od one opažene u ljudi koji su dobivali 400 mg jedanput na dan.

Atazanavir je pokazao negativan rezultat na Amesovom testu reverznih mutacija, ali nije izazvao kromosomske aberacije *in vitro* u prisutnosti ili odsutnosti metaboličke aktivacije. U ispitivanjima *in vivo* u štakora, atazanavir nije izazvao nastanak mikronukleusa u koštanoj srži, oštećenje DNK u duodenumu (kometni test) ili neplanirani popravak DNK u jetri pri koncentracijama u plazmi i tkivu većima od onih koje su bile klastogene *in vitro*.

U dugotrajnim ispitivanjima kancerogenosti atazanavira u miševa i štakora opažena je povećana učestalost benignih adenoma jetre, ali samo u ženki miša. Povećana učestalost benignih adenoma jetre u ženki miša vjerojatno je bila posljedica citotoksičnih promjena u jetri koje su se očitovale nekrozom pojedinačnih stanica i smatra se da nema važnost za ljude pri namjeravanoj terapijskoj izloženosti. Nisu se pronašli znakovi tumorogenog djelovanja u mužjaka miša ili u štakora.

Atazanavir je povećao neprozirnost goveđih rožnica u jednom *in vitro* ispitivanju nadraženosti oka, što ukazuje ne to da može biti iritans za oči u slučaju izravnog kontakta s okom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Laktoza hidrat
Krospovidon
Magnezijev stearat

Kapica kapsule od 150 mg

Crveni željezov oksid (E172)
Titanijev dioksid (E171)
Boja *Patent blue V* (E131)

Želatina

Tijelo kapsule od 150 mg

Titanijev dioksid (E171)
Boja *Patent blue V* (E131)
Želatina

Kapica kapsule od 200 mg

Titanijev dioksid (E171)
Indigo karmin (E132)
Želatina

Tijelo kapsule od 200 mg

Žuti željezov oksid (E172)
Titanijev dioksid (E171)
Boja *Patent blue V* (E131)
Želatina

Kapica kapsule od 300 mg

Žuti željezov oksid (E172)
Crveni željezov oksid (E172)
Titanijev dioksid (E171)
Želatina

Tijelo kapsule od 300 mg

Crveni željezov oksid (E172)
Titanijev dioksid (E171)
Boja *Patent blue V* (E131)
Želatina

Tinta za označavanje

Šelak
Propilenglikol
Otopina amonijaka, koncentrirana
Crni željezov oksid (E172)
Kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Za boce: Iskoristiti u roku od 90 dana od otvaranja

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

150 mg

OPA/aluminij/PVC – aluminijski blisteri koji sadrže 60, 60 x 1 (jedinična doza) kapsula.

PVC/PVDC/aluminijski blisteri koji sadrže 60, 60 x 1 (jedinična doza) kapsula.

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim čepom od polipropilena koja sadrži 60 kapsula.

200 mg

OPA/aluminij/PVC – aluminijski blisteri koji sadrže 60, 60 x 1 (jedinična doza) kapsula.

PVC/PVDC/aluminijski blisteri koji sadrže 30, 60, 60 x 1 (jedinična doza) kapsula.

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim čepom od polipropilena koja sadrži 60 kapsula.

300 mg

OPA/aluminij/PVC – aluminijski blisteri koji sadrže 30, 30 x 1 (jedinična doza) kapsula.

PVC/PVDC/aluminijski blisteri koji sadrže 30, 30 x 1 (jedinična doza) kapsula.

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s navojnim čepom od polipropilena koja sadrži 30, 90 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1091/001
EU/1/16/1091/002
EU/1/16/1091/003
EU/1/16/1091/004
EU/1/16/1091/005
EU/1/16/1091/006
EU/1/16/1091/007
EU/1/16/1091/008
EU/1/16/1091/009
EU/1/16/1091/010
EU/1/16/1091/011
EU/1/16/1091/012
EU/1/16/1091/013
EU/1/16/1091/014
EU/1/16/1091/015
EU/1/16/1091/016

EU/1/16/1091/017

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22 kolovoz 2016

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Mađarska

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irska

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten
Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BLISTERA ZA TVRDE KAPSULE OD 150 MG

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Mylan 150 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula.
60 x 1 tvrda kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Kapsule treba progutati cijele. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1091/001
EU/1/16/1091/002
EU/1/16/1091/011
EU/1/16/1091/012

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Atazanavir Mylan 150 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI ZA TVRDE KAPSULE OD 150 MG

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Mylan 150 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BOCE ZA TVRDE KAPSULE OD 150 MG

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Mylan 150 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Kapsule treba progutati cijele. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon otvaranja: iskoristiti u roku od 90 dana
Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1091/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Atazanavir Mylan 150 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI ZA TVRDE KAPSULE OD 150 MG

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Mylan 150 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon otvaranja: iskoristiti u roku od 90 dana

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1091/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BLISTERA ZA TVRDE KAPSULE OD 200 MG

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Mylan 200 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 200 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 hard capsules
60 tvrdih kapsula.
60 x 1 tvrda kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Kapsule treba progutati cijele. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1091/004
EU/1/16/1091/005
EU/1/16/1091/013
EU/1/16/1091/014
EU/1/16/1091/015

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Atazanavir Mylan 200 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR– 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR– PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI ZA TVRDE KAPSULE OD 200 MG

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Mylan 200 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BOCE ZA TVRDE KAPSULE OD 200 MG

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Mylan 200 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Kapsule treba progutati cijele. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon otvaranja: iskoristiti u roku od 90 dana
Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1091/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Atazanavir Mylan 200 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR– 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR– PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI ZA TVRDE KAPSULE OD 200 MG

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Mylan 200 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon otvaranja: iskoristiti u roku od 90 dana

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1091/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR– 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR– PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BLISTERA ZA TVRDE KAPSULE OD 300 MG

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Mylan 300 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 300 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula.
30 x 1 tvrda kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Kapsule treba progutati cijele. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1091/007
EU/1/16/1091/008
EU/1/16/1091/016
EU/1/16/1091/017

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Atazanavir Mylan 300 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR– 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR– PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI ZA TVRDE KAPSULE OD 300 MG

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Mylan 300 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BOCE ZA TVRDE KAPSULE OD 300 MG

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Mylan 300 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 300 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula.
90 tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Kapsule treba progutati cijele. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon otvaranja: iskoristiti u roku od 90 dana
Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1091/009
EU/1/16/1091/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Atazanavir Mylan 300 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR– 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR– PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI ZA TVRDE KAPSULE OD 300 MG

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Mylan 300 mg tvrde kapsule
atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 300 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula.
90 tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon otvaranja: iskoristiti u roku od 90 dana

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1091/009
EU/1/16/1091/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR– 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR– PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Atazanavir Mylan 150 mg tvrde kapsule Atazanavir Mylan 200 mg tvrde kapsule Atazanavir Mylan 300 mg tvrde kapsule

atazanavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Atazanavir Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Atazanavir Mylan
3. Kako uzimati Atazanavir Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Atazanavir Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Atazanavir Mylan i za što se koristi

Atazanavir Mylan je antivirusni (ili antiretrovirusni) lijek. Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori proteaze. Ti lijekovi kontroliraju infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) tako što zaustavljaju rad proteina potrebnog HIV-u za umnažanje. Djeluju tako što smanjuju količinu HIV-a u Vašem tijelu, što jača Vaš imunološki sustav. Tako Atazanavir Mylan smanjuje rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

Atazanavir Mylan kapsule mogu uzimati odrasli i djeca u dobi od 6 ili više godina. Liječnik Vam je propisao Atazanavir Mylan zato što ste zaraženi HIV-om koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA). Obično se uzima u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će razgovarati s Vama koja je kombinacija lijekova s lijekom Atazanavir Mylan za Vas najbolja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Atazanavir Mylan

Nemojte uzimati Atazanavir Mylan

- **ako ste alergični** na atazanavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- **ako imate umjerene do teške tegobe s jetrom.** Liječnik će procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odluči možete li uzimati Atazanavir Mylan
- **ako uzimate neki od ovih lijekova:** vidjeti također *Drugi lijekovi i Atazanavir Mylan*
 - rifampicin, antibiotik za liječenje tuberkuloze
 - astemizol ili terfenadin (obično se primjenjuju za liječenje simptoma alergije i mogu se nabaviti bez recepta); cisaprid (primjenjuje se za liječenje želučanog refluksa, tj. žgaravice); pimoqid (primjenjuje se za liječenje shizofrenije); kinidin ili bepridil (primjenjuju se za liječenje poremećaja srčanog ritma); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (primjenjuju se za liječenje glavobolje); i alfuzosin (primjenjuje se za liječenje povećanja prostate)

- kvetiapin (primjenjuje se za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja)
- lurasidon (primjenjuje se za liječenje shizofrenije)
- lijekove koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni pripravak)
- triazolam i peroralni (uzima se kroz usta) midazolam (primjenjuje se za liječenje poremećaja spavanja i/ili ublažavanje tjeskobe)
- simvastatin i lovastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- lijekovi koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvira/grazoprevira (koja se koristi u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa C).

Nemojte uzimati sildenafil s lijekom Atazanavir Mylan kad se sildenafil primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije. Sildenafil se također primjenjuje za liječenje erektilne disfunkcije. Obavijestite svog liječnika ako uzimate sildenafil za liječenje erektilne disfunkcije.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Atazanavir Mylan neće izliječiti HIV-infekciju. I dalje se u Vas mogu razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom. HIV možete prenijeti čak i dok uzimate ovaj lijek, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe.

Nekim će osobama trebati posebna skrb prije ili tijekom uzimanja lijeka Atazanavir Mylan. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Atazanavir Mylan, i pobrinite se da liječnik zna:

- ako imate hepatitis B ili C
- ako se u Vas razviju znakovi ili simptomi žučnih kamenaca (bol na desnoj strani trbuha)
- ako imate hemofiliju tipa A ili B
- ako Vam je potrebna hemodijaliza

Atazanavir može utjecati na to kako dobro rade vaši bubrezi.

U bolesnika koji uzimaju atazanavir zabilježeni su bubrežni kamenci. Ako razvijete znakove ili simptome bubrežnih kamenaca (bol u slabinama, krv u mokraći, bol pri mokrenju), odmah o tome obavijestite svog liječnika.

U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom (SIDA) i oportunističkom infekcijom u anamnezi mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale od prethodnih infekcija ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanog imunološkog odgovora tijela, koji tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda prisutne bez očitih simptoma. Ako primijetite ikakve znakove infekcije, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Nakon što počnete s liječenjem Vaše HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija, mogu se pojaviti autoimune bolesti (stanje koje nastaje kad imunološki sustav napada zdrava tjelesna tkiva). Autoimune bolesti mogu se pojaviti i više mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite neki od simptoma infekcije ili neke druge simptome kao mišićnu slabost, slabost koja počinje u rukama i nogama i širi se prema trupu, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, obavijestite odmah svog liječnika i zatražite potrebno liječenje.

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju mogu razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva zbog gubitka opskrbe krvlju). Trajanje kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, povišen indeks tjelesne mase mogu, između ostalog, biti neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i otežano kretanje. Ako primijetite neke od ovih simptoma, obavijestite o tome svog liječnika.

U bolesnika koji uzimaju atazanavir može nastati hiperbilirubinemija (povišena razina bilirubina u krvi). Znakovi mogu biti blago žućkasta boja kože ili bjeloočnica. Ako primijetite neki od ovih simptoma, obavijestite o tome svog liječnika.

U bolesnika koji uzimaju atazanavir zabilježen je ozbiljni kožni osip, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ako razvijete osip, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ako primijetite promjenu u radu srca (promjene srčanog ritma), obavijestite o tome svog liječnika.

Kod djece koja uzimaju Atazanavir Mylan možda će biti potrebno pratiti rad srca. To će odlučiti liječnik Vašeg djeteta.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 5 kg. Primjena atazanavira u djece mlađe od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 5 kg nije ispitana zbog rizika od pojave ozbiljnih komplikacija.

Drugi lijekovi i Atazanavir Mylan

Ne smijete uzimati Atazanavir Mylan s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni na početku dijela 2, ispod podnaslova Nemojte uzimati Atazanavir Mylan.

Postoje i drugi lijekovi koji se ne smiju miješati s lijekom Atazanavir Mylan. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno da spomenete sljedeće:

- druge lijekove za liječenje HIV-infekcije (npr. indinavir, nevirapin i efavirenz)
- boceprevir (primjenjuje se za liječenje hepatitisa C)
- sildenafil, vardenafil ili tadalafil (uzimaju ga muškarci za liječenje impotencije (erektilna disfunkcija))
- ako uzimate oralnu kontracepciju ("pilule") s lijekom Atazanavir Mylan za sprečavanje trudnoće, pazite da je uzimate točno prema uputama liječnika i da ne propustite niti jednu dozu
- bilo koje lijekove za liječenje bolesti povezanih s kiselinom u želucu (npr., antacide, koji se moraju uzeti 1 sat prije uzimanja lijeka Atazanavir Mylan ili 2 sata nakon uzimanja lijeka Atazanavir Mylan, H₂-blokatore kao famotidin ili inhibitore protonske pumpe kao omeprazol)
- lijekove za snižavanje krvnog tlaka, usporavanje rada srca ili ispravljanje srčanog ritma (amiodaron, diltiazem, sistemski lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin i fluvastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- salmeterol (primjenjuje se za liječenje astme)
- ciklosporin, takrolimus i sirolimus (lijekovi za sniženje učinaka imunološkog sustava tijela)
- određene antibiotike (rifabutin, klaritromicin)
- ketokonazol, itrakonazol i vorikonazol (antimikotici)
- varfarin (antikoagulans, primjenjuje se za smanjenje zgrušavanja krvi)
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin (antiepileptici)
- irinotekan (primjenjuje se u liječenju raka)
- sedative (npr. midazolam primijenjen injekcijom)
- buprenorfin (primjenjuje se za liječenje ovisnosti o opijatima i boli)

Neki lijekovi mogu ući u interakciju s ritonaviro, koji se uzima zajedno s lijekom Atazanavir Mylan. Važno je da obavijestite svog liječnika ako uzimate flutikazon ili budezonid (primjenjuju se kroz nos ili udisanjem za liječenje alergijskih simptoma ili astme).

Atazanavir Mylan s hranom i pićem

Važno je da Atazanavir Mylan uzimate s hranom (uz obrok ili obilniji međuobrok) jer to pomaže tijelu da apsorbira lijek.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Atazanavir, djelatna tvar lijeka Atazanavir Mylan izlučuje se u majčino mlijeko. Bolesnice ne smiju dojiti dok uzimaju Atazanavir Mylan. Preporučuje se da žene zaražene HIV-om ne doje, zato što se virus može prenijeti majčinim mlijekom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu ili ošamućenost, nemojte voziti ili upravljati strojevima i odmah se obratite liječniku.

Atazanavir Mylan sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr., laktozu), obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati Atazanavir Mylan

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Na taj ćete način biti sigurni da je lijek potpuno učinkovit i smanjiti rizik od razvoja otpornosti virusa na liječenje.

Preporučena doza Atazanavir Mylan kapsula za odrasle je 300 mg jedanput na dan sa 100 mg ritonavira jedanput na dan i s hranom, u kombinaciji s drugim anti-HIV lijekovima. Liječnik će možda prilagoditi dozu lijeka Atazanavir Mylan prema Vašoj anti-HIV terapiji.

Za djecu (u dobi od 6 do manje od 18 godina), liječnik Vašeg djeteta odlučit će koja je doza ispravna na temelju tjelesne težine Vašeg djeteta. Doza Atazanavir Mylan kapsula za djecu izračunava se na temelju tjelesne težine i uzima se jedanput na dan s hranom i 100 mg ritonavira na sljedeći način:

Tjelesna težina (kg)	Doza lijeka Atazanavir Mylan jedanput na dan (mg)	Doza ritonavira* jedanput na dan (mg)
15 do manje od 35	200	100
najmanje 35	300	100

* Mogu se uzimati ritonavir kapsule, tablete ili oralna otopina.

Drugi oblici ovog lijeka mogu biti dostupni za primjenu u djece u dobi od najmanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg. Preporučuje se prelazak s drugih oblika na kapsule čim bolesnici mogu pouzdano progutati kapsule.

Kada se prelazi s jednog oblika na drugi, možda će biti potrebna promjena doze. Liječnik će odrediti ispravnu dozu prema tjelesnoj težini Vašeg djeteta.

Nema preporuka za doziranje lijeka Atazanavir Mylan u pedijatrijskih bolesnika mladih od 3 mjeseca.

Uzimajte Atazanavir Mylan kapsule s hranom (uz obrok ili obilniji međuobrok). Progutajte kapsule cijele. **Ne otvarajte kapsule.**

Ako uzmete više lijeka Atazanavir Mylan nego što ste trebali

Žutilo kože i /ili očiju (žutica) i nepravilni otkucaji srca (produženje QTc interвала) mogu se pojaviti ako Vaše dijete uzme previše lijeka Atazanavir Mylan:

Ako slučajno uzmete više Atazanavir Mylan kapsula nego što je preporučio Vaš liječnik, odmah se obratite liječniku ili potražite savjet u najbližoj bolnici.

Ako ste zaboravili uzeti Atazanavir Mylan

Ako propustite uzeti dozu, uzmite propuštenu dozu čim prije s hranom, a potom uzmite sljedeću dozu prema rasporedu u uobičajeno vrijeme. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, nemojte uzeti

propuštenu dozu. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. **Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.**

Ako prestanete uzimati Atazanavir Mylan

Nemojte prestati uzimati Atazanavir Mylan prije nego što o tome razgovarate s Vašim liječnikom. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod liječenja HIV-infekcije, nije uvijek lako utvrditi koje su nuspojave izazvane atazanavirom, koje drugim lijekovima koje uzimate, a koje samom HIV-infekcijom. Ako primijetite nešto neobično u vezi sa svojim zdravljem, obavijestite o tome Vašeg liječnika.

Tijekom liječenja HIV infekcije moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV infekcije. Vaš liječnik će obaviti provjere u vezi tih promjena.

Odmah obavijestite liječnika ako se u Vas razvije jedna od sljedećih nuspojava:

- Osip na koži, prijavljen je svrbež koji ponekad može biti težak, Osip obično nestane unutar 2 tjedna bez ikakve promjene u Vašem liječenju lijekom Atazanavir Mylan . Težak osip može se razviti u povezanosti s drugim simptomima koji mogu biti ozbiljni. Odmah prestanite uzimati Atazanavir Mylan i obratite se liječniku ako se u Vas razviju teški osip ili osip sa simptomima bolesti nalik gripi mjehuriči, vrućica, ranice u ustima, bol u mišićima ili zglobovima, oticanje lica, upala oka koja uzrokuje crvenilo (konjunktivitis), bolni, topli ili crveni čvorići (noduli).
- Često je prijavljeno žutilo kože ili bjeloočnica koje je uzrokovano povišenim razinama bilirubina u Vašoj krvi. Ta nuspojava obično nije opasna u odraslih i dojenčadi starijoj od 3 mjeseca ali može biti i simptom ozbiljnog problema. Ako Vaša koža ili bjeloočnica postanu žuti odmah se obratite liječniku.
- Promjene u načinu na koje Vaše srce kuca (promjena srčanog ritma) mogu se povremeno dogoditi. Obratite se odmah liječniku osjećate omaglicu, ošamućenost ili se iznenada onesvijestite. To mogu biti simptomi ozbiljnog srčanog problema.
- Manje često se mogu pojaviti problemi s jetrom. Vaš liječnik treba napraviti krvne pretrage prije početka liječenja lijekom Atazanavir Mylan i tijekom liječenja. Ako imate problema s jetrom, uključujući infekciju hepatitisom B ili C, možete primijetiti pogoršanje Vaših problema s jetrom. Odmah se obratite liječniku ako Vaša mokraća postane tamnija (boje poput čaja), ako se razviju svrbež, žutilo kože ili bjeloočnica, bol u truhu, blijeda stolica ili mučnina.
- Manje često mogu se pojaviti problemi sa žučnim kamencima u osoba koje uzimaju lijek Atazanavir Mylan . Simptomi problema sa žučnim kamencima mogu uključivati bol u desnom ili srednjem gornjem dijelu trbuha, mučninu, povraćanje, vrućicu ili žutilo kože ili bjeloočnica.
- Atazanavir može utjecati na to kako dobro rade vaši bubrezi.
- Manje često mogu se pojaviti bubrežni kamenci u osoba koje uzimaju Atazanavir Mylan . Odmah se obratite liječniku ako razvijete simptome bubrežnih kamenaca mogu uključivati bol u donjem dijelu leđa ili donjem dijelu trbuha, krv u mokraći ili bol pri mokrenju.

Druge nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih atazanavirom:

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- povraćanje, proljev, bol u truhu (bol ili nelagoda u želucu), mučnina, dispepsija (probavne tegobe)
- iscrpljenost (jaki umor)

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- periferna neuropatija (utrnulost, slabost, trnci ili bol u rukama i nogama)
- preosjetljivost (alergijska reakcija)
- astenija (neobičan umor ili slabost)
- smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, anoreksija (gubitak apetita), pojačan apetit
- depresija, tjeskoba, poremećaj spavanja
- dezorijentacija, amnezija (gubitak pamćenja), omaglica, somnolencija (izrazita pospanost), abnormalni snovi
- sinkopa (nesvjestica), hipertenzija (povišeni krvni tlak)
- otežano disanje (nedostatak zraka)
- pankreatitis (upala gušterače), gastritis (upala želuca), aftozni stomatitis (ranice u ustima i groznica na usnama), disgeuzija (promjene osjeta okusa), flatulencija (vjetrovi), suha usta, rastezanje trbuha
- angioedem (teško oticanje kože i drugih tkiva, najčešće usana i očiju)
- alopecija (neobičan gubitak ili prorijeđenost kose), pruritus (svrbež)
- mišićna atrofija (gubitak mišića), artralgiya (bol u zglobovima), mialgija (bol u mišićima)
- intersticijalni nefritis (upala bubrega), hematurija (krv u mokraći), proteinurija (višak proteina u mokraći), polakizurija (učestalo mokrenje)
- ginekomastija (povećanje grudi u muškaraca)
- bol u prsištu, malaksalost (opće loše stanje), vrućica
- nesanica (poteškoće sa spavanjem)

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- poremećaj hoda (abnormalan način hodanja)
- edemi (oticanje)
- hepatosplenomegalija (povećanje jetre i slezene)
- miopatija (bolni mišići, osjetljivost na dodir i slabost mišića, što nije prouzročeno vježbanjem)
- bubrežni bolovi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Atazanavir Mylan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici, kutiji ili blisteru iza kraticice EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Za boce: Nakon otvaranja iskoristiti u roku od 90 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Atazanavir Mylan sadrži

Atazanavir Mylan 150 mg tvrde kapsule

- Djelatna tvar je atazanavir. Jedna kapsula sadrži 150 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).
- Drugi su sastojci laktoza hidrat, (vidjeti dio 2 „Atazanavir Mylan sadrži laktozu”), krospovidon, magnezijev stearat. Ovojnica kapsule i tinta za označavanje sadrže crveni željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171), boju *patent blue V* (E131), želatinu, šelak, propilenglikol, koncentriranu otopinu amonijaka, crni željezov oksid (E172), kalijev hidroksid.

Atazanavir Mylan 200 mg tvrde kapsule

- Djelatna tvar je atazanavir. Jedna kapsula sadrži 200 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).
- Drugi su sastojci laktoza hidrat, (vidjeti dio 2 „Atazanavir Mylan sadrži laktozu”), krospovidon, magnezijev stearat. Ovojnica kapsule i tinta za označavanje sadrže titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132), žuti željezov oksid (E172), boju *patent blue V* (E131), želatinu, šelak, propilenglikol, koncentriranu otopinu amonijaka, crni željezov oksid (E172), kalijev hidroksid.

Atazanavir Mylan 300 mg tvrde kapsule

- Djelatna tvar je atazanavir. Jedna kapsula sadrži 300 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata).
Drugi su sastojci laktoza hidrat, krospovidon, magnezijev stearat. Ovojnica kapsule i tinta za označavanje sadrže žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171), boju *patent blue V* (E131), želatinu, šelak, propilenglikol, koncentriranu otopinu amonijaka, crni željezov oksid (E172), kalijev hidroksid.

Kako Atazanavir Mylan izgleda i sadržaj pakiranja

Atazanavir Mylan 150 mg tvrde kapsule su zelenkastoplave i plave neprozirne kapsule na kojima je otisnuto „MYLAN” iznad „AR150” crnom tintom na kapici i tijelu.

Atazanavir Mylan 200 mg tvrde kapsule su plave i zelenkastoplave neprozirne kapsule na kojima je otisnuto „MYLAN” iznad „AR200” crnom tintom na kapici i tijelu.

Atazanavir Mylan 300 mg tvrde kapsule su crvene i zelenkastoplave neprozirne kapsule na kojima je otisnuto „MYLAN” iznad „AR300” crnom tintom na kapici i tijelu.

Atazanavir Mylan 150 mg tvrde kapsule

Lijek je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 60 kapsula ili 60 x 1 (jedinične doze) kapsulu ili u boci koja sadrži 60 tvrdih kapsula.

Atazanavir Mylan 200 mg tvrde kapsule

Lijek je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 30, 60 kapsula ili 60 x 1 (jedinične doze) kapsulu ili u boci koja sadrži 60 tvrdih kapsula.

Atazanavir Mylan 300 mg tvrde kapsule

Lijek je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 30 kapsula ili 30 x 1 (jedinične doze) kapsulu ili u boci koja sadrži 30 ili 90 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Mylan S.A.S., 117 Allee des Parcs, Saint-Priest, 69800, Francuska

Proizvođač

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irska

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, H-2900, Mađarska

Mylan B.V., Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten, Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan AB
Tlf: +46 855 522 750
(Sverige)

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: +49-(0) 6172 888 01

Nederland

Mylan B.V.
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan AB
Tel: +46 855 522 750
(Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: +48 22 564 64 00

France

Mylan S.A.S.
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Mylan AB
Tel: +46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: +386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s r. o
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.