

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule
Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule
Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 150 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 200 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 300 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 84 mg laktoze monohidrata.

Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 112 mg laktoze monohidrata.

Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 168 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule

Zdravilo Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule so zelenkasto-modre in modre neprozorne trde želatinaste kapsule, napolnjene z belim do blede rumenim prahom in dolge približno 19,3 mm. Kapsule imajo na pokrovčku in telesu kapsule s črnim črnilom vzdolžno odtisnjeno oznako 'MYLAN' preko 'AR150'.

Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule

Zdravilo Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule so modre in zelenkasto-modre neprozorne trde želatinaste kapsule, napolnjene z belim do blede rumenim prahom in dolge približno 21,4 mm.

Kapsule imajo na pokrovčku in telesu kapsule s črnim črnilom vzdolžno odtisnjeno oznako 'MYLAN' preko 'AR200'.

Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule

Zdravilo Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule so rdeče in zelenkasto-modre neprozorne trde želatinaste kapsule, napolnjene z belim do bledo rumenim prahom in dolge približno 23,5 mm. Kapsule imajo na pokrovčku in telesu kapsule s črnim črnilom vzdolžno odtisnjeno oznako 'MYLAN' preko 'AR300'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Glede na razpoložljive virološke in klinične podatke pri odraslih bolnikih koristi ni pričakovati pri bolnikih s sevi, odpornimi proti več zaviralcem proteaz (≥ 4 mutacije zaviralcev proteaz).

Pri predhodno že zdravljenih odraslih in pediatričnih bolnikih mora izbira zdravila Atazanavir Mylan temeljiti na individualnem testiranju virusne odpornosti in na anamnezi bolnikovega zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Odrasli

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

Pediatrični bolniki (stari od 6 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 15 kg): Odmerek atazanavirja v obliki kapsul pri pediatričnih bolnikih temelji na njihovi telesni masi, kot prikazuje preglednica 1, in ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle. Kapsule zdravila Atazanavir Mylan je treba jemati skupaj z ritonavirjem in skupaj s hrano.

Preglednica 1: Odmerek za pediatrične bolnike (stare od 6 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 15 kg) za kapsule zdravila Atazanavir Mylan skupaj z ritonavirjem		
Telesna masa (kg)	Zdravilo Atazanavir Mylan, odmerek enkrat na dan	ritonavir, odmerek enkrat na dan^a
15 do manj kot 35	200 mg	100 mg
najmanj 35	300 mg	100 mg

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

Pediatrični bolniki (stari najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg): Za pediatrične bolnike, stare najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg, so na voljo druge oblike tega zdravila (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila alternativne oblike zdravila). Prehod z zdravljenja z drugimi farmacevtskimi oblikami zdravila na zdravljenje z zdravilom v obliki kapsul je priporočljiv takoj, ko lahko bolniki kapsule zanesljivo pogoltnejo.

Pri zamenjavi farmacevtskih oblik bo morda treba spremeniti odmerek. Glejte tabelo za odmerjanje za posamezno farmacevtsko obliko (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno farmacevtsko obliko).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

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

Nosečnost in poporodno obdobje

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti

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

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

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

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

Poporodno obdobje

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

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

Pediatrični bolniki (mlajši od 3 mesecev)

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

Način uporabe

Peroralna uporaba. Kapsule je treba pogoltniti cele.

4.3 Kontraindikacije

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

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

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

Sočasna uporaba rifampicina (glejte poglavje 4.5).

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

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

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir (uporabljajo se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C) (glejte poglavje 4.5).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

Bolniki s sočasnimi boleznimi

Okvara jeter

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

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, uporaba zdravila Atazanavir Mylan ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Podaljšanje intervala QT

Pri zdravljenju z atazanavirjem so v kliničnih študijah opazili od odmerka odvisno asimptomatsko podaljšanje intervala PR. Previdnost je potrebna pri zdravilih, ki povzročajo podaljšanje intervala PR. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami prevajanja (atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje ali kompleksni kračni blok) je treba zdravilo Atazanavir Mylan uporabljati previdno in le, če korist odtehta tveganje (glejte poglavje 5.1). Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Atazanavir Mylan skupaj z zdravili, ki lahko podaljšajo interval QT, in/ali pri bolnikih z že obstoječimi dejavniki tveganja (bradikardija, prirojeno podaljšanje intervala QT, neravnovesje elektrolitov) (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Bolniki s hemofilijo

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

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko pri bolnikih povečata telesna masa in vrednosti lipidov v krvi. Povišane je lahko deloma povezano z nadzorovanjem bolezni in življenjskim slogom. V nekaterih primerih je bilo povečanje vrednosti lipidov posledica vpliva zdravljenja. Povečanje telesne mase pa zankrat ni mogoče z gotovostjo povezati s posameznim pristopom zdravljenja. Za spremljanje vrednosti lipidov in glukoze v krvi so postavljene referenčne vrednosti skladne z uveljavljenimi smernicami za zdravljenje okužb z virusom HIV. Dislipidemije je potrebno zdraviti, kot je klinično primerno.

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

Hiperbilirubinemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, se je pojavilo reverzibilno zvišanje indirektnega (nekonjugiranega) bilirubina, kar je povezano z zaviranjem UDP-glukuroniltransferaze (UGT) (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku, ki se zdravi z zdravilom Atazanavir Mylan, pojavi zvišanje vrednosti

jetrnih transaminaz, ki jih spremlja zvišanje vrednosti bilirubina, je treba ugotoviti morebiten alternativni vzrok. Če so zlatenica ali rumene beločnice za bolnika nesprejemljive, pridejo namesto zdravila Atazanavir Mylan v poštev druga protiretrovirusna zdravila. Zmanjšanje odmerka atazanavirja ni priporočljivo, ker lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti.

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

Odtegnitev ritonavirja le v omejenih pogojih

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

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

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

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

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

Holelitiaza

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

Kronična ledvična bolezen

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

Nefrolitiaza

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu nefrolitiaze (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih bolnikih je bilo potrebno dodatno zdravljenje v bolnišnici, pri nekaterih pa so se pojavili zapleti. V nekaterih primerih je bila nefrolitiaza povezana z akutno odpovedjo ali insuficienco ledvic.

Če se pojavijo znaki ali simptomi nefrolitiazе, je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Sindrom imunske reaktivacije

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

Osteonekroza

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

Kožni izpuščaj in z njim povezani sindromi

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

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

Najboljše rezultate ukrepanja v primeru pojava teh neželenih učinkov je mogoče doseči z njihovim zgodnjim odkritjem in s takojšnjo prekinitvijo uporabe katerega koli sumljivega zdravila. Če se pri bolniku zaradi zdravljenja z atazanavirjem pojavita Stevens-Johnsonov sindrom ali sindrom DRESS, zdravljenja z atazanavirjem morda ne boste smeli ponovno uvesti.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zdravila Atazanavir Mylan ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Atazanavir Mylan in nevirapina ali efavirenza ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Če je potrebno sočasno zdravljenje z zdravilom Atazanavir Mylan in z nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI; '*Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*'), je v primeru sočasne uporabe efavirenza treba razmisliti o povečanju odmerka zdravila Atazanavir Mylan do 400 mg in povečanju odmerka ritonavirja do 200 mg, pri čemer je potreben skrben klinični nadzor.

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

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

Sočasna uporaba vorikonazola in zdravila Atazanavir Mylan z ritonavirjem ni priporočljiva, razen če ocena koristi/tveganj opraviči uporabo vorikonazola.

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

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

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

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

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

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

Pediatrična populacija

Varnost

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

Učinkovitost

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

Pomožne snovi

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Sočasna uporaba atazanavirja in zdravil, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir (uporabljajo se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C) je kontraindicirana zaradi povečanja koncentracij grazoprevirja in elbasvirja v plazmi in možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT, povezanega s povečanimi koncentracijami grazoprevirja (glejte poglavje 4.3).

Druge interakcije

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

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

Preglednica 2: Interakcije med atazanavirjem in drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z VIRUSOM HEPATITISA C		
grazoprevir 200 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg enkrat na dan)	atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) atazanavir C _{max} ↑12% (↑1% ↑24%) atazanavir C _{min} ↑23% (↑13% ↑134%) grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) grazoprevir C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%)	Sočasna uporaba atazanavirja in elbasvirja/grazoprevirja je kontraindicirana zaradi pričakovanega povečanja koncentracij grazoprevirja v plazmi in s tem povezanega možnega večjega tveganja

	<p>grazoprevir C_{\min}: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja so se koncentracije grazoprevirja močno povečale.</p>	za zvišanje vrednosti ALT (glejte poglavje 4.3).
<p>elbasvir 50 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg enkrat na dan)</p>	<p>atazanavir AUC ↑7% (↑2% ↑17%)</p> <p>atazanavir C_{\max} ↑2% (↓4% ↑8%)</p> <p>atazanavir C_{\min} ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%)</p> <p>elbasvir C_{\max}: ↑315% (↑246% ↑397%)</p> <p>elbasvir C_{\min}: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja so se koncentracije elbasvirja povečale.</p>	
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA		
<p><i>Zaviralci proteaz:</i> Sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja in drugih zaviralcev proteaz niso raziskovali. Pri sočasni uporabi pričakujemo, da se bo izpostavljenost drugim zaviralcem proteaz povečala, zato sočasne uporabe ne priporočamo.</p>		
<p>ritonavir 100 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan)</p> <p>Študije, izvedene pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.</p>	<p>atazanavir AUC: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)*</p> <p>atazanavir C_{\max}: ↑120 % (↑56 % ↑211 %)*</p> <p>atazanavir C_{\min}: ↑713 % (↑359 % ↑1.339 %)*</p> <p>*V kombinirani analizi so atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg (n = 33) primerjali z atazanavirjem 400 mg brez ritonavirja (n = 28). Mehanizem interakcije med atazanavirjem in ritonavirjem je zaviranje CYP3A4.</p>	Ritonavir 100 mg enkrat na dan se uporablja kot stopnjevalec farmakokinetike atazanavirja.
indinavir	<p>indinavir je bil povezan z indirektno nekonjugirano hiperbilirubinemijo, ki je bila posledica zaviranja UGT.</p>	Sočasna uporaba atazanavirja in indinavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
<i>Nukleozidni/nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI-ji)</i>		
<p>lamivudin 150 mg dvakrat na dan + zidovudin 300 mg dvakrat na dan</p>	<p>Pomembnih vplivov na koncentracije lamivudina in zidovudina niso opazili.</p>	Na osnovi teh podatkov in ker pomembnejšega vpliva ritonavirja na

(atazanavir 400 mg enkrat na dan)		farmakokinetiko NRTI-jev ne pričakujemo, pri sočasni uporabi teh zdravil in atazanavirja ne pričakujemo, da bi se izpostavljenost sočasno uporabljenim zdravilom pomembneje spremenila.
abakavir	Pri sočasni uporabi abakavirja in atazanavirja pomembnejših sprememb v izpostavljenosti abakavirju ne pričakujemo.	
didanozin (pufrane tablete) 200 mg/stavudin 40 mg, oboje v enkratnem odmerku (atazanavir 400 mg enkratni odmerek)	<p>atazanavir, sočasna uporaba z ddI+d4T (na tešče)</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, uporaba 1 uro po ddI+d4T (na tešče)</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>Pri sočasni uporabi z didanozinom (pufrane tablete) in s stavudinom so se koncentracije atazanavirja močno zmanjšale. Mehanizem te interakcije je manjša topnost atazanavirja pri višjem pH-ju zaradi antacidnega sredstva v didanozin pufranih tabletah.</p> <p>Pomembnih vplivov na koncentracije didanozina in stavudina niso opazili.</p>	Didanozin mora bolnik jemati na prazen želodec 2 uri po atazanavirju, ki ga vzame skupaj s hrano. Pri sočasni uporabi stavudina in atazanavirja pomembnejših sprememb v izpostavljenosti stavudinu ne pričakujemo.

<p>didanozin (gastrorezistentne kapsule) 400 mg enkratni odmerek (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p>	<p>didanozin (skupaj s hrano)</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>Pri sočasni uporabi z didanozinom v obliki gastrorezistentnih kapsul pomembnejših vplivov na koncentracije atazanavirja niso opazili, vendar pa so se zaradi uporabe skupaj s hrano koncentracije didanozina zmanjšale.</p>	
<p>dizoproksiltenofovirijev fumarat 300 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p> <p>300 mg dizoproksiltenofovirijevega fumarata, kar ustreza 245 mg dizoproksiltenofovirata.</p> <p>Študije, izvedene pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.</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>*Kombinirana analiza več kliničnih študij, v katerih so uporabo atazanavirja/ritonavirja 300 mg/100 mg skupaj s dizoproksiltenofovirijevim fumaratom v odmerku 300 mg (n=39) primerjali z uporabo atazanavirja/ritonavirja 300 mg/100 mg (n=33).</p> <p>Učinkovitost atazanavirja/ritonavirja v kombinaciji z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom pri predhodno že zdravljenih bolnikih je bila dokazana v klinični študiji 045, pri predhodno še nezdravljenih bolnikih pa v klinični študiji 138 (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Mehanizem interakcije med atazanavirjem in dizoproksiltenofovirijevim fumaratom ni znan.</p>	<p>Pri sočasni uporabi dizoproksiltenofovirijevega fumarata je priporočljivo atazanavir v odmerku 300 mg uporabljati skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg in dizoproksiltenofovirijevim fumaratom v odmerku 300 mg (vse v obliki enkratnega odmerka skupaj s hrano).</p>

<p>dizoprosiltenofovirijev fumarat 300 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p> <p>300 mg dizoprosiltenofovirijevega fumarata, kar ustreza 245 mg dizoprosiltenofovirata.</p>	<p>dizoprosiltenofovirijev fumarat AUC ↑37 % (↑30 % ↑45 %)</p> <p>dizoprosiltenofovirijev fumarat C_{max} ↑34 % (↑20 % ↑51 %)</p> <p>dizoprosiltenofovirijev fumarat C_{min} ↑29 % (↑21 % ↑36 %)</p>	<p>Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov dizoprosiltenofovirijevega fumarata, vključno z motnjami delovanja ledvic.</p>
<p><i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI-ji)</i></p>		
<p>efavirenz 600 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p>	<p>atazanavir (popoldan): vse skupaj s hrano</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>Sočasna uporaba efavirenza in atazanavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).</p>
<p>efavirenz 600 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 200 mg enkrat na dan)</p>	<p>atazanavir (popoldan): vse skupaj s hrano</p> <p>atazanavir AUC ↔6 % (↓10 % ↑26 %)*/**</p> <p>atazanavir C_{max} ↔9 % (↓5 % ↑26 %)*/**</p> <p>C_{min} ↔12 % (↓16 % ↑49 %)*/**</p> <p>*Pri primerjavi atazanavirja 300 mg/ritonavirja 100 mg enkrat na dan zvečer brez efavirenza. To zmanjšanje vrednosti C_{min} atazanavirja lahko negativno vpliva na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije efavirenz/atazanavir je indukcija CYP3A4.</p> <p>**Na osnovi predhodnih primerjav.</p>	
<p>nevirapin 200 mg dvakrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p> <p>Študija, izvedena pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.</p>	<p>nevirapin AUC ↑26 % (↑17 % ↑36 %)</p> <p>nevirapin C_{max} ↑21 % (↑11 % ↑32 %)</p> <p>nevirapin C_{min} ↑35 %</p>	<p>Sočasna uporaba nevirapina in atazanavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).</p>

	<p>(↑25 % ↑47 %)</p> <p>atazanavir AUC ↓19 % (↓35 % ↑2 %)*</p> <p>C_{max} ↔2 % (↓15 % ↑24 %)*</p> <p>atazanavir C_{min} ↓59 % (↓73 % ↓40 %)*</p> <p>*Pri primerjavi atazanavirja 300 mg in ritonavirja 100 mg brez nevirapina. To zmanjšanje vrednosti C_{min} atazanavirja lahko negativno vpliva na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije nevirapin/atazanavir je indukcija CYP3A4.</p>	
<i>Zaviralci integraze</i>		
raltegravir 400 mg dvakrat na dan (atazanavir/ritonavir)	<p>raltegravir AUC ↑41 %</p> <p>raltegravir C_{max} ↑24 %</p> <p>raltegravir C_{12ur} ↑77 %</p> <p>Mehanizem je zaviranje UGT1A1.</p>	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<i>Zaviralci HCV proteaz</i>		
boceprevir 800 mg trikrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan)	<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>	Sočasna uporaba atazanavirja/ritonavirja z boceprevirjem je povzročila zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju, kar je lahko povezano s slabšo učinkovitostjo in izgubo nadzora nad virusom HIV. O sočasni uporabi, če je le-ta potrebna, je smiselno razmisliti pri vsakem posameznem bolniku z nadzorovanim bremenom virusa HIV in z okužbo s sevi virusa HIV, ki niso odporni na režim zdravljenja. Priporočljivo je pogostejše klinično in laboratorijsko spremljanje nadzora nad virusom HIV.
ANTIBIOTIKI		
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	<p>klaritromicin AUC ↑94 % (↑75 % ↑116 %)</p> <p>klaritromicin C_{max} ↑50 % (↑32 % ↑71 %)</p>	Priporočil za zmanjšanje odmerka ne moremo podati. Če se atazanavir uporablja skupaj s klaritromicinom, je potrebna previdnost.

	<p>klaritromicin C_{min} ↑160 % (↑135 % ↑188 %)</p> <p>14-OH klaritromicin 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>Pri zmanjšanju odmerka klaritromicina lahko pride do subterapevtskih koncentracij 14-OH klaritromicina. Mehanizem interakcije klaritromicin/atazanavir je zaviranje CYP3A4.</p>	
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE GLIVIČNIH OKUŽB		
ketokonazol 200 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Pomembnega vpliva na koncentracije atazanavirja niso opazili.	Ketokonazol in itraconazol je treba uporabljati previdno skupaj z atazanavirjem/ritonavirjem. Uporaba visokih odmerkov ketokonazola in itraconazola (> 200 mg/dan) ni priporočljiva.
itraconazol	itraconazol je podobno kot ketokonazol močan zaviralec in tudi substrat za CYP3A4.	
	Na osnovi podatkov, pridobljenih pri uporabi drugih okrepljenih zaviralcev proteaz in ketokonazola, kjer se je vrednost AUC ketokonazola povečala za 3-krat, pri uporabi atazanavirja/ritonavirja pričakujemo, da se bodo koncentracije ketokonazola ali itraconazola povečale.	

<p>vorikonazol 200 mg dvakrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan)</p> <p>Osebe z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19.</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>Pri večini bolnikov z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19 se pričakuje zmanjšanje izpostavljenosti tako vorikonazolu kot atazanavirju.</p>	<p>Sočasna uporaba vorikonazola in atazanavirja z ritonavirjem ni priporočljiva, razen če ocena koristi/tveganj pri bolniku upraviči uporabo vorikonazola (glejte poglavje 4.4).</p> <p>Kadar je potrebno zdravljenje z vorikonazolom, je treba, če je to možno, določiti bolnikov CYP2C19 genotip.</p> <p>Če je sočasno zdravljenje neizogibno, sledite naslednjim priporočilom glede na bolnikov status CYP2C19:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pri bolnikih z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19 se priporoča skrben klinični nadzor glede izgube učinkovitosti tako vorikonazola (klinični znaki) kot atazanavirja (virološki odgovor). - pri bolnikih brez funkcionalnega alela CYP2C19 se priporoča skrben nadzor kliničnih in laboratorijskih parametrov glede neželenih učinkov vorikonazola.
<p>vorikonazol 50 mg dvakrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan)</p> <p>Osebe brez funkcionalnega alela CYP2C19.</p>	<p>vorikonazol AUC ↑561 % (↑451 % ↑699 %)</p> <p>vorikonazol C_{max} ↑438 % (↑355 % ↑539 %)</p> <p>vorikonazol C_{min} ↑765 % (↑571 % ↑1,020 %)</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>Če določitev genotipa ni možna, je treba bolnika skrbno spremljati tako glede varnosti kot učinkovitosti zdravljenja.</p>

	<p>ritonavir C_{max} ↓11 % (↓24 % ↑4 %)</p> <p>ritonavir C_{min} ↓19 % (↓35 % ↑1 %)</p> <p>Pri majhnem številu bolnikov brez funkcionalnega alela CYP2C19 se pričakuje znatno povečanje izpostavljenosti vorikonazolu.</p>	
<p>flukonazol 200 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg enkrat na dan)</p>	<p>Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja in flukonazola se koncentracije atazanavirja in flukonazola niso pomembneje spremenile.</p>	<p>Odmerkov flukonazola in atazanavirja ni treba prilagajati.</p>
<p>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBakterIJAMI</p>		
<p>rifabutin 150 mg dvakrat na teden (atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg enkrat 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 % ↑1.361 %)**</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin C_{max} ↑677 % (↑513 % ↑883 %)**</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin C_{min} ↑1.045 % (↑715 % ↑1.510 %)**</p> <p>**Pri primerjavi z uporabo samega rifabutina v odmerku 150 mg enkrat na dan. Skupna vrednost AUC rifabutina in 25-O-dezacetil-rifabutina: ↑119 % (↑78 % ↑169 %).</p> <p>Pri predhodnih študijah rifabutin ni vplival na farmakokinetiko atazanavirja.</p>	<p>Pri sočasni uporabi v kombinaciji z atazanavirjem je priporočeni odmerek rifabutina 150 mg 3-krat na teden na določene dneve (na primer ponedeljek-sreda-petek). Zaradi pričakovane večje izpostavljenosti rifabutinu je potrebno pogostejše spremljanje neželenih učinkov rifabutina, vključno z nevtropenijo in uveitisom. Pri bolnikih, ki rifabutina v odmerku 150 mg 3-krat na teden ne prenašajo, je odmerek rifabutina priporočljivo zmanjšati na 150 mg 2-krat na teden na določena dneva. Zavedati se je treba, da z uporabo rifabutina v odmerku 150 mg 2-krat na teden izpostavljenost rifabutinu morda ne bo optimalna, kar lahko predstavlja tveganje za pojav odpornosti na rifamicin in neuspeh zdravljenja. Odmerka atazanavirja ni treba prilagajati.</p>

rifampicin	Rifampicin je močan induktor CYP3A4. Dokazano je bilo, da se vrednosti AUC atazanavirja zmanjšajo za 72 %. Posledica tega je lahko upad protivirusnega delovanja in razvoj rezistence. Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti z zvečanjem odmerka atazanavirja ali drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov.	Sočasna uporaba rifampicina in atazanavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTIPSIHOTIKI		
kvetiapin	Ker atazanavir zavira CYP3A4, pričakujemo povečanje koncentracij kvetiapina.	Sočasna uporaba kvetiapina z atazanavirjem je kontraindicirana, saj lahko atazanavir okrepi toksične učinke kvetiapina. Zvišane koncentracije kvetiapina v plazmi lahko povzročijo komo (glejte poglavje 4.3).
lurasidon	Atazanavir lahko z zaviranjem CYP3A4 zviša vrednosti lurasidona v plazmi.	Sočasna uporaba lurasidona z atazanavirjem je kontraindicirana, saj lahko atazanavir okrepi toksične učinke lurasidona (glejte poglavje 4.3).
ZDRAVILA ZA ZMANJŠEVANJE KISLOSTI ŽELODČNEGA SOKA		
<i>Antagonisti histaminskih receptorjev H₂</i>		
Brez tenofovirja		
Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v priporočenem odmerku 300 mg/100 mg enkrat na dan		Pri bolnikih, ki se ne zdravijo s tenofovirjem , je treba atazanavir 300 mg z ritonavirjem 100 mg, če se uporablja z antagonistom histaminskih receptorjev H ₂ , le-tega uporabljati v odmerku, ki ne presega odmerka, ekvivalentnega famotidinu 20 mg dvakrat na dan. Če je potreben večji odmerek antagonist histaminskih receptorjev H ₂ (npr. famotidin 40 mg dvakrat na dan ali ekvivalenten odmerek), je treba razmisliti o povečanju odmerka atazanavirja/ritonavirja iz 300 mg/100 mg na 400 mg/100 mg.
famotidin 20 mg dvakrat na dan	atazanavir AUC ↓18 % (↓25 % ↑1 %) atazanavir C _{max} ↓20 % (↓32 % ↓7 %) atazanavir C _{min} ↔1 % (↓16 % ↑18 %)	
famotidin 40 mg dvakrat na dan	atazanavir AUC ↓23 % (↓32 % ↓14 %) atazanavir C _{max} ↓23 % (↓33 % ↓12 %) atazanavir C _{min} ↓20 % (↓31 % ↓8 %)	

Pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli atazanavir/ritonavir v večjem odmerku, to je 400 mg/100 mg enkrat na dan		
famotidin 40 mg dvakrat na dan	atazanavir AUC ↔3 % (↓14 % ↑22 %) atazanavir C _{max} ↔2 % (↓13 % ↑8 %) atazanavir C _{min} ↓14 % (↓32 % ↑8 %)	
Z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom v odmerku 300 mg enkrat na dan (kar ustreza 245 mg dizoprosiltenofovirata)		
Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v priporočenem odmerku 300 mg/100 mg enkrat na dan		Pri bolnikih, ki se zdravijo z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom: če se sočasno uporablja atazanavir/ritonavir v kombinaciji z obema, dizoprosiltenofovirijevim fumaratom in antagonistom histaminskih receptorjev H ₂ , je priporočljivo, da se odmerek atazanavirja poveča na 400 mg in uporablja skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg. Odmerka, ki je primerljiv s 40 mg famotidina dvakrat na dan, se ne sme preseči.
famotidin 20 mg dvakrat na dan	atazanavir AUC ↓21 % (↓34 % ↓4 %)* atazanavir C _{max} ↓21 % (↓36 % ↓4 %)* atazanavir C _{min} ↓19 % (↓37 % ↑5 %)*	
famotidin 40 mg dvakrat na dan	atazanavir AUC ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* atazanavir C _{max} ↓23 % (↓36 % ↓8 %)* atazanavir C _{min} ↓25 % (↓47 % ↑7 %)*	
Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v zvišanem odmerku 400 mg/100 mg enkrat na dan		
famotidin 20 mg dvakrat na dan	atazanavir AUC ↑18 % (↑6,5 % ↑30 %)* atazanavir C _{max} ↑18 % (↑6,7 % ↑31 %)* atazanavir C _{min} ↑24 % (↑10 % ↑39 %)*	

famotidin 40 mg dvakrat na dan	atazanavir AUC ↔2,3 % (↓13 % ↑10 %)* atazanavir C _{max} ↔5 % (↓17 % ↑8,4 %)* atazanavir C _{min} ↔1,3 % (↓10 % ↑15 %)*	
	<p>*V primerjavi z uporabo atazanavirja v odmerku 300 mg enkrat na dan, ritonavirja v odmerku 100 mg enkrat na dan in dizoprosiltenofovirijevega fumarata v odmerku 300 mg, vse v obliki enkratnega odmerka skupaj s hrano. Pri uporabi atazanavirja v odmerku 300 mg in ritonavirja v odmerku 100 mg brez dizoprosiltenofovirijevega fumarata pa pričakujemo, da se bodo koncentracije atazanavirja še dodatno zmanjšale za približno 20 %.</p> <p>Mehanizem interakcije je zmanjšana topnost atazanavirja zaradi zvišane vrednosti pH želodčnega soka, ki je posledica uporabe antagonist histaminskih receptorjev H₂.</p>	
<i>Zaviralci protonske črpalke</i>		
omeprazol 40 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	atazanavir (dopoldan): 2 uri po omeprazolu atazanavir AUC ↓61 % (↓65 % ↓55 %) atazanavir C _{max} ↓66 % (↓62 % ↓49 %) atazanavir C _{min} ↓65 % (↓71 % ↓59 %)	Sočasne uporabe atazanavirja z ritonavirjem in zaviralcev protonske črpalke ne priporočamo. Če je uporaba kombinacije nujna, je potreben skrben klinični nadzor, odmerek atazanavirja pa je treba povečati na 400 mg in ga uporabljati skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg. Odmerkov zaviralcev protonske črpalke, ki so

<p>omeprazol 20 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p>	<p>atazanavir (dopoldan): 1 uro po omeprazolu</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>*Pri primerjavi z atazanavirjem 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan. Če so povečan odmerek atazanavirja/ritonavirja (400 mg/100 mg enkrat na dan) začasno ločili od uporabe omeprazola za 12 ur, se zmanjšanje vrednosti AUC, C_{max}, in C_{min} ni ublažilo. Študije sicer niso bile izvedene, vendar pa podobne rezultate pričakujemo tudi pri uporabi drugih zaviralcev protonske črpalke. To zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju lahko vpliva negativno na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije je zmanjšana topnost atazanavirja zaradi zvišanja vrednosti pH želodčnega soka, ki je posledica uporabe zaviralca protonske črpalke.</p>	<p>primerljivi z 20 mg omeprazola, se ne sme preseči (glejte poglavje 4.4).</p>
<p><i>Antacidi</i></p>		
<p>antacidi in zdravila, ki vsebujejo pufre</p>	<p>Pri sočasni uporabi atazanavirja in antacidov, vključno z zdravili, ki vsebujejo pufre, se zaradi zvišanja vrednosti pH želodčne vsebine lahko zmanjšajo koncentracije atazanavirja.</p>	<p>atazanavir je treba uporabljati 2 uri pred ali 1 uro po uporabi antacida ali zdravila, ki vsebuje pufer.</p>
<p>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA-1</p>		
<p>alfuzosin</p>	<p>Tveganje za porast koncentracij alfuzosina in posledičen pojav hipotenzije. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.</p>	<p>Sočasna uporaba alfuzosina z atazanavirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>ANTIKOAGULANTI</p>		

varfarin	Pri sočasni uporabi atazanavirja se koncentracije varfarina lahko povečajo ali zmanjšajo.	Med zdravljenjem z atazanavirjem priporočamo skrben nadzor internacionalnega normaliziranega razmerja (INR), še posebej ob uvedbi zdravljenja.
ANTIEPILEPTIKI		
karbamazepin	Atazanavir lahko z zaviranjem CYP3A4 zviša vrednosti karbamazepina v plazmi. Zaradi inducirajočega učinka karbamazepina zmanjšanja izpostavljenosti atazanavirju ne moremo izključiti.	Karbamazepin je treba v kombinaciji z atazanavirjem uporabljati previdno. Po potrebi je treba spremljati koncentracije karbamazepina v serumu in odmerek ustrezno prilagoditi. Pri bolniku je treba skrbno spremljati virusni odziv.
fenitoin, fenobarbital	Ritonavir lahko zaradi indukcije CYP2C9 in CYP2C19 zmanjša vrednosti fenitoina in/ali fenobarbitala v plazmi. Zaradi inducirajočega učinka fenitoina/fenobarbitala zmanjšanja izpostavljenosti atazanavirju ne moremo izključiti.	Fenobarbital in fenitoin je treba v kombinaciji z atazanavirjem/ritonavirjem uporabljati previdno. Če se atazanavir/ritonavir uporablja sočasno bodisi s fenitoinom bodisi s fenobarbitalom, bo odmerek fenitoina ali fenobarbitala morda treba prilagoditi. Pri bolniku je treba skrbno spremljati virusni odziv.
lamotrigin	Pri sočasni uporabi lamotrigina in atazanavirja/ritonavirja se zaradi indukcije UGT1A4 lahko zmanjšajo koncentracije lamotrigina v plazmi.	Lamotrigin je treba v kombinaciji z atazanavirjem/ritonavirjem uporabljati previdno. Po potrebi je treba spremljati koncentracije lamotrigina in odmerek ustrezno prilagoditi.
ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOSUPRESIVI		
<i>Zdravila z delovanjem na novotvorbe</i>		
irinotekan	Atazanavir zavira UGT in lahko vpliva na presnovo irinotekana, pri čemer se toksičnost irinotekana lahko poveča.	Če se atazanavir uporablja skupaj z irinotekanom, je bolnika treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov irinotekana.
<i>Imunosupresivi</i>		

ciklosporin takrolimus sirolimus	Pri sočasni uporabi z atazanavirjem se zaradi zavrtja CYP3A4 lahko koncentracije teh imunosupresivov povečajo.	Priporočamo pogostejše spremljanje terapevtskih koncentracij teh zdravil, dokler se plazemske vrednosti ne ustalijo.
ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA		
<i>Antiaritmiki</i>		
amiodaron, lidokain za sistemsko uporabo, kinidin	Pri sočasni uporabi z atazanavirjem se lahko koncentracije teh antiaritmikov povečajo. Mehanizem interakcije med amiodaronom in sistemskim lidokainom ter atazanavirjem je zavrtje CYP3A. Kinidin ima ozko terapevtsko okno, njegova uporaba pa je kontraindicirana zaradi možne inhibicije CYP3A z atazanavirjem.	Potrebna je previdnost. Priporočamo nadziranje terapevtskih koncentracij, če je to mogoče. Sočasna uporaba kinidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>		
bepiridil	Atazanavirja se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrat za CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks.	Sočasna uporaba bepridila je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
diltiazem 180 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	<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>Pomembnih učinkov na koncentracije atazanavirja niso opazili. V primerjavi z uporabo atazanavirja samega so poročali o podaljšanju najdaljšega PR intervala. Sočasne uporabe diltiazema in atazanavirja/ritonavirja niso raziskovali. Mehanizem</p>	Priporočamo začetno zmanjšanje odmerka diltiazema za 50 % ter kasnejše povečevanje odmerka v skladu s spremljanjem EKG.

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

<p>šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Pri sočasni uporabi šentjanževke in atazanavirja lahko pričakujemo pomembno zmanjšanje plazemskih vrednosti atazanavirja. Ta učinek je lahko posledica indukcije CYP3A4. Obstaja tveganje za izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti (glejte poglavje 4.3).</p>	<p>Sočasna uporaba atazanavirja in pripravkov s šentjanževko je kontraindicirana.</p>
<p>HORMONSKI KONTRACEPTIVI</p>		
<p>etinilestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p>	<p>etinilestradiol AUC ↓19 % (↓25 % 13 %)</p> <p>etinilestradiol C_{max} ↓16 % (↓26 % ↓5 %)</p> <p>etinilestradiol C_{min} ↓37 % (↓45 % ↓29 %)</p> <p>norgestimat AUC ↑85 % (↑67 % 105 %)</p> <p>norgestimat C_{max} ↑68 % (↑51 % ↑88 %)</p> <p>norgestimat C_{min} ↑102 % (↑77 % 131 %)</p> <p>Zaradi zaviralnega učinka atazanavirja na UGT in CYP3A4 so se koncentracije etinilestradiola pri uporabi atazanavirja samega povečale, vendar pa so se zaradi inducirajočega učinka ritonavirja pri uporabi atazanavirja/ritonavirja vrednosti etinilestradiola zmanjšale.</p> <p>Zaradi večje izpostavljenosti gestagenu se lahko pojavijo s tem povezani neželeni učinki (npr. odpornost proti inzulinu, dislipidemija, akne in madeži na perilu), kar lahko vpliva na sodelovanje bolnice pri zdravljenju.</p>	<p>Če se peroralni kontraceptiv uporablja skupaj z atazanavirjem/ritonavirjem je priporočljivo, da peroralni kontraceptiv vsebuje vsaj 30 µg etinilestradiola. Bolnico je treba opozoriti, da se mora dosledno držati režima odmerjanja kontraceptiva. Sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja z drugimi hormonskimi kontraceptivi ali peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo drug gestagen in ne norgestimat, niso raziskovali. Uporabi takih kontraceptivov se je tako treba izogibati. Priporočljiva je uporaba druge zanesljive metode kontracepcije.</p>

<p>etinilestradiol 35 µg + noretindron (atazanavir 400 mg enkrat na dan)</p>	<p>etinilestradiol AUC ↑48 % ↑31 % 68 %)</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>Zaradi večje izpostavljenosti gestagenu se lahko pojavijo s tem povezani neželeni učinki (npr. odpornost proti insulinu, dislipidemija, akne in madeži na perilu), kar lahko vpliva na sodelovanje bolnice pri zdravljenju.</p>	
<p>ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE RAVNI LIPIDOV</p>		
<p><i>Zaviralci reduktaze HMG-CoA</i></p>		
<p>simvastatin, lovastatin</p>	<p>Presnova simvastatina in lovastatina je močno odvisna od CYP3A4. Pri sočasni uporabi atazanavirja se lahko koncentracije povečajo.</p>	<p>Sočasna uporaba simvastatina ali lovastatina z atazanavirjem je kontraindicirana zaradi večjega tveganja za pojav miopatije, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>atorvastatin</p>	<p>Tudi atorvastatin se presnavlja s CYP3A4, zato tudi pri atorvastatinu obstaja tveganje za pojav miopatije vključno z rabdomiolizo.</p>	<p>Sočasna uporaba atorvastatina z atazanavirjem ni priporočljiva. Če je uporaba atorvastatina nujno potrebna, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in natančno spremljati varnost (glejte poglavje 4.4).</p>
<p>pravastatin fluvastatin</p>	<p>Čeprav ni bilo raziskovano, obstaja možnost za povečano izpostavljenost pravastatinu ali fluvastatinu ob sočasni uporabi z zaviralci proteaz. Pravastatin se ne presnavlja s CYP3A4. Fluvastatin se delno presnavlja s CYP2C9.</p>	<p>Potrebna je previdnost.</p>
<p>INHALACIJSKI AGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA</p>		

salmeterol	<p>Pri sočasni uporabi atazanavirja se koncentracije salmeterola lahko povečajo in s tem se poveča tudi pojavnost neželenih učinkov salmeterola.</p> <p>Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.</p>	Sočasna uporaba salmeterola in atazanavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
OPIOIDI		
buprenorfin enkrat na dan, stabilni vzdrževalni odmerek (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	<p>buprenorfin AUC ↑67 %</p> <p>buprenorfin C_{max} ↑37 %</p> <p>buprenorfin C_{min} ↑69 %</p> <p>norbuprenorfin AUC ↑105 %</p> <p>norbuprenorfin C_{max} ↑61 %</p> <p>norbuprenorfin C_{min} ↑101 %</p> <p>Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 in UGT1A1. Koncentracije atazanavirja (pri sočasni uporabi z ritonavirjem) se niso pomembneje spremenile.</p>	Pri sočasni uporabi atazanavirja z ritonavirjem je potreben klinični nadzor sedacije in učinkov na kognitivno funkcijo. Odmerek buprenorfina bo morda treba zmanjšati.
metadon, stabilni vzdrževalni odmerek (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Pomembnega vpliva na koncentracije metadona niso opazili. Glede na to, da je bilo dokazano, da nizki odmerek ritonavirja (100 mg dvakrat na dan) nima pomembnega vpliva na koncentracije metadona, na osnovi teh podatkov pri sočasni uporabi metadona z atazanavirjem interakcij ne pričakujemo.	Pri sočasni uporabi metadona z atazanavirjem odmerkov ni treba prilagajati.
PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA		
<i>Zaviralci PDE5</i>		
sildenafil	<p>Pri sočasni uporabi atazanavirja se koncentracije zaviralca PDE5 lahko povečajo in s tem se poveča tudi pojavnost neželenih učinkov zaviralca PDE5.</p> <p>Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.</p>	Varnege in učinkovitega odmerka sildenafil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, ki bi ga lahko uporabljali skupaj z atazanavirjem, niso ugotovili. Uporaba sildenafil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

SEDATIVI		
<i>Benzodiazepini</i>		
midazolam triazolam	Midazolam in triazolam se v veliki meri presnavljata s CYP3A4. Pri sočasni uporabi z atazanavirjem se lahko koncentracije teh benzodiazepinov močno povečajo. Študije medsebojnega delovanja pri sočasni uporabi atazanavirja in benzodiazepinov niso bile izvedene. Na osnovi podatkov za druge zaviralce CYP3A4 pričakujemo, da se bodo plazemske koncentracije midazolama pri peroralni uporabi midazolama pomembno povečale. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama z drugimi zaviralci proteaz kažejo, da se plazemske vrednosti midazolama lahko povečajo za 3- do 4-krat.	Sočasna uporaba atazanavirja s triazolamom ali peroralnim midazolamom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi atazanavirja in parenteralnega midazolama je potrebna previdnost. Če se atazanavir uporablja skupaj s parenteralnim midazolamom, ga je treba uporabljati v enoti za intenzivno nego ali podobnih okoliščinah, ki zagotavljajo skrben klinični nadzor in možnost ustreznega zdravniškega ukrepanja v primeru pojava zavore dihanja in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, še posebej, če se uporabi več kot le en odmerek midazolama.

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

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

- sočasna uporaba ni priporočljiva s tenofovirjem, boceprevirjem, karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, zaviralci protonske črpalke in buprenorfinom.
- sočasna uporaba s famotidinom ni priporočljiva, če pa je potrebna, mora bolnik atazanavir brez ritonavirja vzeti 2 uri po famotidinu ali 12 ur pred famotidinom. Posamezen odmerek famotidina ne sme preseči 20 mg, skupni dnevni odmerek famotidina pa ne sme biti večji od 40 mg.
- upoštevati je treba
 - pri sočasni uporabi vorikonazola in atazanavirja brez ritonavirja se lahko pojavi vpliv na koncentracije atazanavirja
 - pri sočasni uporabi flutikazona in atazanavirja brez ritonavirja se lahko povečajo koncentracije flutikazona v primerjavi z uporabo flutikazona samega
 - če bolnica uporablja peroralni kontraceptiv skupaj z atazanavirjem brez ritonavirja, je priporočljivo, da peroralni kontraceptiv ne vsebuje več kot 30 µg etinilestradiola
 - odmerka lamotrigina ni treba prilagajati

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, pridobljeni pri manjšem številu nosečnic (od 300 do 1.000 izidov nosečnosti), ne kažejo, da bi bila uporaba atazanavirja povezana s pojavom malformacij. Študije na živalih ne kažejo vplivov na

sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Med nosečnostjo se sme zdravilo Atazanavir Mylan z ritonavirjem uporabljati le, če možne koristi upravičujejo možna tveganja.

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

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

Za priporočila o odmerjanju glejte poglavje 4.2 in za farmakokinetične podatke poglavje 5.2.

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost atazanavirja so ocenili v sklopu kombiniranega zdravljenja z drugimi protiretrovirusnimi zdravili v nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri 1.806 odraslih bolnikih, ki so prejeli atazanavir v odmerku 400 mg enkrat na dan (1.151 bolnikov, mediani čas zdravljenja 52 tednov, najdaljši čas zdravljenja 152 tednov) ali atazanavir v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan (655 bolnikov, mediani čas zdravljenja 96 tednov, najdaljši čas zdravljenja 108 tednov).

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

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

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

Tabelarni seznam neželenih učinkov

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

Bolezni imunskega sistema:	občasni: preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje:	občasni: zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, anoreksija, povečan apetit
Psihiatrične motnje:	občasni: depresija, dezorientiranost, anksioznost, nespečnost, motnje spanja, nenormalne sanje
Bolezni živčevja:	pogosti: glavobol; občasni: periferna nevropatija, sinkopa, amnezija, omotica, somnolenca, paragevzija
Očesne bolezni:	pogosti: očesni ikterus
Srčne bolezni:	občasni: torsade de pointes ^a ; redki: podaljšanje intervala Q-Tc ^a , edem, palpitacije
Žilne bolezni:	občasni: hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:	občasni: dispneja
Bolezni prebavil:	pogosti: bruhanje, driska, bolečina v trebuhu, navzea, dispepsija; občasni: vnetje trebušne slinavke, gastritis, distenzija abdominalna, aftozni stomatitis, flatulenca, suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:	pogosti: zlatenica; občasni: vnetje jeter, holelitiaza ^a , holestaza ^a ; redki: povečanje jeter in vranice, vnetje žolčnika ^a
Bolezni kože in podkožja:	pogosti: izpuščaj; občasni: multiformni eritem ^{a,b} , toksični izbruhi na koži ^{a,b} , sindrom medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (DRESS) ^{a,b} , angioedem ^a ,

	urtikarija, alopecija, pruritus; redki: Stevens-Johnsonov sindrom ^{a,b} , vezikobulozen izpuščaj, ekcem, vazodilatacija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:	občasni: atrofija mišic, artralgijska, mialgijska; redki: miopatija
Bolezni sečil:	občasni: nefrolitiazna ^a , hematurija, proteinurija, polakisurija, intersticijski nefritis, kronična ledvična bolezen ^a ; redki: bolečina v ledvicah
Motnje reprodukcije in dojk:	občasni: ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	pogosti: sindrom lipodistrofije ^b , utrujenost; občasni: bolečina v prsnem košu, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura, astenija; redki: motnje hoje

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

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

Opis izbranih neželenih učinkov

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

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

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa, vrednosti lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Kožni izpuščaj in z njim povezani sindromi

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

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

Patološke laboratorijske vrednosti

Najpogostejša patološka laboratorijska vrednost pri bolnikih, zdravljenih s shemami, ki so vključevale atazanavir in enega ali več zaviralcev nukleozidne/nukleotidne reverzne transkriptaze, je bilo zvišanje vrednosti celotnega bilirubina, predvsem indirektnega [nekonjugiranega] bilirubina (87 % 1., 2., 3. ali 4. stopnje). Zvišanje vrednosti celotnega bilirubina 3. ali 4. stopnje so zabeležili pri 37 % bolnikov (4. stopnje pri 6 % bolnikov). Pri predhodno že zdravljenih bolnikih, ki so atazanavir v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan prejeli v povprečju 95 tednov, se je zvišanje vrednosti bilirubina 3. in 4. stopnje pojavilo pri 53 % bolnikov. Pri predhodno še nezdravljenih bolnikih, ki so atazanavir v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v

odmerku 100 mg enkrat na dan prejeli v povprečju 96 tednov, se je zvišanje vrednosti bilirubina 3. in 4. stopnje pojavilo pri 48 % bolnikov (glejte poglavje 4.4).

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

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

Pediatrična populacija

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

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

Druge posebne skupine bolnikov

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Protivirusno delovanje *in vitro*

Atazanavir na celičnih kulturah kaže anti-HIV-1 aktivnost (vključno z vsemi testiranimi sevi) in anti-HIV-2 aktivnost.

Odpornost

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

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

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

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

10-20 %	Brez
---------	------

^a Število bolnikov s pari genotipov, označenimi kot virusni neodziv (HIV RNA \geq 400 kopij/ml). Substitucija M184I/V se je pri zdravljenju z atazanavirjem/ritonavirjem pojavila pri 5/26 bolnikov z virusnim neodzivom, pri zdravljenju z lopinavirjem/ritonavirjem pa pri 7/26 bolnikov z virusnim neodzivom.

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinični rezultati

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

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

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

Preglednica 5: Izidi učinkovitosti v Študiji 138^a

Parameter	Atazanavir/ritonavir ^b (300 mg/100 mg enkrat na dan) n=440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg dvakrat na dan) n=443	
	48. teden	96. teden	48. teden	96. teden
HIV RNA <50 kopij/ml, %				
Vsi bolniki ^d	78	74	76	68
Ocenjena razlika [95 % interval zaupanja] ^d	48. teden: 1,7 % [-3,8 %; 7,1 %] 96. teden: 6,1 % [0,3 %; 12,0 %]			
Analiza po protokolu ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Ocenjena razlika ^e [95 % interval zaupanja]	48. teden: -3 % [-7,6 %; 1,5 %] 96. teden: 2,2 % [-2,3 %; 6,7 %]			
HIV RNA <50 kopij/ml, % glede na izhodiščne lastnosti^d				
HIV RNA <100.000 kopij/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100.000 kopij/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Število celic CD4 <50 celic/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 do <100 celic/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 do <200 celic/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 celic/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
Srednja sprememba vrednosti HIV RNA od izhodišča, log₁₀ kopij/ml				
Vsi bolniki	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³				
Vsi bolniki	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³ glede na izhodiščne lastnosti				
HIV RNA <100.000 kopij/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100.000 kopij/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

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

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

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

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

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

^f Število ovrednotenih bolnikov.

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

V odprti, randomizirani primerjalni študiji je po 26- do 30-tedenskem indukcijskem obdobju zdravljenja z atazanavirjem 300 mg + ritonavirjem 100 mg enkrat na dan in dvema NRTI-jema

protivirusna učinkovitost med 48-tedenskim vzdrževalnim obdobjem zdravljenja pri z virusom HIV okuženih bolnikih s popolno supresijo replikacije virusa HIV pri zdravljenju z atazanavirjem 400 mg enkrat na dan brez okrepitev in dvema NRTI-jema (n=87) bila enaka kot pri zdravljenju z atazanavirjem + ritonavirjem in dvema NRTI-jema (n=85), kar so ovrednotili z deležem bolnikov z vrednostjo HIV RNA < 50 kopij/ml: 78 % bolnikov pri zdravljenju z atazanavirjem brez okrepitev in dvema NRTI-jema v primerjavi s 75 % bolnikov pri zdravljenju z atazanavirjem + ritonavirjem in dvema NRTI-jema.

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

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

Pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

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

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

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

Parameter	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg enkrat na dan) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg dvakrat na dan) n=123		Povprečna časovna razlika ATV/RTV/LPV/RTV [97,5 % IZ ^d]	
	48. teden	96. teden	48. teden	96. teden	48. teden	96. teden
Srednja sprememba vrednosti HIV RNA od izhodišča, log₁₀ kopij/ml						
Vsi bolniki	-1,93 (n=90 ^e)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12; 0,39]	0,14 [-0,13; 0,41]
HIV RNA <50 kopij/ml, %^f (bolniki z odzivom/ovrednoteno)						
Vsi bolniki	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA

HIV RNA <50 kopij/ml glede na izbrane PI substitucije v izhodišču^{f, g} % (bolniki z odzivom/ovrednoteno)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³						
Vsi bolniki	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

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

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

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

^d Interval zaupanja.

^e Število ovrednotenih bolnikov.

^f Analiza vključenih bolnikov ('*Intent-to-treat analysis*'), manjkajoče vrednosti obravnavane kot neuspeh. Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje z LPV/RTV in so dokončali zdravljenje pred 96. tednom v analizo 96- tedenskega zdravljenja niso vključeni. Delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml je bil v 48. tednu pri kombinaciji ATV/RTV 53 %, pri kombinaciji LPV/RTV pa 54 %. V 96. tednu je bil delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml pri kombinaciji ATV/RTV 43 %, pri kombinaciji LPV/RTV pa 46 %.

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

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

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

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

Pediatrična populacija

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

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

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

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

Parameter	Zdravljenje bolnikov, ki še niso prejeli kapsul atazanavirja/ritonavirja (300 mg/100 mg enkrat na dan) n=16	Zdravljenje bolnikov, ki so že prejeli kapsule atazanavirja/ritonavirja (300 mg/100 mg enkrat na dan) n=25
HIV RNA <50 kopij/ml, %^a		
Vsi bolniki	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA <400 kopij/ml, %^a		
Vsi bolniki	88 (14/16)	32 (8/25)
Povprečna sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³		
Vsi bolniki	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
HIV RNA <50 kopij/ml glede na izbrane PI substitucije v izhodišču,^c % (bolniki z odzivom/ovrednoteno^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥4	NA	0 (0/3)

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

^b Število ovrednotenih bolnikov.

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

^d Vključuje bolnike z izhodiščnimi podatki o odpornosti.

NA = Navedba smiselno ni potrebna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV (n=33, kombinirane študije), je bila pri ponavljajočih se odmerkih atazanavirja v odmerku 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan skupaj s hrano geometrijska srednja vrednost C_{max} (KV %) atazanavirja 4.466 (42 %) ng/ml.

Vrednost C_{max} je bila dosežena približno po 2,5 urah. Geometrijska srednja vrednost C_{min} (KV %) atazanavirja je bila 654 (76 %) ng/ml, geometrijska srednja vrednost AUC (KV %) atazanavirja pa 44.185 (51 %) ng•h/ml.

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

Učinek hrane

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Študije pri ljudeh in študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da se atazanavir v glavnem presnavlja z izoencimom CYP3A4 v oksigenirane metabolite. Metaboliti se nato z žolčem izločijo kot prosti ali glukuronidirani. Dodatna manj pomembna metabolna pot obsega N-dealkilacijo in hidrolizo. V plazmi so našli dva manj pomembna metabolita atazanavirja. Nobeden od metabolitov *in vitro* ni imel protivirusnega učinka.

Izločanje

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

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri zdravih preiskovancih se je skozi ledvice izločilo v nespremenjeni obliki približno 7 % uporabljenega odmerka atazanavirja. Farmakokinetičnih podatkov o sočasni uporabi atazanavirja z ritonavirjem pri bolnikih z ledvično insuficienco ni. Uporabo atazanavirja (brez ritonavirja) so

raziskovali pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic (n=20), vključno z bolniki, ki so se zdravili s hemodializo. Bolniki so prejeli ponavljajoče se odmerke po 400 mg enkrat na dan. Študija ima sicer nekaj omejitev (npr. ni vrednotila koncentracij nevezanega zdravila), vendar pa rezultati kažejo, da se v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, farmakokinetični parametri atazanavirja zmanjšajo za 30 % do 50 %. Mehanizem za to zmanjšanje ni znan. (glejte poglavji 4.2 in 4.4.)

Okvara jeter

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

Starost/spol

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

Rasa

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

Nosečnost

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

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

Farmakokinetični parameter	atazanavir 300 mg z ritonavirjem 100 mg		
	Drugo trimesečje nosečnosti (n=9)	Tretje trimesečje nosečnosti (n=20)	Po porodu ^a (n=36)
C_{max} ng/ml geometrična sredina (KV %)	3.729,09 (39)	3.291,46 (48)	5.649,10 (31)
AUC ng•h/ml geometrična sredina (KV %)	34.399,1 (37)	34.251,5 (43)	60.532,7 (33)
C_{min} ng/ml ^b geometrična sredina (KV %)	663,78 (36)	668,48 (50)	1.420,64 (47)

^a Najvišje koncentracije atazanavirja in vrednosti AUC so bile po porodu (4-12 tednov) za približno od 26 do 40 % višje od vrednosti, predhodno ugotovljenih pri z virusom HIV okuženih bolnicah, ki niso bile noseče. Najnižje plazemske koncentracije atazanavirja v stanju dinamičnega ravnovesja so bile po porodu za približno 2-krat višje od koncentracij, predhodno ugotovljenih pri z virusom HIV okuženih bolnicah, ki niso bile noseče.

^b C_{min} je koncentracija 24 ur po uporabi odmerka.

Pediatrična populacija

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsul

laktoza monohidrat
krospovidon
magnezijev stearat.

Pokrovček ovojnice kapsule za Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule

rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
patentno modro V (E131)
želatina

Telo ovojnice kapsule za Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)
patentno modro V (E131)
želatina

Pokrovček ovojnice kapsule za Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
želatina

Telo ovojnice kapsule za Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule

rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
patentno modro V (E131)
želatina

Pokrovček ovojnice kapsule za Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule

rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
želatina

Telo ovojnice kapsule za Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule

rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
patentno modro V (E131)
želatina

Tiskarsko črnilo

šelak
propilenglikol
amonijak, koncentrirana raztopina
črni železov oksid (E172)
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Za plastenke: Po prvem odprtju porabiti v 90 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

150 mg trde kapsule

OPA/alu/PVC – aluminijevi pretisni omoti s po 60 trdih kapsul, 60 x 1 (posamezni odmerek) trdo kapsulo.

PVC/PVDC/Alu pretisni omoti s po 60, 60 x 1 (posamezni odmerek) trdo kapsulo.

HDPE plastenke s polipropilensko navojno zaporko s po 60 trdimi kapsulami

200 mg trde kapsule

OPA/alu/PVC – aluminijevi pretisni omoti s po 60 trdih kapsul, 60 x 1 (posamezni odmerek) trdo kapsulo.

PVC/PVDC/Alu pretisni omoti s po 60, 60 x 1 (posamezni odmerek) trdo kapsulo.

HDPE plastenke s polipropilensko navojno zaporko s po 60 trdimi kapsulami

300 mg trde kapsule

OPA/alu/PVC – aluminijevi pretisni omoti s po 30 trdih kapsul, 30 x 1 (posamezni odmerek) trdo kapsulo.

PVC/PVDC/Alu pretisni omoti s po 60, 60 x 1 (posamezni odmerek) trdo kapsulo.

HDPE plastenke s polipropilensko navojno zaporko s po 30, 90 trdimi kapsulami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22 avgust 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJNJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

▪ Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve za predložitev redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh nadaljnjih posodobitev, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- Na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- Ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE ZA 150 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule
atazanavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul
60 x 1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Kapsule morate pogoltniti cele. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI ZA 150 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule
atazanavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan S.A.S.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKE ZA 150 MG TRDE KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule
atazanavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Kapsule morate pogoltniti cele. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Po prvem odprtju: porabiti v 90 dneh.
Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1091/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA ZA PLASTENKO ZA 150 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule
atazanavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:
Po prvem odprtju: porabiti v 90 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1091/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE ZA 200 MG TRDE KAPSULE****1 IME ZDRAVILA**

Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule
atazanavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul
60 trdih kapsul
60 x 1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Kapsule morate pogoltniti cele. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA 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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI ZA 200 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule
atazanavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan S.A.S.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKE ZA 200 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule
atazanavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Kapsule morate pogoltniti cele. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:
Po prvem odprtju: porabiti v 90 dneh.
Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1091/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA ZA PLASTENKO ZA 200 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule
atazanavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:
Po prvem odprtju: porabiti v 90 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1091/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE ZA 300 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule
atazanavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 300 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul
30 x 1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Kapsule morate pogoltniti cele. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Navedba smiselno ni potrebna.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI ZA 300 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule
atazanavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan S.A.S.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKE ZA 300 MG TRDE KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule
atazanavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 300 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul
90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Kapsule morate pogoltniti cele. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Po prvem odprtju: porabiti v 90 dneh.
Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

NALEPKA ZA PLASTENKO ZA 200 MG TRDE KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule
atazanavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 300 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul
90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Po prvem odprtju: porabiti v 90 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule

Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule

Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule

atazanavir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Atazanavir Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Atazanavir Mylan
3. Kako jemati zdravilo Atazanavir Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Atazanavir Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Atazanavir Mylan in za kaj ga uporabljamo

Atazanavir Mylan je zdravilo, ki deluje proti virusom (ali retrovirusom). Spada v skupino zaviralcev proteaz. To zdravilo deluje na okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) tako, da zavre proteine, ki jih HIV potrebuje za razmnoževanje. Zmanjša število virusov HIV v telesu in tako okrepi imunski sistem. Na ta način zdravilo Atazanavir Mylan zmanjša tveganje, da bi se razvile bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV.

Kapsule Atazanavir Mylan lahko uporabljajo odrasli in otroci, stari 6 let in več. Zdravnik vam je predpisal zdravilo Atazanavir Mylan, ker ste okuženi s HIV, ki povzroča sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS). Običajno se predpisuje v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV. Z zdravnikom se posvetujte, kakšna kombinacija anti-HIV zdravil z zdravilom Atazanavir Mylan bi bila za vas najboljša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Atazanavir Mylan

Ne jemljite zdravila Atazanavir Mylan

- **če ste alergični** na atazanavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- **če imate zmerno do hudo okvaro jeter.** Zdravnik bo s preiskavami ovrednotil resnost jetrne bolezni in se tako prepričal, če je zdravljenje z zdravilom Atazanavir Mylan za vas primerno.
- **če jemljete katero od naslednjih zdravil:** glejte tudi *Druga zdravila in zdravilo Atazanavir Mylan*
 - rifampicin, antibiotik, s katerim zdravimo tuberkulozo,
 - astemizol ali terfenadin (z njima zdravimo simptome alergije in ju ponekod dobimo brez recepta); cisaprid (zdravilo za zdravljenje refluksa želodčne vsebine ali zgage); pimozid (zdravilo za zdravljenje shizofrenije); kinidin ali bepridil (zdravili za

uravnavanje srčnega ritma); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (zdravila za zdravljenje glavobolov); alfuzosin (uporabljamo ga za zdravljenje povečane prostate),

- kvetiapin (uporabljamo ga za zdravljenje shizofrenije, bipolarni motnje in hude depresije),
- lurasidon (uporabljamo ga za zdravljenje shizofrenije),
- pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora),
- triazolam in peroralne oblike (ki se jih jemlje skozi usta) midazolama (uporabljamo jih kot pomoč pri težavah s spanjem in/ali za ublažitev tesnobe),
- simvastatin in lovastatin (uporabljamo ju za zniževanje holesterola v krvi),
- zdravila, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir (uporabljajo se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C).

Med zdravljenjem z zdravilom Atazanavir Mylan ne smete uporabljati sildenafilila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije. Sildenafilil uporabljamo tudi za zdravljenje erektilne disfunkcije. Če sildenafilil uporabljate za zdravljenje erektilne disfunkcije, o tem obvestite zdravnika.

Takoj povejte zdravniku, če jemljete katero od naštetih zdravil.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Atazanavir Mylan ne ozdravi okužbe s HIV. Kljub zdravljenju se lahko razvijejo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo s HIV. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Nekateri ljudje morajo biti posebej previdni pri jemanju zdravila Atazanavir Mylan. Pred začetkom jemanja zdravila Atazanavir Mylan se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom in se prepričajte, da vaš zdravnik ve:

- če imate hepatitis B ali C,
- če se pojavijo znaki ali simptomi žolčnih kamnov (bolečina v desnem predelu trebuha),
- če imate hemofilijo tipa A ali B,
- če se zdravite s hemodializo.

Atazanavir lahko vpliva na delovanje ledvic.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu ledvičnih kamnov. Če se pojavijo znaki ali simptomi ledvičnih kamnov (bolečina v ledvenem predelu, krvav urin, boleče uriniranje), o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, o tem takoj obvestite zdravnika. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitanje, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje

imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu hiperbilirubinemije (zvišanje vrednosti bilirubina v krvi). Znak je lahko blago rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic. Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu resnega kožnega izpuščaja, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom. V primeru pojava kožnega izpuščaja o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Če opazite spremembo srčnega utripa (spremembe srčnega ritma), obvestite zdravnika.

Pri otrocih, ki prejemajo zdravilo Atazanavir Mylan, bo morda potrebno spremljati delovanje srca, o čemer se bo odločil otrokov zdravnik.

Otroci

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, mlajšim od 3 mesecev in s telesno maso, manjšo od 5 kg. Uporabe atazanavirja pri otrocih, mlajših od 3 mesecev in s telesno maso, manjšo od 5 kg, zaradi tveganja za pojav resnih zapletov niso raziskovali.

Druga zdravila in zdravilo Atazanavir Mylan

Zdravila Atazanavir Mylan ne smete jemati z nekaterimi drugimi zdravili, ki so navedena na začetku poglavja 2 pod Ne jemljite zdravila Atazanavir Mylan.

So tudi druga zdravila, ki jih ne smete jemati v kombinaciji z zdravilom Atazanavir Mylan. Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- druga zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (npr. indinavir, nevirapin in efavirenz),
- boceprevir (zdravilo za zdravljenje hepatitisa C),
- sildenafil, vardenafil ali tadalafil (zdravila za zdravljenje moške impotence (erektilna disfunkcija)),
- Če med zdravljenjem z zdravilom Atazanavir Mylan jemljete peroralne kontraceptive (“**tabletko**”) za preprečevanje nosečnosti, jih morate jemati natančno po zdravnikovih navodilih. Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka.
- vsa zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje bolezni, povezanih z želodčno kislino (npr. antacidi, ki jih je treba jemati 1 uro pred zdravilom Atazanavir Mylan ali 2 uri po zdravilu Atazanavir Mylan, antagonisti histaminskih receptorjev H₂, kot je famotidin, in zaviralci protonске črpalke, kot je omeprazol),
- zdravila za znižanje zvišanega krvnega tlaka, za upočasnitev srčnega utripa ali za uravnavanje srčnega ritma (amiodaron, diltiazem, sistemski lidokain, verapamil),
- atorvastatin, pravastatin in fluvastatin (zdravila za zniževanje holesterola v krvi),
- salmeterol (zdravilo za zdravljenje astme),
- ciklosporin, takrolimus in sirolimus (zdravila, ki zavirajo imunski sistem),
- nekateri antibiotiki (rifabutin, klaritromicin),
- ketokonazol, itraconazol in vorikonazol (antimikotiki),
- varfarin (antikoagulant za preprečevanje krvnih strdkov),
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital in lamotrigin (antiepileptiki),
- irinotekan (zdravilo za zdravljenje raka),
- pomirjevala (npr. midazolam, ki ga uporabljamo v obliki injekcij),
- buprenorfin (uprabljamo ga za zdravljenje zasvojenosti z opioidi in lajšanje bolečine).

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje ritonavirja, zdravila, ki se jemlje skupaj z zdravilom Atazanavir Mylan. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če uporabljate flutikazon ali budesonid (kot razpršilo oziroma kapljice za nos ali inhalator za zdravljenje alergičnih simptomov ali astme).

Zdravilo Atazanavir Mylan skupaj s hrano in pijačo

Pomembno je, da zdravilo Atazanavir Mylan jemljete skupaj s hrano (med kosilom ali z obilnejšim obrokom) in tako telesu olajšate absorpcijo zdravila.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Atazanavir, učinkovina zdravila Atazanavir Mylan, se izloča v materino mleko. Bolnice med zdravljenjem z zdravilom Atazanavir Mylan ne smejo dojit. Ženskam, okuženim s HIV, ne priporočamo dojenja, zaradi možnosti prenosa virusa z mlekom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če občutite omotico ali vrtoglavico, ne vozite vozil ali upravljajte s stroji in se takoj posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Atazanavir Mylan vsebuje laktozo.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (na primer laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Atazanavir Mylan

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Tako ste lahko prepričani, da bo zdravilo najbolj učinkovalo in se boste izognili tveganju, da bi se med zdravljenjem razvila odpornost virusa.

Priporočeni odmerek zdravila Atazanavir Mylan kapsule za odrasle je 300 mg enkrat na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan in skupaj s hrano, v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV. Zdravnik bo točno odredil vaš odmerek zdravila Atazanavir Mylan glede na druga zdravila proti HIV.

Pri otrocih (starih od 6 do manj kot 18 let) bo ustrezen odmerek določil otrokov zdravnik na osnovi telesne mase otroka. Odmerek kapsul Atazanavir Mylan za otroke se izračuna na osnovi telesne mase in se ga jemlje enkrat na dan skupaj s hrano in 100 mg ritonavirja, kot je prikazano v spodnji preglednici:

Telesna masa (kg)	Odmerek zdravila Atazanavir Mylan enkrat na dan (mg)	Odmerek ritonavirja* enkrat na dan (mg)
15 do manj kot 35	200	100
Najmanj 35	300	100

*Uporablja se lahko ritonavir v obliki kapsul, tablet ali peroralne raztopine.

Za pediatrične bolnike, stare najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg, so morda na voljo druge oblike tega zdravila. Prehod z zdravljenja z drugimi farmacevtskimi oblikami zdravila na zdravljenje z zdravilom v obliki kapsul je priporočljiv takoj, ko lahko bolniki kapsule zanesljivo pogoltnejo.

Pri zamenjavi med drugimi farmacevtskimi oblikami in kapsulami se bo odmerek morda spremenil. Zdravnik bo ustrezen odmerek določil na osnovi telesne mase otroka.

Za otroke, mlajše od 3 mesecev, priporočila za odmerjanje zdravila Atazanavir Mylan niso na voljo.

Kapsule Atazanavir Mylan vzemite skupaj s hrano (s kosilom ali z obilnejšim obrokom). Kapsule pogoltnite cele. **Kapsul ne odpirajte.**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Atazanavir Mylan, kot bi smeli

Če ste vzeli ali je otrok vzel prevelik odmerek zdravila Atazanavir Mylan, se lahko pojavi rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic (zlatenica) in nepravilen srčni utrip (podaljšanje intervala QTc).

Če ste po nesreči vzeli prevelik odmerek zdravila Atazanavir Mylan, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Atazanavir Mylan

Če ste pozabili vzeti odmerek, pozabljeni odmerek vzemite čimprej skupaj s hrano in nato vzemite naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne vzemite pozabljenega odmerka. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. **Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.**

Če ste prenehali jemati zdravilo Atazanavir Mylan

Zdravila Atazanavir Mylan ne smete prenehati jemati, dokler se ne posvetujete z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe s HIV ni vedno lahko ugotoviti ali so neželeni učinki posledica jemanja atazanavirja ali drugih zdravil, ki jih jemljete, ali so posledica okužbe s HIV. Povejte zdravniku, če ste opazili kar koli neobičajnega.

Med zdravljenjem HIV lahko pride do povečanja telesne mase in vrednosti lipidov in glukoze v krvi. To je deloma povezano s povrnjenim zdravjem in življenjskim slogom in v primeru lipidov v krvi včasih z zdravili za zdravljenje HIVa. Zdravnik bo opravil presikave za omenjene spremembe.

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, o tem nemudoma obvestite zdravnika:

- Poročali so o kožnem izpuščaju in srbenju, ki je včasih lahko hudo. Izpuščaj običajno izzveni v 2 tednih brez kakršne koli spremembe zdravljenja z zdravilom Atazanavir Mylan. Hud kožni izpuščaj se lahko pojavi v povezavi z drugimi simptomi, ki so lahko resni. Če opazite hud izpuščaj ali izpuščaj, ki ga spremljajo simptomi, podobni gripi, mehurji, zvišana telesna temperatura, razjede v ustih, bolečina v mišicah ali sklepih, otekanje obraza, vnetje oči s posledično rdečino oči (konjunktivitis), boleči, topli ali rdeči vozlički (noduli), zdravilo Atazanavir Mylan takoj prenehajte jemati in se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Pogosto so poročali o rumenem obarvanju kože ali očesnih beločnic, ki je posledica visokih vrednosti bilirubina v krvi. Ta neželeni učinek pri odraslih in dojenčkih, starejših od 3 mesecev, običajno ni nevaren, vendar pa je lahko simptom resne težave. Če opazite rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Občasno lahko pride do sprememb srčnega utripa (sprememba srčnega ritma). V primeru omotice, vrtoglavice ali nenadne omedlevice, o tem nemudoma obvestite zdravnika. To so lahko simptomi resnih težav s srcem.
- Občasno lahko pride do težav z jetri. Zdravnik mora pred začetkom zdravljenja z zdravilom Atazanavir Mylan in med zdravljenjem opravljati krvne preiskave. Če imate težave z jetri, vključno z hepatitisom B ali C, se težave z jetri lahko poslabšajo. V primeru temnega urina

(barva čaja), srbenja, rumenega obarvanja kože ali očesnih beločnic, bolečine v trebuhu, svetlega blata ali siljenja na bruhanje, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

- Pri osebah, ki jemljejo atazanavir, se občasno lahko pojavijo težave z žolčnikom. Simptomi težav z žolčnikom lahko vključujejo bolečino v desnem ali srednjem predelu trebuha, siljenje na bruhanje, bruhanje, zvišano telesno temperaturo ali rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic.
- Atazanavir lahko vpliva na delovanje ledvic.
- Pri osebah, ki jemljejo atazanavir, se občasno lahko pojavijo ledvični kamni. V primeru pojava simptomov ledvičnih kamnov, ki lahko vključujejo bolečino v spodnjem delu hrbta ali spodnjem predelu trebuha, kri v urinu ali bolečino pri uriniranju, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol;
- bruhanje, driska, bolečine v trebuhu (bolečine ali neugodje v želodcu), siljenje na bruhanje, dispepsija (prebavne motnje);
- izčrpanost (močna utrujenost).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- periferna nevropatija (odrevenelost, oslabelost, zbadanje ali bolečina v rokah ali nogah);
- preobčutljivost (alergijska reakcija);
- astenija (neobičajna utrujenost ali slabotnost);
- zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, anoreksija (izguba apetita), povečanje apetita;
- depresija, tesnoba, motnje spanja;
- dezorientiranost, amnezija (izguba spomina), omotica, somnolenca (zaspanost), neobičajne sanje;
- sinkopa (omedlevica), hipertenzija (visok krvni tlak);
- dispneja (oteženo dihanje);
- pankreatitis (vnetje trebušne slinavke), gastritis (vnetje želodca), aftozni stomatitis (razjede in vnetje v ustih), paragevzija (motnje okusa), flatulenca (vetrovi), suha usta, napet trebuh; □
- angioedem (hudo otekanje kože in drugih tkiv, najpogosteje ustnic ali oči);
- alopecija (neobičajno izpadanje ali redčenje las), pruritus (srbenje);
- atrofija mišic (zmanjšanje mišične mase), artralgija (bolečina v sklepu), mialgija (bolečine v mišicah);
- intersticijski nefritis (vnetje ledvic), hematurija (kri v urinu), proteinurija (presežek beljakovin v urinu), polakisurija (pogostejše uriniranje);
- ginekomastija (povečanje dojk pri moških);
- bolečine v prsih, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura;
- insomnia (nespečnost).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- motnje hoje (nenormalen način hoje);
- edem (oteklina);
- hepatosplenomegalija (povečanje jeter in vranice);
- miopatija (bolečina, občutljivost ali slabost mišic, ki ni posledica telesnega napora);
- bolečine v ledvicah.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Atazanavir Mylan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki, škatli ali pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shtanjajte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za plastenke: Po prvem odprtju, porabite v 90 dneh.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Atazanavir Mylan

Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule

- Zdravilna učinkovina je atazanavir. Ena kapsula vsebuje 150 mg atazanavirja (v obliki sulfata).
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 'Zdravilo Atazanavir Mylan vsebuje laktozo) krosповidon, magnezijev stearat. Ovojnica kapsule in tiskarsko črnilo vsebujeta rdeči železov oksid (E172), titanov diaoksid (E171), patentno modro V (E131), želatino, šelak, propilenglikol, koncentrirano raztopino amonijaka, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid.

Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule

- Zdravilna učinkovina je atazanavir. Ena kapsula vsebuje 200 mg atazanavirja (v obliki sulfata).
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 'Zdravilo Atazanavir Mylan vsebuje laktozo) krosповidon, magnezijev stearat. Ovojnica kapsule in tiskarsko črnilo vsebujeta titanov dioksid (E171), indigotin (E132), rumeni železov oksid (E172), patentno modro V (E131), želatino, šelak, propilenglikol, koncentrirano raztopino amonijaka, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid.

Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule

- Zdravilna učinkovina je atazanavir. Ena kapsula vsebuje 300 mg atazanavirja (v obliki sulfata).
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 'Zdravilo Atazanavir Mylan vsebuje laktozo) krosповidon, magnezijev stearat. Ovojnica kapsule in tiskarsko črnilo vsebujeta rumeni železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), patentno modro V (E131), želatino, šelak, propilenglikol, koncentrirano raztopino amonijaka, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid.

Izgled zdravila ATAZANAVIR MYLAN in vsebina pakiranja

Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule so zelenskasto-modre in modre neprozorne kapsule s črnim črnilom odtisnjeno oznako 'MYLAN' preko 'AR150' na telesu in pokrovčku kapsule.

Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule so modre in zelenskasto-modre neprozorne kapsule s črnim črnilom odtisnjeno oznako 'MYLAN' preko 'AR200' na telesu in pokrovčku kapsule.

Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule so rdeče in zelenskasto-modre neprozorne kapsule s črnim črnilom odtisnjeno oznako 'MYLAN' preko 'AR300' na telesu in pokrovčku kapsule.

Zdravilo Atazanavir Mylan 150 mg trde kapsule

Zdravilo je na voljo v pretisnih omotih s 60 ali 60 x 1 (posamezni odmerek) kapsulo ali v plastenkah s po 60 trdimi kapsulami.

Zdravilo Atazanavir Mylan 200 mg trde kapsule

Zdravilo je na voljo v pretisnih omotih s 30, 60 ali 60 x 1 (posamezni odmerek) kapsulo ali v plastenkah s po 60 trdimi kapsulami.

Zdravilo Atazanavir Mylan 300 mg trde kapsule

Zdravilo je na voljo v pretisnih omotih s 30 ali 30 x 1 (posamezni odmerek) kapsulo ali v plastenkah s po 30 ali 90 trdimi kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalci

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Nederland

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

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

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland
Mylan Ireland
Tel: +353 (0) 87 1694982

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

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

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

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

Suomi/Finland
Mylan OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Sverige
Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija
BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom
Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

