

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Krka 150 mg tvrde kapsule
Atazanavir Krka 200 mg tvrde kapsule
Atazanavir Krka 300 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Atazanavir Krka 150 mg tvrde kapsule

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 79,43 mg laktoza hidrata.

Atazanavir Krka 200 mg tvrde kapsule

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 105,91 mg laktoza hidrata.

Atazanavir Krka 300 mg tvrde kapsule

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 158,86 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

Atazanavir Krka 150 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinozna kapsula, veličine br. 1. Tijelo kapsule je bijele do gotovo bijele boje, kapica kapsule je smečkastonarančaste boje. Na kapici kapsule je utisnuta crna oznaka A150. Sadržaj kapsule je žućkastobijeli do žutobijeli prašak.

Atazanavir Krka 200 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinozna kapsula, veličine br. 0. Tijelo i kapica kapsule su smečkastonarančaste boje. Na kapici kapsule je utisnuta crna oznaka A200. Sadržaj kapsule je žućkastobijeli do žutobijeli prašak.

Atazanavir Krka 300 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinozna kapsula, veličine br. 00. Tijelo kapsule je bijele do gotovo bijele boje, kapica kapsule je tamnosmeđe boje. Na kapici kapsule je utisnuta bijela oznaka A300. Sadržaj kapsule je žućkastobijeli do žutobijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Atazanavir Krka kapsule, koje se primjenjuju istodobno s niskom dozom ritonavira, indicirane su u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih, koji su zaraženi virusom HIV-1 (vidjeti dio 4.2).

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

Odabir lijeka Atazanavir Krka za liječenje već liječenih odraslih i pedijatrijskih bolesnika treba biti utemeljen na pojedinačnom testiranju virusne rezistencije i prethodnom liječenju pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Odrasli

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

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

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

Tablica 1: Doza Atazanavir Krka kapsula s ritonavirovom za pedijatrijske bolesnike (u dobi od 6 do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 15 kg)

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

^a Ritonavir kapsule, tablete ili oralna otopina.

Pedijatrijski bolesnici (u dobi od najmanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg):

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

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

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

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

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće:

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

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

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

(Vidjeti dio 4.4 "Prekid primjene ritonavira samo pod restriktivnim uvjetima").

Tijekom postpartalnog razdoblja:

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

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

Pedijatrijski bolesnici (mlađi od 3 mjeseca)

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

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Kapsule treba progutati cijele.

4.3 Kontraindikacije

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

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

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

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

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

Istodobna primjena s lijekovima koji su jaki induktori enzima CYP3A4 zbog mogućeg gubitka terapijskog učinka i razvoja moguće rezistencije (npr. rifampicin, gospina trava, apalutamid, enkorafenib, ivosidenib, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijekova koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže fiksnu kombinaciju glekaprevir/pibrentasvir (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Bolesnici s drugim istodobno prisutnim bolestima

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

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

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

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

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

Tjelesna težina i metabolički parametri

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

U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da atazanavir (s ili bez ritonavira) izaziva dislipidemiju u

manjem opsegu nego drugi slični lijekovi.

Hiperbilirubinemija

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

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

Prekid primjene ritonavira samo pod restriktivnim uvjetima

Preporučeni standardni režim liječenja je Atazanavir Krka pojačan ritonaviro, čime se osiguravaju optimalni farmakokinetički parametri i optimalna razina virološke supresije.

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

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

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

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

Kolelitijaza

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

Kronična bubrežna bolest

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

Nefrolitijaza

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

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (CART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Obično su takve reakcije zapažene tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja CART-om. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i upalu pluća uzrokovanu s *Pneumocystis jirovecii*. Potrebno je provjeriti sve upalne simptome i po potrebi uvesti liječenje. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da postoji više uzroka osteonekroze (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, povišen indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze zabilježeni su osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnicima treba preporučiti da potraže liječnički savjet ako osjete bolove ili ukočenost u zglobovima ili imaju otežano kretanje.

Osip i povezani sindromi

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

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

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

Interakcije s drugim lijekovima

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Atazanavir Krka s atorvastatinom (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Atazanavir Krka s nevirapihom ili efavirenzom (vidjeti dio 4.5). Ako je potrebno istodobno primjenjivati Atazanavir Krka s nekim NNRTI-jem, može se razmotriti povišenje doze lijeka Atazanavir Krka na 400 mg i ritonavira na 200 mg u kombinaciji s efavirenzom, uz pažljivo praćenje bolesnika.

Atazanavir uglavnom metabolizira enzim CYP3A4. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Atazanavir Krka i lijekova koji induciraju CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

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

Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i lijeka Atazanavir Krka s ritonavirirom, osim ako procjena omjera koristi i rizika opravdava primjenu vorikonazola.

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

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Atazanavir Krka/ritonavir i flutikazona ili drugih kortikosteroida koje metabolizira enzim CYP3A4, osim ako je moguća korist liječenja veća od rizika

od učinaka sistemskih kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena salmeterola i lijeka Atazanavir Krka može rezultirati pojačanim kardiovaskularnim nuspojavama salmeterola. Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i lijeka Atazanavir Krka (vidjeti dio 4.5).

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost

Asimptomatsko produljenje PR intervala bilo je češće u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih. U pedijatrijskih je bolesnika bio zabilježen asimptomatski AV blok prvog i drugog stupnja (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez s lijekovima za koje se zna da izazivaju produljenje PR intervala. U pedijatrijskih bolesnika s već prisutnim poremećajem provođenja (atrioventrikularni blok drugog ili višeg stupnja ili kompletni blok grane) Atazanavir Krka treba primjenjivati s oprezom i samo ako je korist veća od rizika. Preporučuje se nadzor srčane funkcije na temelju kliničkih znakova (npr. bradikardije).

Djelotvornost

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

Pomoćne tvari

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Atazanavir se metabolizira u jetri putem enzima CYP3A4. Atazanavir inhibira enzim CYP3A4. Stoga je Atazanavir Krka kontraindiciran s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4 i imaju usku terapijsku širinu, kao što su: kvetiapin, lurasidon, alfuzozin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoziđ, kinidin, bepridil, triazolam, peroralno primijenjen midazolam, lomitapid i alkaloidi ergota, osobito ergotamin i dihidroergotamin (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena lijeka atazanavira s lijekovima koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir kontraindicirana je zbog povišene koncentracije grazoprevira i elbasvira u plazmi i postoji rizik povišenja vrijednosti ALT-a zbog povećane koncentracije grazoprevira (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena atazanavira s lijekovima koje sadrže fiksnu kombinaciju glekaprevir/pibrentasvir, kontraindicirana je, jer postoji rizik povišenja vrijednosti ALT-a zbog značajnog povećanja koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi (vidjeti dio 4.3).

Druge interakcije

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

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

Interakcije između atazanavira i drugih lijekova, uključujući onih za koje je istodobna primjena kontraindicirana, navedene su u sljedećoj tablici:

Tablica 2: Interakcije između atazanavira i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
ANTI – HCV LIJEKOVI		
Grazoprevir 200 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg jedanput 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%) Grazoprevir C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) Koncentracije grazoprevira su značajno porasle kada je primjenjivan istodobno s atazanavirom/ritonavirirom.	Istodobna primjena lijeka atazanavira s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindicirana zbog očekivanog povišenja koncentracije grazoprevira u plazmi, te povezano povećanog rizika povišenja vrijednosti ALT-a (vidjeti dio 4.3).
Elbasvir 50 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg jedanput na dan)	Atazanavir AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C _{max} : ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C _{min} : ↑15% (↑2% ↑29%) Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Koncentracije elbasvira bile su povišene s istodobnom primjenom atazanavira/ritonavira.	

Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voksilaprevir 100 mg jedna doza* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg jedanput na dan)	Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C _{max} : ↑29% (↑9% ↑52%) Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C _{max} : ↑29% (↑7% ↑56%) Voksilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voksilaprevir C _{max} : ↑342% (↑265% ↑435%) *Nedostatak veze farmakokinetičke interakcije 70-143% Nije ispitivan utjecaj na izloženost atazanaviru i ritonaviru. Očekivano: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir Mehanizam interakcije između atazanavir/ritonavir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir je inhibicija OATP1B, P-gp, i CYP3A.	Očekuje se da istodobna primjena atazanavira s lijekovima koji sadrže voksilaprevir povećava koncentraciju voksilaprevira. Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira s režimima koji uključuju voksilaprevir.
Glekaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg jedanput na dan*)	Glekaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glekaprevir C _{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) Glekaprevir C _{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C _{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C _{min} : ↑129% (↑95% ↑168%) *Prijavljen je učinak atazanavira i ritonavira na prvu dozu glekaprevira i pibrentasvira.	Istodobna primjena atazanavira s glekaprevir/pibrentasvirom kontraindicirana je jer postoji rizik povišenja vrijednosti ALT-a zbog značajnog povećanja koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi (vidjeti dio 4.3).
ANTITROMBOCITNI LIJEKOVI		
TiKagrelor	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirirom.	Istodobna primjena lijeka atazanavira s tikagrelorom ne preporučuje se zbog mogućeg pojačanog antitrombotičnog djelovanja tikagrelora.
Klopidogrel	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirirom.	Istodobna primjena s klopidogrelom ne preporučuje se zbog mogućeg smanjenog antitrombotičnog djelovanja klopidogrela.
Prasugrel	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirirom.	Pri istodobnoj primjeni prasugrela i atazanavira (uz ritonavir ili bez njega) nije potrebna prilagodba doze.
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
<i>Inhibitori proteaze:</i> Istodobna primjena atazanavira s ritonavirirom i drugih inhibitora proteaze nije ispitana, ali pretpostavlja se da bi povećala izloženost drugim inhibitorima proteaze. Stoga se njihova istodobna primjena ne preporučuje.		

Ritonavir 100 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan) Ispitivanja provedena u bolesnika s HIV-infekcijom.	Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* *U kombiniranoj analizi, atazanavir 300 mg s ritonavinom 100 mg (n=33) uspoređen je s atazanavinom 400 mg bez ritonavira (n=28). Mehanizam interakcije između atazanavira i ritonavira je inhibicija enzima CYP3A4.	Ritonavir 100 mg jedanput na dan primjenjuje se kao pojačivač farmakokinetike atazanavira.
Indinavir	Indinavir je povezan s indirektnom hiperbilirubinemijom zbog povišenja nekonjugiranog bilirubina, što je posljedica inhibicije UGT.	Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira i indinavira (vidjeti dio 4.4).
<i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI-jevi)</i>		
Lamivudin 150 mg dvaput na dan + zidovudin 300 mg dvaput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Nije opažen značajni učinak na koncentracije lamivudina i zidovudina.	Na temelju ovih podataka i budući da se ne očekuje značajan učinak ritonavira na farmakokinetiku NRTI-jeva, ne očekuje se da će istodobna primjena ovih lijekova i atazanavira značajno promijeniti izloženost tim istodobno primijenjenim lijekovima.
Abakavir	Ne očekuje se da će istodobna primjena abakavira i atazanavira značajno promijeniti izloženost abakaviru.	
Didanozin (puferirane tablete) 200 mg/stavudin 40 mg, oba u jednokratnoj dozi (atazanavir 400 mg, jednokratna doza)	Atazanavir, istodobna primjena s ddl+d4T (natašte) Atazanavir AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C _{max} : ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C _{min} : ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanavir, primijenjen 1 sat nakon ddl+d4T (natašte) Atazanavir AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C _{max} : ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C _{min} : ↔3% (↓39% ↑73%) Koncentracije atazanavira jako su se smanjile kad je primijenjen istodobno s didanozinom (puferirane tablete) i stavudinom. Mehanizam interakcije je smanjenje topljivosti atazanavira s povećanjem pH povezanom s prisutnošću antacida u puferiranim tabletama didanozina. Nije opažen značajan učinak na koncentracije didanozina i stavudina.	Didanozin treba uzeti natašte 2 sata nakon uzimanja atazanavira, koji se uzima s hranom. Ne očekuje se da će istodobna primjena stavudina i atazanavira značajno promijeniti izloženost stavudinu.
Didanozin (želučanootporne kapsule) 400 mg, jednokratna doza (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonavinom 100 mg jedanput na dan)	Didanozin (s hranom) Didanozin AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Didanozin C _{max} : ↓38% (↓48% ↓26%) Didanozin C _{min} : ↑25% (↓8% ↑69%) Nije opažen značajan učinak na koncentracije atazanavira kad je primijenjen sa želučanootpornim kapsulama didanozina, ali primjena s hranom smanjila je koncentracije didanozina.	

Tenofovirdizoproksilfumarat 300 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan) 300 mg tenofovirdizoproksilfumarata što odgovara 245 mg tenofovirdizoproksila. Ispitivanja provedena u bolesnika s HIV-infekcijom	Atazanavir AUC: ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanavir C_{max}: ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavir C_{min}: ↓23% (↓43% ↑2%) * *U kombiniranoj analizi nekoliko kliničkih ispitivanja, atazanavir/ritonavir 300/100 mg primijenjeni istodobno s tenofovirdizoproksilfumaratom 300 mg (n=39) uspoređivani su s atazanavirom/ritonaviro 300/100 mg (n=33). Djelotvornost atazanavira s ritonaviro u kombinaciji s tenofovirdizoproksilfumaratom u prethodno liječenih bolesnika dokazana je u kliničkom ispitivanju 045, a u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni u kliničkom ispitivanju 138 (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Mehanizam interakcije između atazanavira i tenofovirdizoproksilfumarata nije poznat.	Kada se atazanavir primjenjuje istodobno s tenofovirdizoproksilfumaratom, preporučuje se primijeniti 300 mg atazanavira sa 100 mg ritonavira i 300 mg tenofovirdizoproksilfumarata (svi se primjenjuju kao jednokratna doza s hranom).
Tenofovirdizoproksilfumarat 300 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan) 300 mg tenofovirdizoproksilfumarata što odgovara 245 mg tenofovirdizoproksila.	Tenofovirdizoproksilfumarat AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovirdizoproksilfumarat C_{max}: ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovirdizoproksilfumarat C_{min}: ↑29% (↑21% ↑36%)	Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog nuspojava tenofovirdizoproksilfumarata, uključujući poremećaje bubrega.
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI-jevi)</i>		
Efavirenz 600 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)	Atazanavir (pm): svi primijenjeni s hranom Atazanavir AUC: ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max}: ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min}: ↓42% (↓51% ↓31%)*	Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza i atazanavira (vidjeti dio 4.4).
Efavirenz 600 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 200 mg jedanput na dan)	Atazanavir (pm): svi primijenjeni s hranom Atazanavir AUC: ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C_{max}: ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C_{min}: ↔12% (↓16% ↑49%) */** *Kad je uspoređivan s atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan, navečer, bez efavirenza. Ovo sniženje C_{min} atazanavira može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. Mehanizam interakcije efavirenza s atazanavirom je indukcija CYP3A4. **Na temelju usporedbe s podacima iz prethodnih ispitivanja.	

Nevirapin 200 mg dvaput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan) Ispitivanja provedena u bolesnika s HIV-infekcijom	Nevirapin AUC: ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapin C_{max}: ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapin C_{min}: ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanavir AUC: ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanavir C_{max}: ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanavir C_{min}: ↓59% (↓73% ↓40%) * *Kad se uspoređivao s atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg bez nevirapina. Ovo sniženje C_{min} atazanavira može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. Mehanizam interakcije između nevirapina i atazanavira je indukcija enzima CYP3A4.	Ne preporučuje se istodobna primjena nevirapina i atazanavira (vidjeti dio 4.4)
<i>Inhibitori integraze</i>		
Raltegravir 400 mg dvaput na dan (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC: ↑41% Raltegravir C_{max}: ↑24% Raltegravir C_{12hr}: ↑77% Mehanizam je inhibicija UGT1A1.	Nije potrebna prilagodba doze za raltegravir.
ANTIBIOTICI		
Klaritromicin 500 mg dvaput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Klaritromicin AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromicin C_{max}: ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromicin C_{min}: ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klaritromicin 14-OH klaritromicin AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromicin C_{max}: ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromicin C_{min}: ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanavir AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max}: ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min}: ↑91% (↑66% ↑121%) Smanjenje doze klaritromicina može rezultirati supterapijskim koncentracijama 14-OH klaritromicina. Mehanizam interakcije klaritromicin/atazanavir je inhibicija CYP3A4.	Ne može se dati preporuka za sniženje doze; stoga je potreban oprez kad se atazanavir primjenjuje istodobno s klaritromicinom.
ANTIMIKOTICI		
Ketokonazol 200 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Nije opažen značajni učinak na koncentraciju atazanavira.	Ketokonazol i itrakonazol treba primjenjivati s oprezom kad se daju s atazanavirom s ritonaviro 100 mg jedanput na dan; ne preporučuju se visoke doze ketokonazola i itrakonazola (>200 mg na dan).
Itrakonazol	Itrakonazol, kao i ketokonazol, jaki je inhibitor kao i supstrat enzima CYP3A4.	
	Na temelju podataka dobivenih s drugim pojačanim inhibitorima proteaze i ketokonazola, gdje je AUC ketokonazola pokazivao trostruko povećanje, očekuje se da će atazanavir s ritonaviro 100 mg jedanput na dan povećati koncentraciju ketokonazola ili itrakonazola.	

Vorikonazol 200 mg dvaput na dan (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan) Osobe s najmanje jednim funkcionalnim CYP2C19 alelom.	Vorikonazol AUC: ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazol C_{max}: ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazol C_{min}: ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanavir AUC: ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C_{max}: ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C_{min}: ↓20% (↓28% ↓10%) Ritonavir AUC: ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C_{max}: ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C_{min}: ↓25% (↓35% ↓14%) U većine bolesnika s najmanje jednim funkcionalnim CYP2C19 alelom očekuje se smanjenje izloženosti kako vorikonazolu tako i atazanaviru.	Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i atazanavira s ritonavinom osim kad procjena omjera koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola (vidjeti dio 4.4). U trenutku kada je potrebno liječenje vorikonazolom treba, ako je to moguće, odrediti CYP2C19 genotip bolesnika. Stoga se, ako je ova kombinacija neizbježna, donose sljedeće preporuke sukladno statusu CYP2C19: - za bolesnike s najmanje jednim funkcionalnim CYP2C19 alelom preporučuje se poman klinički nadzor kako bi se uočio eventualni gubitak djelotvornosti vorikonazola (klinički znakovi) i atazanavira (virološki odgovor). - za bolesnike bez funkcionalnog CYP2C19 alela preporučuje se poman nadzor kliničkih i laboratorijskih parametara koji upućuju na nuspojave povezane s vorikonazolom Ako se ne može provesti genotipizacija, potrebno je provoditi cjelovit nadzor sigurnosti i djelotvornosti.
Vorikonazol 50 mg dvaput na dan (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan) Osobe bez funkcionalnog CYP2C19 alela.	Vorikonazol AUC: ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonazol C_{max}: ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazol C_{min}: ↑765% (↑571% ↑1,020%) Atazanavir AUC: ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C_{max}: ↓19% (↓34% ↔0.2%) Atazanavir C_{min}: ↓31% (↓46% ↓13%) Ritonavir AUC: ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C_{max}: ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C_{min}: ↓19% (↓35% ↑1%) U malog broja bolesnika bez funkcionalnog CYP2C19 alela očekuje se značajno povećanje izloženosti vorikonazolu.	- za bolesnike bez funkcionalnog CYP2C19 alela preporučuje se poman nadzor kliničkih i laboratorijskih parametara koji upućuju na nuspojave povezane s vorikonazolom Ako se ne može provesti genotipizacija, potrebno je provoditi cjelovit nadzor sigurnosti i djelotvornosti.
Flukonazol 200 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)	Koncentracije atazanavira i flukonazola nisu bile značajno promijenjene kad se atazanavir s ritonavinom primjenjivao istodobno s flukonazolom.	Nisu potrebne prilagodbe doze flukonazola i atazanavira.
ANTIMIKOBakterijski lijekovi		

Rifabutin 150 mg dvaput tjedno (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)	Rifabutin AUC: ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutin C _{max} : ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutin C _{min} : ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-dezacetil-rifabutin AUC: ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-dezacetil -rifabutin C _{max} : ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-dezacetil -rifabutin C _{min} : ↑1045% (↑715% ↑1510%) ** **Kad se usporedio samo s rifabutinom 150 mg jedanput na dan. AUC ukupnog rifabutina i 25-O-dezacetil-rifabutina: ↑119% (↑78% ↑169%). U prethodnim ispitivanjima, rifabutin nije promijenio farmakokinetiku atazanavira.	Kad se daje s atazanavirom, preporučena doza rifabutina je 150 mg tri puta tjedno u određene dane (na primjer, ponedjeljak-srijeda-petak). Traži se pojačan nadzor zbog nuspojava povezanih s rifabutinom, uključujući neutropeniju i uveitis, zbog očekivanog povećanja izloženosti rifabutinu. Daljnje sniženje doze rifabutina na 150 mg dvaput tjedno u određene dane preporučuje se kod bolesnika koji ne podnose dozu od 150 mg 3 puta tjedno. Treba imati na umu da primjena doze od 150 mg dvaput tjedno možda neće osigurati optimalnu izloženost rifabutinu, što će dovesti do rizika od razvoja rezistencije na rifampicin i neuspješnog liječenja. Nije potrebna prilagodba doze atazanavira.
Rifampicin	Rifampicin je jaki induktor enzima CYP3A4 i pokazalo se da smanjuje AUC atazanavira, što može rezultirati virološkim neuspjehom i razvojem rezistencije. Tijekom pokušaja da se prevlada smanjena izloženost povećanjem doze atazanavira ili drugih inhibitora proteaze s ritonavirom, opažena je velika učestalost jetrenih reakcija.	Kombinacija rifampicina i atazanavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTIPSIHOTICI		
Kvetiapin	Budući da atazanavir inhibira CYP3A4, očekuje se povećanje koncentracija kvetiapina.	Istodobna primjena kvetiapina i atazanavira je kontraindicirana jer atazanavir može povećati toksičnost povezanu s primjenom kvetiapina. Povećanje koncentracija kvetiapina u plazmi može dovesti do kome (vidjeti dio 4.3).
Lurasidon	Zbog inhibicije CYP3A4, očekuje se da će primjena atazanavira povisiti razine lurasidona u plazmi.	Istodobna primjena lurasidona i atazanavira je kontraindicirana, jer može povećati toksičnost povezanu s primjenom lurasidona (vidjeti dio 4.3.).
LIJEKOVI ZA SMANJENJE ŽELUČANE KISELINE		
<i>Antagonisti H₂ receptora</i>		
Bez tenofovirdizoproksila		
Primjena atazanavira/ritonavira u preporučenoj dozi od 300/100 mg jedanput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om		Kod bolesnika koji ne uzimaju tenofovirdizoproksil ako se atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg primjenjuju istodobno s antagonistima H ₂ receptora, ne smije se prekoračiti doza jednaka dozi famotidina od 20 mg dvaput na dan. Ako je potrebna viša doza antagonista H ₂ receptora (npr., famotidin 40 mg dvaput na dan ili ekvivalent) može se razmotriti povišenje doze atazanavira s ritonavirom s 300/100 mg na 400/100 mg.
Famotidin 20 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} : ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} : ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} : ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} : ↓20% (↓31% ↓8%)	
Primjena atazanavira/ritonavira u povišenoj dozi od 400/100 mg jedanput na dan u zdravih dobrovoljaca		
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} : ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} : ↓14% (↓32% ↑8%)	

S tenofovirdizoproksilfumaratom od 300 mg jedanput na dan (što odgovara 245 mg tenofovirdizoproksila)		
Primjena atazanavira/ritonavira u preporučenoj dozi od 300/100 mg jedanput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om		Za bolesnike koji uzimaju tenofovirdizoproksil, ako se atazanavir/ritonavir primjenjuju istodobno s tenofovirdizoproksilfumaratom i antagonistom H ₂ receptora, preporučuje se povišenje doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira. Ne smije se prekoračiti doza jednaka dozi famotidina od 40 mg dvaput na dan.
Famotidin 20 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanavir C _{max} : ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanavir C _{min} : ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C _{max} : ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanavir C _{min} : ↓25% (↓47% ↑7%) *	
Primjena atazanavira/ritonavira u povišenoj dozi od 400/100 mg jedanput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om		
Famotidin 20 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↑18% (↑6.5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} : ↑18% (↑6.7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} : ↑24 % (↑10% ↑39%)*	
Famotidin 40 mg dvaput na dan	Atazanavir AUC: ↔2.3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} : ↔5% (↓17% ↑8.4%)* Atazanavir C _{min} : ↔1.3% (↓10% ↑15%)*	
Inhibitori protonske pumpe		
Omeprazol 40 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonavirirom 100 mg jedanput na dan)	Atazanavir (am): 2 sata nakon omeprazola Atazanavir AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} : ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} : ↓65% (↓71% ↓59%)	Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira s ritonavirirom i inhibitorima protonske pumpe. Ako se prosudi da je ta kombinacija neizbježna, preporučuje se pažljiv klinički nadzor u kombinaciji s povišenjem doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira; ne smiju se prekoračiti doze inhibitora protonske pumpe usporedive s dozom omeprazola od 20 mg (vidjeti dio 4.4).
Omeprazol 20 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan s ritonavirirom 100 mg jedanput na dan)	Atazanavir (am): 1 sat nakon omeprazola Atazanavir AUC: ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavir C _{max} : ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavir C _{min} : ↓31% (↓46% ↓12%) * *Kad se uspoređuje s atazanavirom 300 mg jedanput na dan u kombinaciji s ritonavirirom 100 mg jedanput na dan. Smanjenje AUC, C _{max} i C _{min} nije bilo ublaženo privremenim vremenskim razmakom između povišene doze atazanavira s ritonavirirom (400/100 mg jedanput na dan) i omeprazola od 12 sati. Iako se to nije ispitalo, slični se rezultati očekuju s drugim inhibitorima protonske pumpe. Ovo smanjenje izloženosti atazanaviru može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. Mehanizam interakcije je smanjena topljivost atazanavira s povišenjem želučanog pH zbog inhibitora protonske pumpe.	
Antacidi		

Antacidi i lijekovi koji sadrže pufere	Snižene koncentracije atazanavira u plazmi mogu biti posljedica povišenog želučanog pH ako se antacidi, uključujući puferirane lijekove, primjenjuju s atazanavirom.	Atazanavir treba primijeniti 2 sata prije ili 1 sat nakon antacida i puferiranih lijekova.
ANTAGONIST ADRENORECEPTORA ALFA 1		
Alfuzosin	Postoji mogućnost povišenih koncentracija alfuzosina koje mogu dovesti do hipotenzije. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirom.	Istodobna primjena alfuzosina i atazanavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
ANTIKOAGULANSI		
<i>Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. direct-acting oral anticoagulants DOAC)</i>		
Apiksaban Rivaroksaban	Postoji mogućnost povišenih koncentracija apiksabana i rivaroksabana koje mogu dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 i P-gp-a atazanavirom/ritonavirom. Ritonavir je snažan inhibitor CYP3A4 i P-gp-a. Atazanavir je inhibitor CYP3A4. Mogućnost inhibicije P-gp-a atazanavirom nije poznata i ne može se isključiti.	Ne preporučuje se istodobna primjena apiksabana ili rivaroksabana i atazanavira s ritonavirom.
Dabigatran	Postoji mogućnost povišenih koncentracija dabigatrana koje mogu dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Mehanizam interakcije je inhibicija P-gp-a. Ritonavir je snažan inhibitor P-gp-a. Mogućnost inhibicije P-gp-a atazanavirom nije poznata i ne može se isključiti.	Ne preporučuje se istodobna primjena dabigatrana i atazanavira s ritonavirom.
Edoksaban	Postoji mogućnost povišenih koncentracija edoksabana koje mogu dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Mehanizam interakcije je inhibicija P-gp-a atazanavirom/ritonavirom. Ritonavir je snažan inhibitor P-gp-a. Mogućnost inhibicije P-gp-a atazanavirom nije poznata i ne može se isključiti.	Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni edoksabana i atazanavira. Vidjeti dijelove 4.2 i 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka koji sadrži edoksaban za odgovarajuće preporuke o doziranju edoksabana u istodobnoj primjeni s inhibitorima P-gp-a.
<i>Antagonisti vitamina K</i>		
Varfarin	Istodobna primjena s atazanavirom može povisiti ili sniziti koncentracije varfarina.	Preporučuje se pažljivo pratiti međunarodni normalizirani omjer (INR) tijekom liječenja atazanavirom, osobito na početku terapije.
ANTIEPILEPTICI		

Karbamazepin	Zbog inhibicije CYP3A4, primjena atazanavira može povisiti razine karbamazepina u plazmi. Zbog inducirajućeg učinka karbamazepina, ne može se isključiti smanjena izloženost atazanaviru.	Karbamazepin u kombinaciji s atazanavirom (uz ritonavir ili bez njega) je kontraindiciran zbog rizika od gubitka virološkog odgovora i razvoja rezistencije (vidjeti dio 4.3). Treba pažljivo pratiti virološki odgovor bolesnika.
Fenitoin, fenobarbital	Zbog indukcije CYP2C9 i CYP2C19, primjena ritonavira može sniziti razine fenitoina i/ili fenobarbitala u plazmi. Zbog inducirajućeg učinka fenitoina/fenobarbitala, ne može se isključiti smanjena izloženost atazanaviru.	Fenobarbital i fenitoin u kombinaciji s atazanavirom (uz ritonavir ili bez njega) kontraindicirani su zbog rizika od gubitka virološkog odgovora i razvoja rezistencije (vidjeti dio 4.3). Treba pažljivo pratiti virološki odgovor bolesnika.
Lamotrigin	Zbog indukcije UGT1A4, istodobna primjena lamotrigina i atazanavira s ritonavirovom može sniziti koncentracije lamotrigina u plazmi.	Lamotrigin se mora primjenjivati uz oprez u kombinaciji s atazanavirom i ritonavirovom. Po potrebi treba nadzirati koncentracije lamotrigina i u skladu s time prilagoditi dozu.
ANTINEOPLASTICI I IMUNOSUPRESIVI		
<i>Antineoplastici</i>		
Apalutamid	Mehanizam interakcije je indukcija enzima CYP3A4 apalutamidom i inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom/ritonavirovom.	Istodobna primjena s atazanavirom (uz ritonavir ili bez njega) kontraindicirana je zbog mogućeg smanjenja koncentracije atazanavira i ritonavira u plazmi s posljedičnim gubitkom virološkog odgovora i mogućom rezistencijom na tu klasu inhibitora proteaza (vidjeti dio 4.3). Isto tako, koncentracija apalutamida u serumu može se povećati prilikom istodobne primjene s atazanavirom/ritonavirovom što može potencijalno dovesti do ozbiljnih štetnih događaja, uključujući napadaje.
Enkorafenib	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirovom.	Istodobna primjena enkorafeniba s atazanavirom (uz ritonavir ili bez njega) kontraindicirana je zbog mogućeg gubitka virološkog odgovora, razvoja rezistencije, povećanja koncentracije enkorafeniba u plazmi te posljedičnog rizika od ozbiljnih štetnih događaja poput produljenja QT intervala (vidjeti dio 4.3).
Ivosidenib	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirovom.	Istodobna primjena ivosideniba s atazanavirom (uz ritonavir ili bez njega) kontraindicirana je zbog mogućeg gubitka virološkog odgovora, razvoja rezistencije, povećanja koncentracije ivosideniba u plazmi te posljedičnog rizika od ozbiljnih

		štetnih događaja poput produljenja QT intervala (vidjeti dio 4.3).
Irinotekan	Atazanavir inhibira UGT i može ometati metabolizam irinotekana, što rezultira pojačanim toksičnim učincima irinotekana.	Ako se atazanavir primjenjuje istodobno s irinotekanom, bolesnike treba pažljivo pratiti zbog nuspojava povezanih s irinotekanom.
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin Takrolimus Sirolimus	Koncentracije ovih imunosupresiva mogu biti povišene kad se primjenjuju istodobno s atazanavirom zbog inhibicije CYP3A4.	Preporučuje se češće praćenje terapijskih koncentracija ovih lijekova dok se ne stabiliziraju razine u plazmi
KARDIOVASKULARNI LIJEKOVI		
<i>Antiarritmici</i>		
Amiodaron, Sistemski lidokain, Kinidin	Koncentracije ovih antiarritmika mogu biti povišene kad se primjenjuju istodobno s atazanavirom. Mehanizam interakcije amiodarona ili sistemskog lidokaina s atazanavirom je inhibicija enzima CYP3A. Kinidin ima usku terapijsku širinu i kontraindican je zbog moguće inhibicije enzima CYP3A atazanavirom.	Traži se oprez i preporučuje se praćenje terapijske koncentracije, kad je dostupno. Istodobna primjena kinidina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Blokatori kalcijevih kanala</i>		
Bepiridil	Atazanavir se ne smije primjenjivati u kombinaciji s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4 i imaju uzak terapijski indeks.	Istodobna primjena s bepridilom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Diltiazem 180 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Diltiazem AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C _{max} : ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C _{min} : ↑142% (↑114% ↑173%) Dezacetil-diltiazem AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Dezacetil-diltiazem C _{max} : ↑172% (↑144% ↑203%) Dezacetil-diltiazem C _{min} : ↑121% (↑102% ↑142%) Nisu opaženi značajni učinci na koncentracije atazanavira. Postoji produljenje maksimalnog PR intervala u usporedbi sa samim atazanavirom. Istodobna primjena diltiazema i atazanavira s ritonavirima nije ispitana. Mehanizam interakcije diltiazema s atazanavirom je inhibicija enzima CYP3A4.	Preporučuje se smanjenje početne doze diltiazema za 50%, uz kasniju titraciju po potrebi i elektrokardiografski nadzor.
Verapamil	Atazanavir može povišiti koncentracije verapamila u serumu zbog inhibicije enzima CYP3A4.	Potreban je oprez kad se verapamil primjenjuje istodobno s atazanavirom.
KORTIKOSTEROIDI		
Deksametazon i drugi kortikosteroidi (svi putevi primjene lijeka)	Istodobna primjena s deksametazonom ili drugim kortikosteroidima koji induciraju enzim CYP3A može dovesti do gubitka terapijskog učinka atazanavira i razvoja rezistencije na atazanavir i/ili ritonavir. U obzir treba uzeti druge kortikosteroide. Mehanizam interakcije je indukcija	Istodobna primjena s kortikosteroidima (svi putevi primjene lijeka) koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A, osobito u dugoročnoj primjeni, može povišiti rizik od razvoja sistemskih učinaka kortikosteroide, uključujući Cushingov sindrom i supresiju

	enzima CYP3A4 deksametazonom i inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirom.	nadbubrežne žlijezde. Treba razmotriti moguću korist od liječenja naspram rizika od sistemskih učinaka kortikosteroida. U slučaju istodobne kutane primjene kortikosteroida osjetljivih na inhibiciju enzima CYP3A, u sažetku opisa svojstava lijeka za određeni kortikosteroid potražite stanja i primjene koje povećavaju sistemsku apsorpciju tog lijeka.
Flutikazon propionat intranazalno 50 µg 4 puta na dan tijekom 7 dana (ritonavir 100 mg kapsule dvaput na dan) te Kortikosteroidi za inhalaciju/nazalnu primjenu	Razine flutikazon propionata u plazmi značajno su se povisile, dok su se intrinzičke razine kortizola snizile za približno 86% (90%-tni raspon pouzdanosti: 82%-89%). Jači se učinci mogu očekivati kad se flutikazon propionat inhalira. Sistemski učinci kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde, zabilježeni su u bolesnika koji su primali ritonavir i inhalirali ili intranazalno primjenjivali flutikazon propionat; to se može dogoditi i s drugim kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem P450 3A, npr., budezonidom. Učinci velike sistemske izloženosti flutikazonu na razinu ritonavira u plazmi još nisu poznati. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4. Očekuje se da će istodobna primjena atazanavira (s ritonavirom ili bez njega) i drugih kortikosteroida za inhalaciju/nazalnu primjenu prouzročiti jednake učinke.	Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira s ritonavirom i ovih glukokortikoida koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4, osim ako je moguća korist od liječenja veća od rizika od sistemskih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti sniženje doze glukokortikoida uz pažljivo praćenje lokalnih i sistemskih učinaka ili prebacivanje na glukokortikoid koji nije supstrat enzima CYP3A4 (npr., beklometazon). Nadalje, u slučaju prestanka primjene glukokortikoida, može se provesti progresivno smanjenje doze tijekom duljeg razdoblja. Istodobna primjena kortikosteroida za inhalaciju/nazalnu primjenu i atazanavira (s ritonavirom ili bez njega) može povećati koncentraciju kortikosteroida za inhalaciju/nazalnu primjenu u plazmi. Primjenjivati uz oprez. Treba razmotriti alternative primjeni kortikosteroida za inhalaciju/nazalnu primjenu, osobito u dugoročnoj primjeni.
EREKTILNA DISFUNKCIJA		
<i>Inhibitori PDE5</i>		
Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Sildenafil, tadalafil i vardenafil metabolizira enzim CYP3A4. Istodobna primjena s atazanavirom može rezultirati povišenim koncentracijama inhibitora PDE5 i pojačanim nuspojavama povezanim s PDE5, uključujući hipotenziju, poremećaje vida i prijelazam. Mehanizam ove interakcije je inhibicija enzima CYP3A4.	Bolesnike treba upozoriti na ove moguće nuspojave kad se inhibitori PDE5 za erektilnu disfunkciju uzimaju istodobno s atazanavirom (vidjeti dio 4.4). Vidjeti također PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA u ovoj tablici za dodatne informacije o istodobnoj primjeni atazanavira i sildenafil.
ANTAGONISTI RECEPTORA ZA GONADOTROPIN OTPUŠTAJUĆI HORMON (GnRH)		
Elagoliks	Mehanizam interakcije je očekivano povećanje izloženosti elagoliksu zbog inhibicije enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirom.	Istodobna primjena elagoliksa u dozi od 200 mg dvaput na dan i atazanavira (uz ritonavir ili bez njega) u trajanju duljem od

		mjesec dana ne preporučuje se zbog mogućeg rizika od štetnih događaja poput gubitka koštanog tkiva i povišenih vrijednosti jetrenih transaminaza. Istodobnu primjenu elagoliksa u dozi od 150 mg jedanput na dan s atazanavirom (uz ritonavir ili bez njega) treba ograničiti na 6 mjeseci.
INHIBITORI KINAZE		
Fostamatinib	Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonavirirom.	Istodobna primjena fostamatiniba s atazanavirom (uz ritonavir ili bez njega) može povišiti koncentraciju R406, aktivnog metabolita fostamatiniba, u plazmi. Potrebno je nadzirati toksičnost zbog izloženosti metabolitu R406 koja može rezultirati štetnim događajima povezanim s dozom poput hepatotoksičnosti i neutropenije. Možda će biti potrebno sniženje doze fostamatiniba.
BILJNI LIJEKOVI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Može se očekivati da istodobna primjena gospine trave i atazanavira rezultira značajnim sniženjem razine atazanavira u plazmi. Taj učinak možda nastaje zbog indukcije enzima CYP3A4. Postoji rizik od gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije (vidjeti dio 4.3).	Istodobna primjena atazanavira i proizvoda koji sadrže gospinu travu je kontraindicirana.
HORMONSKA KONTRACEPCIJA		
Etinilestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonavirirom 100 mg jedanput na dan)	Etinilestradiol AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Etinilestradiol C_{max}: ↓16% (↓26% ↓5%) Etinilestradiol C_{min}: ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimat AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C_{max}: ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C_{min}: ↑102% (↑77% ↑131%) Iako je koncentracija etinilestradiola bila povišena kad se atazanavir davao sam, zbog toga što atazanavir inhibira enzime UGT i CYP3A4, neto učinak atazanavira/ritonavira je sniženje razine etinilestradiola zbog inducirajućeg učinka ritonavira. Povećana izloženost progestinu može dovesti do s time povezanih nuspojava (npr., inzulinske rezistencije, dislipidemije, akni i probojnog krvarenja) i tako utjecati na uzimanje kontracepcije.	Ako se oralna kontracepcija primjenjuje s atazanavirom s ritonavirirom preporučje se da oralna kontracepcija sadrži najmanje 30 µg etinilestradiola i da se bolesnici istakne važnost redovitog uzimanja kontracepcije kod ovog kontracepcijskog režima. Istodobna primjena atazanavira s ritonavirirom i druge hormonske ili oralne kontracepcije koja sadrži progestagene, osim norgestimata, nije ispitana i stoga je treba izbjegavati. Preporučje se neka druga pouzdana metoda kontracepcije.

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

Buprenorfin, jedanput na dan, stabilna doza održavanja (atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan)	Buprenorfin AUC: ↑67% Buprenorfin C _{max} : ↑37% Buprenorfin C _{min} : ↑69% Norbuprenorfin AUC: ↑105% Norbuprenorfin C _{max} : ↑61% Norbuprenorfin C _{min} : ↑101% Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 i UGT1A1. Koncentracije atazanavira (kada se primjenjivao s ritonaviro 100 mg jedanput na dan) nisu bile značajno promijenjene.	Istodobna primjena s atazanavirom i ritonaviro 100 mg jedanput na dan zahtijeva kliničko praćenje zbog sedacije i kognitivnih učinaka. Može se razmotriti sniženje doze buprenorfina.
Metadon, stabilna doza održavanja (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Nisu opaženi značajni učinci na koncentraciju metadona. Budući da se pokazalo da niska doza ritonavira (100 mg dvaput na dan) nema značajan učinak na koncentraciju metadona, na temelju tih se podataka ne očekuje interakcija kod istodobne primjene metadona i atazanavira.	Nije potrebna prilagodba doze ako se metadon primjenjuje istodobno s atazanavirom.
PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA		
<i>Inhibitori PDE5</i>		
Sildenafil	Istodobna primjena s atazanavirom može rezultirati povišenim koncentracijama inhibitora PDE5 i pojačanim nuspojavama povezanim s inhibitorom PDE5. Mehanizam interakcije je inhibicija enzima CYP3A4 atazanavirom i/ili ritonaviro 100 mg jedanput na dan.	Nije ustanovljena sigurna i djelotvorna doza sildenafil u kombinaciji s atazanavirom kad se sildenafil primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije. Sildenafil je kontraindiciran kad se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije (vidjeti dio 4.3).
SEDATIVI		
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam i triazolam opsežno metabolizira enzim CYP3A4. Istodobna primjena atazanavira može jako povećati koncentracije ovih benzodiazepina. Nisu provedena ispitivanja interakcija lijekova kod istodobne primjene atazanavira i benzodiazepina. Na temelju podataka za druge inhibitore enzima CYP3A4, očekuje se da će koncentracije midazolama u plazmi biti značajno više kad se midazolam daje peroralno. Podaci o istodobnoj primjeni parenteralnog midazolama s drugim inhibitorima proteaze ukazuju na moguće povišenje razine midazolama u plazmi za 3-4 puta.	Istodobna primjena atazanavira s triazolom ili peroralno primijenjenim midazolom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), dok je oprez potreban kod istodobne primjene atazanavira i parenteralnog midazolama. Ako se atazanavir primjenjuje istodobno s parenteralnim midazolomom, to treba učiniti u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) ili sličnom mjestu koje omogućuje pažljiv klinički nadzor i odgovarajuće zbrinjavanje u slučaju respiratorne depresije i/ili produžene sedacije. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze midazolama, osobito ako se primjenjuje više od jednokratne doze midazolama.

Ako se ritonavir izostavi iz preporučenog režima liječenja atazanavirom pojačanim ritonaviro 100 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4)

Vrijede iste preporuke za interakcije između lijekova, osim sljedećega:

- ne preporučuje se istodobna primjena s tenofovirom, inhibitorima protonske pumpe i buprenorfinom, a kontraindicirana je s karbamazepinom, fenitoinom i fenobarbitalom.
- ne preporučuje se istodobna primjena s famotidinom, ali ako je ona neophodna, atazanavir bez ritonavira treba primijeniti ili 2 sata nakon famotidina ili 12 sati prije njega. Nijedna

pojedinačna doza famotidina ne smije biti veća od 20 mg, a ukupna dnevna doza famotidina ne smije biti veća od 40 mg.

- treba imati na umu da:
 - istodobna primjena apiksabana, dabigatrana ili rivaroksaban i atazanavira bez ritonavira može utjecati na koncentracije apiksabana, dabigatrana ili rivaroksabana
 - istodobna primjena vorikonazola i atazanavira bez ritonavira može utjecati na koncentracije atazanavira
 - istodobna primjena flutikazona i atazanavira bez ritonavira može povisiti koncentracije flutikazona u odnosu na koncentracije flutikazona primijenjenog samostalno
 - ako se istodobno s atazanavirom bez ritonavira primjenjuje oralni kontraceptiv, preporučuje se da oralni kontraceptiv ne sadrži više od 30 µg etinilestradiola
 - nije potrebno prilagođavati dozu lamotrigina

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

U kliničkom je ispitivanju AI424-182 atazanavir/ritonavir (300/100 mg ili 400/100 mg) u kombinaciji sa zidovudinom/lamivudinom bio primijenjen u 41 trudnice tijekom drugog ili trećeg tromjesečja. Šest od 20 (30%) žena koje su primale atazanavir/ritonavir 300/100 mg i 13 od 21 (62%) žene koje su primale atazanavir/ritonavir 400/100 mg razvilo je hiperbilirubinemiju 3. do 4. stupnja. U kliničkom ispitivanju AI424-182 nije opažen niti jedan slučaj laktacidoze.

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

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

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

Dojenje

Atazanavir je pronađen u majčinom mlijeku. Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljena je kronična bubrežna bolest u bolesnika zaraženih HIV-om, liječenih atazanavirom, sa ili bez ritonavira. Veliko prospektivno opservacijsko ispitivanje pokazalo je povezanost između povećane incidencije kronične bubrežne bolesti i kumulativnog izlaganja režimu koji sadrži atazanavir/ritonavir u bolesnika zaraženih HIV-om, s početno normalnom eGFR. Ta povezanost je primijećena nezavisno na izloženost tenofoviridizoproksilu. Redovito praćenje bubrežnih funkcija u bolesnika treba se održavati tijekom cijelog trajanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

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

<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	manje često: preosjetljivost
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	manje često: smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, anoreksija, pojačan apetit
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	manje često: depresija, dezorijentacija, anksioznost, nesanica, poremećaj spavanja, abnormalni snovi
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	često: glavobolja; manje često: periferna neuropatija, sinkopa, amnezija, omaglica, somnolencija, disgeuzija
<i>Poremećaji oka:</i>	često: ikterus bjeloočnica
<i>Srčani poremećaji:</i>	manje često: torsades de pointes ^a rijetko: produljenje QTc intervala ^a , edem, palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	manje često: hipertenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:</i>	manje često: dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	često: povraćanje, proljev, bol u abdomenu, mučnina, dispepsija; manje često: pankreatitis, gastritis, distenzija abdomena, aftozni stomatitis, flatulencija, suha usta
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	često: žutica; manje često: hepatitis, kolelitijaza ^a , kolestaza ^a ; rijetko: hepatosplenomegalija, kolecistitis ^a

<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	često: osip; manje često: multiformni eritem ^{a,b} , izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka ^{a,b} , medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^{a,b} , angioedem ^a urtikarija, alopecija, pruritus; rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom ^{a,b} , vezikulobulozni osip, ekcem, vazodilatacija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	manje često: mišićna atrofija, artralgija, mialgija; rijetko: miopatija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	manje često: nefrolitijaza, hematurija, proteinurija, polakizurija; intersticijalni nefritis; kronična bubrežna bolest ^a ; rijetko: bubrežni bolovi
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:</i>	manje često: ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	često: umor; manje često: bol u prsištu, malaksalost, pireksija, astenija; rijetko: poremećaj hoda

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

^b Vidjeti opis odabranih nuspojava, za dodatne informacije.

Opis odabranih nuspojava

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja liječenja CART-om može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

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

Metabolički paramateri

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

Osip i s time povezani sindromi

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

Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem, erupcija kožnih promjena uzrokovanih toksičnim učinkom lijeka i kožni osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) zabilježeni su kod primjene atazanavira (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji laboratorijskih nalaza

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

Drugi značajni kliničko-laboratorijski poremećaji (3. ili 4. stupnja) zabilježeni u $\geq 2\%$ bolesnika koji su primali terapijske protokole s atazanavirom i jednim ili više NRTI-jeva uključivali su: povišenu kreatin kinazu (7%), povišen omjer alanin aminotransferaze i serumske glutamin-piruvatne

transaminaze (ALT/SGPT) (5%), nizak broj neutrofila (5%), povišen omjer aspartat aminotransferaze i serumske glutamat-oksalotene transaminaze (AST/SGOT) (3%) i povišenu lipazu (3%).

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

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju AI424-020 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do manje od 18 godina koji su primali ili formulaciju oralnog praška ili formulaciju kapsule, srednje trajanje liječenja atazanavirom iznosilo je 115 tjedana. Sigurnosni profil u ovom je ispitivanju općenito bio usporediv s onime u odraslih. U pedijatrijskih je bolesnika bio zabilježen i asimptomatski atrioventrikularni blok prvog (23%) ili drugog stupnja (1%). Najčešće zabilježeni poremećaj laboratorijskih nalaza u pedijatrijskih bolesnika koji su primali atazanavir bilo je povišenje ukupnog bilirubina ($\geq 2,6$ puta iznad gornje granice normale, 3.-4. stupanj), koje je nastalo u 45% bolesnika.

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

Druge posebne populacije

Bolesnici istodobno zaraženi virusom hepatitisa B ili C

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

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

mjeri.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Antivirusno djelovanje in vitro: atazanavir u staničnoj kulturi ima anti-HIV-1 (uključujući sve ispitane skupine) i anti-HIV-2 djelovanje.

Rezistencija

Antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

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

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

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

^a Broj bolesnika s uparenim genotipovima klasificiranih kao virološki neuspjeh (HIV RNA $\geq$ 400 kopija/ml).

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

Antiretrovirusno liječenje prethodno liječenih bolesnika

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

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

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

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

^b Deset bolesnika imalo je na početku fenotipsku rezistenciju na atazanavir s ritonavirom (promjena ekspresije [FC] >5,2

puta). FC osjetljivosti u staničnoj kulturi u odnosu na referentni divlji tip ispitala se pomoću PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

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

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

Klinički rezultati

U odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima

Ispitivanje 138 međunarodno je, randomizirano, multicentrično, prospektivno ispitivanje otvorenog tipa u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni u kojem se atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg jedanput na dan) uspoređivao s lopinavirom/ritonaviro (400 mg/100 mg dvaput na dan), gdje su obje te kombinacije bile davane zajedno s fiksno dozom tenofoviridizoproksilfumarata/emtricitabina (300 mg/200 mg tablete, jedanput na dan). U skupini koja je primala atazanavir/ritonavir utvrđena je antivirusna djelotvornost slična (neinferiorna) onoj u skupini koja je primala lopinavir/ritonavir, što je procijenjeno na temelju udjela bolesnika s HIV RNK < 50 kopija/ml u 48. tjednu (tablica 5). Analize podataka prikupljenih tijekom 96 tjedana liječenja pokazala je trajnost antivirusnog djelovanja (tablica 5).

Tablica 5: Ishodi djelotvornosti u Ispitivanju 138^a

Tablica 5: Ispod cjelovitosti u ispitivanja 150				
Parametar	atazanavir/ritonavir ^b (300 mg/100 mg jedanput na dan) n=440		lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg dvaput na dan) n=443	
	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan	96. tjedan
HIV RNK <50 kopija/ml, %				
Svi bolesnici ^d	78	74	76	68
Približna razlika [95% CI] ^d	48. tjedan: 1,7% [-3,8%, 7,1%] 96. tjedan: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analiza prema protokolu ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Procjena razlike ^e [95% CI]	48. tjedan: -3% [-7,6%, 1,5%] 96. tjedan: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV RNK <50 kopija/ml, % prema početnim značajkama^d				
HIV RNK <100 000 kopija/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kopija/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Broj CD4 stanica <50 stanica/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 do <100 stanica /mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 do <200 stanica /mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 stanica/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
HIV RNK prosječna promjena od početne vrijednosti, log₁₀ kopija/ml				
Svi bolesnici	-3.09 (n=397)	-3.21 (n=360)	-3.13 (n=379)	-3.19 (n=340)
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³				
Svi bolesnici	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³ prema početnim značajkama				
HIV RNK <100 000 kopija/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kopija/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a Prosječni broj CD4 stanica na početku iznosio je 214 stanica/mm³ (raspon od 2 do 810 stanica/mm³) i prosječna početna vrijednost HIV-1 RNK u plazmi bila je 4,94 log₁₀ kopija/ml (raspon od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopija/ml)

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

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

^d Analiza podataka bolesnika predviđenih za liječenje, s time da su se vrijednosti koje su nedostajale smatrale neuspjehom.

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

^f Broj bolesnika koji su se mogli procijeniti.

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

Ispitivanje 136 (INDUMA)

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

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

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

U odraslih bolesnika koji su prethodno bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima

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

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

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

Parameter	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg jedanput na dan) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg dvaput na dan) n=123		Vremenski uprosječena razlika ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI ^d]	
	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan	96. tjedan
HIV RNK prosječna promjena od početne vrijednosti, log₁₀ kopija/ml						
Svi bolesnici	-1.93 (n=90 ^e)	-2.29 (n=64)	-1.87 (n=99)	-2.08 (n=65)	0.13 [-0.12, 0.39]	0.14 [-0.13, 0.41]
HIV RNK <50 kopija/ml, %^f (bolesnici s odgovorom/bolesnici koji su se mogli procijeniti)						
Svi bolesnici	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV RNK <50 kopija/ml prema odabranim supstitucijama za rezistenciju na inhibitor proteaze na početku ispitivanja,^g % bolesnici s odgovorom/bolesnici koji su se mogli procijeniti)						

0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NP	NP
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NP	NP
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NP	NP
CD4 prosječna promjena od početne vrijednosti, stanice/mm³						
Svi bolesnici	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NP	NP

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

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

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

^d Interval pouzdanosti.

^e Broj bolesnika koje se moglo procijeniti.

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

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

NP = nije primjenjivo.

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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

Tablica 7: Ishodi djelotvornosti (pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 godina do manje od

18 godina) u 48. tjednu (Ispitivanje AI424-020)

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

^a Analiza podataka bolesnika predviđenih za liječenje, s time da su se vrijednosti koje su nedostajale smatrale neuspjehom.

^b Broj bolesnika koji se mogao procijeniti.

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

^d Uključuje bolesnike s početnim podacima o rezistenciji.

NP = nije primjenjivo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

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

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

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

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

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

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

Posebne populacije

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

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

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

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

Trudnoća:

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

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

Farmakokinetički parametar	atazanavir 300 mg s ritonavirovom 100 mg		
	2. tromjesečje (n=9)	3. tromjesečje (n=20)	Nakon porođaja ^a (n=36)
$C_{\max}$ ng/mL	3729,09	3291,46	5649,10
Geometrijska sredina (CV%)	(39)	(48)	(31)
$\text{AUC ng}\cdot\text{h/mL}$	34399,1	34251,5	60532,7
Geometrijska sredina (CV%)	(37)	(43)	(33)

$C_{\min}$ ng/mL ^b Geometrijska sredina (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)
---	----------------	----------------	-----------------

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenih u miševa, štakora i pasa, nalazi povezani s atazanavirom općenito su bili ograničeni na jetru i uključivali su općenito minimalna do blaga povišenja serumskog bilirubina i jetrenih enzima, hepatocelularnu vakuolizaciju i hipertrofiju te, samo u ženki miša, nekrozu pojedinačnih jetrenih stanica. Sistemska izloženost miševa (mužjaka), štakora i pasa atazanaviru primijenjenom u dozama koje su povezane s jetrenim promjenama bila je barem jednaka onoj opaženoj u ljudi koji su dobivali 400 mg jedanput na dan. U ženki miša, izloženost atazanaviru u dozi koja je izazvala nekrozu pojedinačnih stanica bila je 12 puta veća od izloženosti u ljudi koji su dobivali 400 mg jedanput na dan. Kolesterol i glukoza u serumu bili su minimalno do blago povišeni u štakora, ali ne u miševa ili pasa.

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

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

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

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

Nisu se pronašli znakovi tumorogenog djelovanja u mužjaka miša ili u štakora.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

laktoza hidrat
krospovidon (vrste A)
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule Atazanavir Krka 150 mg tvrdih kapsula

Tijelo:

titanijev dioksid (E171)
želatina

Kapica:

titanijev dioksid (E171)
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)
želatina

tinta:

šlak
crni željezov oksid (E172)
kalijev hidroksid

Ovojnica kapsule Atazanavir Krka 200 mg tvrdih kapsula

Tijelo:

titanijev dioksid (E171)
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)
želatina

Kapica:

titanijev dioksid (E171)
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)
želatina

tinta:

šlak
crni željezov oksid (E172)
kalijev hidroksid

Ovojnica kapsule Atazanavir Krka 300 mg tvrdih kapsula

Tijelo:

titanijev dioksid (E171)
želatina

Kapica:

titanijev dioksid (E171)
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)
crni željezov oksid (E172)

želatina

tinta:

šelak

titanijev dioksid (E171)

kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 2 mjeseca, kada se čuva na temperaturi ispod 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Atazanavir Krka 150 mg i 200 mg tvrde kapsule

HDPE spremnik za tablete sa polipropilenskim zaštitnim zatvaračem sigurnim za djecu s evidencijom otvaranja i sredstvom za sušenje: 60 tvrdih kapsula u kutiji.

Atazanavir Krka 300 mg tvrde kapsule

HDPE spremnik za tablete sa polipropilenskim zaštitnim zatvaračem sigurnim za djecu s evidencijom otvaranja i sredstvom za sušenje: 30 tvrdih kapsula i 90 (3 x 30) tvrdih kapsula u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

150 mg tvrde kapsule:

60 tvrdih kapsula: EU/1/19/1353/001

200 mg tvrde kapsule:

60 tvrdih kapsula: EU/1/19/1353/002

300 mg tvrde kapsule:

30 tvrdih kapsula: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) tvrdih kapsula: EU/1/19/1353/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. ožujka 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenija

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Njemačka

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

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

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Atazanavir Krka 150 mg tvrde kapsule

atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također laktozu hidrat.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Kapsule treba progutati cijele.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 2 mjeseca, kada se čuva na temperaturi ispod 25°C.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

EU/1/19/1353/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Atazanavir Krka 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA SPREMNIK

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Krka 150 mg tvrde kapsule

atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također laktozu hidrat.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Kapsule treba progutati cijele.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 2 mjeseca, kada se čuva na temperaturi ispod 25°C.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

EU/1/19/1353/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Atazanavir Krka 200 mg tvrde kapsule

atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također laktozu hidrat.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Kapsule treba progutati cijele.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 2 mjeseca, kada se čuva na temperaturi ispod 25°C.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

EU/1/19/1353/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Atazanavir Krka 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA SPREMNIK

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Krka 200 mg tvrde kapsule

atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također laktozu hidrat.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Kapsule treba progutati cijele.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 2 mjeseca, kada se čuva na temperaturi ispod 25°C.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

EU/1/19/1353/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Krka 300 mg tvrde kapsule

atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također laktozu hidrat.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

90 (3 x 30) tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Kapsule treba progutati cijele.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 2 mjeseca, kada se čuva na temperaturi ispod 25°C.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

EU/1/19/1353/003 30 tvrdih kapsula
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Atazanavir Krka 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA SPREMNIK

1. NAZIV LIJEKA

Atazanavir Krka 300 mg tvrde kapsule

atazanavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također laktozu hidrat.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Kapsule treba progutati cijele.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 2 mjeseca, kada se čuva na temperaturi ispod 25°C.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

EU/1/19/1353/003 30 tvrdih kapsula
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Atazanavir Krka 150 mg tvrde kapsule
Atazanavir Krka 200 mg tvrde kapsule
Atazanavir Krka 300 mg tvrde kapsule
atazanavir

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Atazanavir Krka i za što se koristi

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Atazanavir Krka

Nemojte uzimati Atazanavir Krka

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

- lijekove koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni pripravak)
- triazolam i peroralni (uzima se kroz usta) midazolam (primjenjuje se za liječenje poremećaja spavanja i/ili ublažavanje tjeskobe)
- lomitapid, simvastatin i lovastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- lijekovi koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir i fiksnu kombinaciju glekaprevir/pibrentasvir (koja se koristi u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa C)
- apalutamid (primjenjuje se za liječenje raka prostate), enkorafenib (primjenjuje se za liječenje raka) i ivosidenib (primjenjuje se za liječenje raka)
- karbamazepin, fenobarbital i fenitoin (primjenjuju se za liječenje napadaja)

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

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

Upozorenja i mjere opreza

Atazanavir Krka neće izliječiti HIV-infekciju. I dalje se u Vas mogu razviti simptomi infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom..

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

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

Atazanavir Krka može utjecati na to kako dobro rade vaši bubrezi.

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

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

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

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

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

Ako primijetite promjenu u radu srca (promjene srčanog ritma), obavijestite o tome svog liječnika. Kod djece koja uzimaju Atazanavir Krka možda će biti potrebno pratiti rad srca. To će odlučiti liječnik Vašeg djeteta.

Djeca

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

Drugi lijekovi i Atazanavir Krka

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

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

- druge lijekove za liječenje HIV-infekcije (npr. indinavir, nevirapin i efavirenz)
- boceprevir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (koji se koriste u liječenju hepatitisa C)
- sildenafil, vardenafil ili tadalafil (uzimaju ga muškarci za liječenje impotencije (erektilna disfunkcija))
- ako uzimate oralnu kontracepciju ("**pilule**") s lijekom Atazanavir Krka, za sprječavanje trudnoće, pazite da je uzimate točno prema uputama liječnika i da ne propustite niti jednu dozu
- bilo koje lijekove za liječenje bolesti povezanih s kiselinom u želucu (npr., antacide, koji se moraju uzeti barem 1 sat prije uzimanja lijeka Atazanavir Krka ili 2 sata nakon uzimanja lijeka Atazanavir Krka, H₂-blokatore kao famotidin ili inhibitore protonske pumpe kao omeprazol)
- lijekove za snižavanje krvnog tlaka, usporavanje rada srca ili ispravljanje srčanog ritma (amiodaron, diltiazem, sistemski lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin i fluvastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- salmeterol (primjenjuje se za liječenje astme)
- ciklosporin, takrolimus i sirolimus (lijekovi za sniženje učinaka imunološkog sustava tijela)
- određene antibiotike (rifabutin, klaritromicin)
- ketokonazol, itrakonazol i vorikonazol (antimikotici)
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidoogrel, prasugrel i tikagrelor (primjenjuju se za smanjenje zgrušavanja krvi)
- lamotrigin (antiepileptici)
- irinotekan (primjenjuje se u liječenju raka)
- elagoliks (antagonisti receptora za gonadotropin-otpuštajući hormon koji se primjenjuju za tešku bol pri endometriozu)
- fostamatinib (primjenjuje se za liječenje kronične imunosne trombocitopenije)
- sedative (npr. midazolam primijenjen injekcijom)
- buprenorfin (primjenjuje se za liječenje ovisnosti o opijatima i boli)
- kortikosteroide (svi putevi primjene; odnosi se i na deksametazon).

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

Atazanavir Krka s hranom i pićem

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

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom

liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Atazanavir, djelatna tvar lijeka Atazanavir Krka izlučuje se u majčino mlijeko. Bolesnice ne smiju dobiti dok uzimaju Atazanavir Krka.

Dojenje **se ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu ili ošamućenost, nemojte voziti niti koristiti strojeve i odmah se obratite liječniku.

Atazanavir Krka sadrži laktozu hidrat

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

3. Kako uzimati Atazanavir Krka

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

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

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

Tjelesna težina (kg)	Atazanavir Krka doza jedanput na dan (mg)	Ritonavir doza* jedanput na dan (mg)
15 do manje od 35	200	100
Najmanje 35	300	100

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

Mogu biti dostupne druge formulacije ovog lijeka za primjenu u djece u dobi od najmanje 3 mjeseca i tjelesne težine od najmanje 5 kg (pogledajte relevantan Sažetak opisa svojstava lijeka za alternativne oblike). Preporučuje se prijelaz na kapsule s drugih formulacija čim bolesnici mogu pouzdano progutati kapsule.

Uzimajte Atazanavir Krka kapsule s hranom (uz obrok ili obilniji međuobrok). Progutajte kapsule cijele.

Ne otvarajte kapsule.

Ako uzmete više lijeka Atazanavir Krka nego što ste trebali

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

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

Ako ste zaboravili uzeti Atazanavir Krka

Ako propustite uzeti dozu, uzmite propuštenu dozu čim prije s hranom, a potom uzmite sljedeću dozu

prema rasporedu u uobičajeno vrijeme. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Atazanavir Krka

Nemojte prestati uzimati Atazanavir Krka prije nego što o tome razgovarate s Vašim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

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

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

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

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

Druge nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih atazanavirom:

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

- glavobolja
- povraćanje, proljev, bol u trbuhu (bol ili nelagoda u želucu), mučnina, dispepsija (probavne tegobe)

- iscrpljenost (jaki umor)

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

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

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

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Atazanavir Krka

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 2 mjeseca, kada se čuva na temperaturi ispod 25°C.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Atazanavir Krka sadrži

- Djelatna tvar je atazanavir.

Atazanavir Krka 150 mg tvrde kapsule

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

Atazanavir Krka 200 mg tvrde kapsule

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

Atazanavir Krka 300 mg tvrde kapsule

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

- Drugi sastojci su:

Sadržaj kapsule: laktoza hidrat, krospovidon (vrste A) i magnezijev stearat. Vidjeti dio 2. "Atazanavir Krka sadrži laktozu hidrat".

Ovojnica kapsule Atazanavir Krka 150 mg tvrdih kapsula:

Tijelo: titanijev dioksid (E171) i želatina

Kapica: titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), želatina i tinta (šlak, crni željezov oksid (E172), kalijev hidroksid)

Ovojnica kapsule Atazanavir Krka 200 mg tvrdih kapsula:

Tijelo: titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172) i želatina

Kapica: titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), želatina i tinta (šlak, crni željezov oksid (E172), kalijev hidroksid)

Ovojnica kapsule Atazanavir Krka 300 mg tvrdih kapsula:

Tijelo: titanijev dioksid (E171) i želatina

Kapica: titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), želatina i tinta (šlak, titanijev dioksid (E171), kalijev hidroksid)

Kako Atazanavir Krka izgleda i sadržaj pakiranja

Atazanavir Krka 150 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinozna kapsula (kapsula), veličine br. 1. Tijelo kapsule je bijele do gotovo bijele boje, kapica kapsule je smečkastonarančaste boje. Na kapici kapsule je utisnuta crna oznaka A150. Sadržaj kapsule je žućkastobijeli do žutobijeli prašak.

Atazanavir Krka 200 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinozna kapsula (kapsula), veličine br. 0. Tijelo i kapica kapsule su smečkastonarančaste boje. Na kapici kapsule je utisnuta crna oznaka A200. Sadržaj kapsule je žućkastobijeli do žutobijeli prašak.

Atazanavir Krka 300 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinozna kapsula (kapsula), veličine br. 00. Tijelo kapsule je bijele do gotovo bijele boje, kapica kapsule je tamnosmeđe boje. Na kapici kapsule je utisnuta bijela oznaka A300. Sadržaj kapsule je žućkastobijeli do žutobijeli prašak.

Atazanavir Krka 150 mg i 200 mg tvrde kapsule su dostupne u spremnicima koji sadrže 60 tvrdih kapsula; u kutiji.

Atazanavir Krka 300 mg tvrde kapsule su dostupne u spremnicima koji sadrže 30 tvrdih kapsula ili 90 (3 x 30) tvrdih kapsula; u kutiji.

Na tržištu svih zemalja se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

Proizvođači

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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