

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atazanavir Teva 150 mg capsule

Atazanavir Teva 200 mg capsule

Atazanavir Teva 300 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține atazanavir 150 mg, 200 mg și 300 mg, sub formă de atazanavir sulfat.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă de 150 mg conține lactoză monohidrat 67,2 mg.

Fiecare capsulă de 200 mg conține lactoză monohidrat 89,6 mg.

Fiecare capsulă de 300 mg conține lactoză monohidrat 134,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Atazanavir Teva 150 mg sunt capsule opace mărimea 1, cu lungimea totală de  $19,4 \pm 0,3$  mm, cu capac de culoare albastru închis, inscripționate pe corpul de culoare albastru deschis cu 150 cu cerneală neagră. Conținutul capsulei este o pulbere de culoare galben deschis.

Atazanavir Teva 200 mg sunt capsule opace mărimea 0, cu lungimea totală de  $21,7 \pm 0,3$  mm, cu capac de culoare albastră, inscripționate pe corpul de culoare albastră cu 200 cu cerneală neagră. Conținutul capsulei este o pulbere de culoare galben deschis.

Atazanavir Teva 300 mg sunt capsule opace mărimea 00, cu lungimea totală de  $23,3 \pm 0,3$  mm, cu capac de culoare roșie, inscripționate pe corpul de culoare albastră cu 300 cu cerneală neagră. Conținutul capsulei este o pulbere de culoare galben deschis.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

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

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

## 4.2 Doze și mod de administrare

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

### Doze

#### *Adulți:*

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

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

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

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

<b>Greutate corporală (kg)</b>	<b>Doza de Atazanavir Teva administrată o dată pe zi</b>	<b>Doza de ritonavir<sup>a</sup> administrată o dată pe zi</b>
<b>15 până la mai puțin de 35</b>	200 mg	100 mg
<b>cel puțin 35</b>	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Ritonavir capsule, comprimate sau soluție orală.

*Copii (cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutate corporală de cel puțin 5 kg):* Atazanavir pulbere orală este disponibil pentru pacienții copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutate corporală de cel puțin 5 kg (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru atazanavir pulbere orală). Se recomandă trecerea la tratamentul cu Atazanavir Teva de la atazanavir pulbere orală imediat ce pacienții sunt capabili să înghită în mod constant capsule.

La trecerea de la o formă farmaceutică la alta, este posibil să fie necesară schimbarea dozei. Consultați tabelul cu dozele recomandate pentru forma farmaceutică respectivă (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru atazanavir pulbere orală).

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### *Insuficiență renală*

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

##### *Insuficiență hepatică*

Administrarea asocierii dintre atazanavir și ritonavir nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică. Administrarea asocierii dintre Atazanavir Teva și ritonavir trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Atazanavir Teva nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

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

##### *Sarcina și perioada postpartum*

În timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină:

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

Riscul scăderii ulterioare a expunerii la atazanavir este de așteptat atunci când atazanavir este administrat împreună cu medicamente cunoscute că reduc expunerea la atazanavir (de exemplu fumarat de tenofovir disoproxil sau antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub>).

- Dacă este necesar tratamentul cu fumarat de tenofovir disoproxil sau un antagonist al receptorilor H<sub>2</sub>, se poate lua în considerare creșterea dozei la 400 mg Atazanavir Teva în asociere cu 100 mg ritonavir, cu MNTM (vezi pct. 4.6 și 5.2).
- Nu se recomandă utilizarea Atazanavir Teva în asociere cu ritonavir la pacientele gravide la care se administrează atât fumarat de tenofovir disoproxil cât și un antagonist al receptorilor H<sub>2</sub>.

(Vezi pct. 4.4 Retragera ritonavir numai în condiții restrictive).

În timpul perioadei postpartum:

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

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

*Copii (cu vârsta mai mică de 3 luni)*

Atazanavir Teva nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 3 luni din motive legate de probleme referitoare la siguranță, în special luând în considerare riscul posibil de icter nuclear.

Mod de administrare:

Pentru administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi.

### **4.3 Contraindicații**

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

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

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

Asocierea cu rifampicină (vezi pct. 4.5).

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

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

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

Administarea concomitentă cu medicamente care conțin combinația în doze fixe de glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 4.5)

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

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Nu s-a evaluat clinic administrarea asocierii dintre atazanavir și ritonavir în doze mai mari de 100 mg o dată pe zi. Utilizarea unor doze mai mari de ritonavir poate modifica profilul de siguranță a administrării atazanavir (efecte cardiace, hiperbilirubinemie) și de aceea, nu este recomandată. Poate fi luată în considerare o creștere a dozei de ritonavir la 200 mg o dată pe zi, numai când atazanavir și ritonavir se administrează concomitent cu efavirenz. În acest caz, este necesară o monitorizare clinică atentă (vezi mai jos Interacțiuni cu alte medicamente).

##### Pacienți cu afecțiuni concomitente

**Insuficiență hepatică:** Atazanavir este metabolizat preponderent la nivel hepatic și, de aceea, s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatice la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.3). Nu s-au stabilit profilurile de siguranță și eficacitate ale administrării atazanavir la pacienții cu tulburări hepatice semnificative concomitente. Pacienții cu hepatită cronică B sau C și care efectuează terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut pentru apariția reacțiilor adverse hepatice severe, care pot determina chiar deces. În cazul efectuării tratamentului antiviral concomitent pentru hepatita B sau C, trebuie, de asemenea, citite informațiile conținute în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu disfuncție preexistentă a ficatului, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și, de aceea, trebuie monitorizați conform standardelor de practică medicală. Dacă se observă la astfel de pacienți semne ale agravării afecțiunii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului.

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

**Prelungirea intervalului QT:** În studiile clinice în care s-a utilizat atazanavir, s-au observat prelungiri asimptomatice, dependente de doză, ale intervalului PR. Utilizarea medicamentelor cunoscute că determină prelungirea intervalului PR trebuie făcută cu precauție. La pacienții cu tulburări preexistente de conducere la nivel cardiac (bloc atrio-ventricular de gradul II sau mai înalt sau blocuri complexe de ramură), atazanavir trebuie utilizat cu precauție și doar dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile posibile (vezi pct. 5.1). Prescrierea atazanavir în asocieră cu medicamente care au potențial de a determina prelungirea intervalului QT și/sau la pacienți cu factori de risc preexistenți (bradicardie, sindrom congenital de QT prelungit, dezechilibre electrolitice (vezi pct. 4.8 și 5.3)) trebuie făcută cu precauție deosebită.

**Pacienți cu hemofilie:** La pacienți cu hemofilie A și B tratați cu inhibitori de proteaze s-au raportat creșterea incidenței sângerărilor, incluzând hematoame cutanate spontane și hemartroze. La unii pacienți s-a administrat suplimentar factor de coagulare VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, s-a continuat tratamentul cu inhibitori de proteaze sau s-a reluat dacă tratamentul fusese

întrerupt. S-a sugerat o relație de cauzalitate, deși mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. De aceea, pacienții hemofilici trebuie avertizați asupra posibilității creșterii incidenței sângerărilor.

#### Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutateii corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

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

#### Hiperbilirubinemia

La pacienții care au primit atazanavir au apărut creșteri reversibile ale valorii bilirubinemiei indirecte (forma neconjugată) legate de inhibarea UDP-glucuronil transferazei (UGT) (vezi pct. 4.8). La pacienții care au primit atazanavir, trebuie evaluate și alte etiologii ale creșterii valorilor concentrațiilor plasmatică ale transaminazelor hepatice asociată cu valori crescute ale bilirubinemiei. Dacă icterul cutanat sau scleral crează disconfort pacientului, poate fi luată în considerare terapie antiretrovirală alternativă celei cu atazanavir. Nu se recomandă reducerea dozei de atazanavir deoarece aceasta poate determina o diminuare a efectului terapeutic și apariția rezistenței.

De asemenea, administrarea de indinavir se asociază cu hiperbilirubinemie indirectă (forma neconjugată) datorită inhibării UGT. Nu s-a studiat administrarea atazanavir cu indinavir și, de aceea, aceasta nu se recomandă (vezi pct. 4.5).

#### Retragerea ritonavir numai în condiții restrictive

Tratamentul standard recomandat, asigurând atingerea parametrilor farmacocinetici optimi și a unui nivel adecvat de supresie virusologică, este atazanavir activat cu ritonavir.

Retragerea ritonavir din schema terapeutică cu atazanavir activat nu este recomandată, însă poate fi luată în considerare la pacienții adulți, administrând-se în doză de 400 mg o dată pe zi împreună cu alimente, cu respectarea următoarelor condiții restrictive coroborate:

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

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

Administrarea atazanavir fără ritonavir trebuie evitată la pacientele gravide deoarece poate determina niveluri suboptimale de expunere cu relevanță deosebită pentru controlul infecției mamei și riscul transmiterii verticale.

#### Boală renală cronică

În timpul supravegherii după punerea pe piață, la pacienții infectați cu HIV tratați cu atazanavir, cu sau fără ritonavir în asociere, a fost raportată boală renală cronică. Un mare studiu observațional prospectiv, a arătat o asociere între o incidență crescută a bolii renale cronice și expunerea cumulativă la scheme terapeutice care conține atazanavir/ritonavir, la pacienții infectați cu HIV cu o valoare a RFG<sub>e</sub> (rată estimată a filtrării glomerulare) inițial normală. Această asociere a fost observată independent de expunerea la tenofovir disoproxil. Monitorizarea periodică a funcției renale a pacienților trebuie menținută pe toată durata tratamentului (vezi pct. 4.8).

#### Colelitiază

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

#### Litiiza renală

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

#### Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imunitară gravă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie determinată de germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali și poate determina afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor preexistente. În mod specific, astfel de reacții s-au observat în primele săptămâni sau luni după inițierea TARC. Exemplele relevante sunt: retinita cu virus citomegalic, infecții micobacteriene generalizate și/sau focale și pneumonie cu *Pneumocystis carinii*. Orice simptom de inflamație trebuie să fie evaluat și trebuie instituit tratament, atunci când este necesar. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum este boala Graves și hepatite autoimune) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

#### Osteonecroză

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

#### Erupții cutanate tranzitorii și sindroame asociate

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

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), eritemul polimorf, erupțiile cutanate toxice și erupțiile cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) au fost raportate la pacienții tratați cu atazanavir. Pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru reacții cutanate. Tratamentul cu atazanavir trebuie întrerupt în cazul în care apar erupții cutanate tranzitorii severe.

Cele mai bune rezultate în abordarea terapeutică a acestor evenimente provin din diagnosticarea precoce și întreruperea imediată a tratamentului cu oricare medicamente suspectate. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau sindrom DRESS asociat cu utilizarea atazanavir, tratamentul cu atazanavir nu trebuie reînceput.

#### Interacțiuni cu alte medicamente

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

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

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

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

Nu se recomandă administrarea de voriconazol în asociere cu atazanavir și ritonavir, cu excepția cazului în care evaluarea raportului dintre riscurile posibile și beneficiile terapeutice justifică utilizarea voriconazolului

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

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

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

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

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

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

### *Copii și adolescenți*

#### *Siguranță*

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

#### *Eficacitate*

Atazanavir/ritonavir nu este eficace pentru tulpinile virale care prezintă mutații multiple de rezistență.

#### Excipienți

##### *Lactoză*

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

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

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

Administrarea concomitentă a Atazanavir Teva cu medicamente care conțin grazoprevir, incluzând combinația în doze fixe de elbasvir/grazoprevir, este contraindicată din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice de grazoprevir și elbasvir și a potențialului de creștere a ricolui de creștere a ALT asociat cu concentrații crescute de grazoprevir (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă a Atazanavir Teva cu medicamente care conțin combinația în doze fixe de glecaprevir/pibrentasvir este contraindicată deoarece potențial poate determina un risc mai mare de creștere a ALT ca urmare a unei creșteri semnificative a concentrațiilor plasmatice de glecaprevir și pibrentasvir (vezi pct. 4.3).

#### *Alte interacțiuni*

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

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

**Tabelul 2: Interacțiuni între atazanavir și alte medicamente**

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
<b>AGENȚI ANTI-HCV</b>		
<b>Grazoprevir 200 mg o dată pe zi</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru atazanavir ↑43% (↑30% ↑57%) C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↑12% (↑1% ↑24%)* C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↑23% (↑13% ↑34%) ASC pentru grazoprevir: ↑958% (↑678% ↑1339%) C <sub>max</sub> pentru grazoprevir: ↑524% (↑342% ↑781%) C <sub>min</sub> pentru grazoprevir: ↑1064% (↑696% ↑1602%) Concentrațiile de grazoprevir au crescut considerabil atunci când au fost administrate concomitent cu atazanavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de Atazanavir și elbasvir/grazoprevir este contraindicată datorită unei creșteri semnificative a concentrațiilor plasmatice de grazoprevir și a unei creșteri potențiale asociate riscului creșterii ALT (vezi pct. 4.3).
<b>Elbasvir 50 mg o dată pe zi</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru atazanavir ↑7% (↓2% ↑17%) C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↑2% (↓4% ↑8%) C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↑15% (↑2% ↑29%)	



	<p>ASC pentru elbasvir ↑376% (↑307% ↑456%)  C<sub>max</sub> pentru elbasvir: ↑315% (↑246% ↑397%)  C<sub>min</sub> pentru elbasvir: ↑545% (↑451% ↑654%)  Concentrațiile de elbasvir au fost crescute când au fost administrate concomitent cu atazanavir/ritonavir.</p>	
<p><b>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg în doză unică*</b>  (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p>	<p>ASC pentru sofosbuvir: ↑40% (↑25% ↑57%)  C<sub>max</sub> pentru sofosbuvir: ↑29% (↑9% ↑52%)  ASC pentru velpatasvir: ↑93% (↑58% ↑136%)  C<sub>max</sub> pentru velpatasvir: ↑29% (↑7% ↑56%)  ASC pentru voxilaprevir: ↑331% (↑276% ↑393%)  C<sub>max</sub> pentru voxilaprevir: ↑342% (↑265% ↑435%)  *Intervalul de 70-143% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice  Efectul asupra expunerii la atazanavir și ritonavir nu a fost studiat.  Este de așteptat:  ↔ Atazanavir  ↔ Ritonavir  Mecanismul de interacțiune dintre atazanavir/ritonavir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir este inhibarea OATP1B, gpP și a CYP3A.</p>	
<p><b>Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg o dată pe zi</b>  (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi*)</p>	<p>ASC pentru glecaprevir: ↑553% (↑424% ↑714%)  C<sub>max</sub> pentru glecaprevir: ↑306% (↑215% ↑423%)  C<sub>min</sub> pentru glecaprevir: ↑1330% (↑885% ↑1970%)  ASC pentru pibrentasvir: ↑64% (↑48% ↑82%)  C<sub>max</sub> pentru pibrentasvir: ↑29% (↑15% ↑45%)  C<sub>min</sub> pentru pibrentasvir: ↑129% (↑95% ↑168%)  * Este raportat efectul atazanavir și ritonavir asupra primei doze</p>	<p>Administrarea concomitentă a Atazanavir cu glecaprevir/pibrentasvir este contraindicată deoarece potențial poate determina un risc mai mare de creștere a ALT ca urmare a unei creșteri semnificative a concentrațiilor plasmatiche de glecaprevir și pibrentasvir (vezi pct. 4.3).</p>
<p><b>ANTIRETROVIRALE</b></p>		
<p><i>Inhibitori de protează:</i> Administrarea concomitentă a atazanavir/ritonavir cu alți inhibitori de protează nu a fost studiată, dar este de așteptat să crească expunerea la alți inhibitori de protează. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor medicamente nu este recomandată.</p>		
<p><b>Ritonavir 100 mg o dată pe zi</b>  (atazanavir 300 mg o dată pe zi)</p>	<p>ASC pentru atazanavir: ↑250% (↑144% ↑403%)*</p>	<p>Ritonavir 100 mg o dată pe zi este utilizat ca potențator al</p>

zi)  Studii efectuate la pacienți infectați cu HIV.	<p><math>C_{max}</math> pentru atazanavir: ↑120% (↑56% ↑211%)*  <math>C_{min}</math> pentru atazanavir: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* Într-o analiză combinată, atazanavir 300 mg în asociere cu ritonavir 100 mg (n = 33) a fost comparat cu atazanavir 400 mg fără ritonavir (n = 28). Mecanismul de interacțiune dintre atazanavir și ritonavir este inhibarea CYP3A4.</p>	farmacocineticii atazanavir.
<b>Indinavir</b>	Indinavir este asociat cu hiperbilirubinemie indirectă neconjugată din cauza inhibării UGT.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a atazanavir și indinavir (vezi pct. 4.4).
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai reverstranscriptazei (INRT)</i>		
<b>Lamivudină 150 mg de două ori pe zi + zidovudină 300 mg de două ori pe zi</b> (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de lamivudină și zidovudină.	Pe baza acestor date și deoarece nu se așteaptă ca ritonavir să aibă un impact semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai INRT, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă a acestor medicamente și atazanavir să influențeze semnificativ expunerea la medicamentele administrate în asociere.
<b>Abacavir</b>	Administrarea concomitentă a abacavir cu atazanavir nu este de așteptat să influențeze semnificativ expunerea la abacavir.	
<b>Didanozină (comprimate tamponate) 200 mg/stavudină 40 mg, ambele administrate în doză unică</b> (atazanavir 400 mg doză unică)	<p>Atazanavir, administrare simultană cu ddI+d4T (în condiții de repaus alimentar)  ASC pentru atazanavir ↓87% (↓92% ↓79%)  <math>C_{max}</math> pentru atazanavir ↓89% (↓94% ↓82%)  <math>C_{min}</math> pentru atazanavir ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, administrat la 1 oră după ddI+d4T (repaus alimentar)  ASC pentru atazanavir ↔3% (↓36% ↑67%)  <math>C_{max}</math> pentru atazanavir ↑12% (↓33% ↑18%)  <math>C_{min}</math> pentru atazanavir ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Concentrațiile de atazanavir au fost mult reduse în cazul administrării concomitente de didanozină (comprimate</p>	Didanozina trebuie administrată în condiții de repaus alimentar, la 2 ore după administrarea atazanavir cu alimente. Administrarea concomitentă a stavudinei cu atazanavir nu este de așteptat să influențeze semnificativ expunerea la stavudină.

	<p>tamponate) și stavudină. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de solubilitatea redusă a atazanavir în condițiile creșterii pH-ului induse de prezența componentei antiacide din didanozină comprimate tamponate. Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de didanozină și stavudină.</p>	
<p><b>Didanozină (capsule gastrorezistente) 400 mg doză unică</b> (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p>	<p>Didanozină (cu alimente) ASC pentru didanozină ↓34% (↓41% ↓27%) C<sub>max</sub> pentru didanozină ↓38% (↓48% ↓26%) C<sub>min</sub> pentru didanozină ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir în cazul administrării concomitente a didanozinei capsule gastrorezistente, dar administrarea cu alimente a scăzut concentrațiile didanozinei.</p>	
<p><b>Fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi</b> (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p> <p>Studii efectuate la pacienți infectați cu HIV</p>	<p>ASC pentru atazanavir ↓22% (↓35% ↓6%) * C<sub>max</sub> pentru atazanavir ↓16% (↓30% ↔0%) * C<sub>min</sub> pentru atazanavir ↓23% (↓43% ↑2%) *</p> <p>* Într-o analiză combinată a mai multor studii clinice, atazanavir/ritonavir 300/100 mg în administrare concomitentă cu fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg (n = 39) a fost comparat cu atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n = 33).</p> <p>Eficacitatea atazanavir/ritonavir în asociere cu fumarat de tenofovir disoproxil la pacienții tratați anterior cu tratament antiretroviral a fost demonstrată în studiul clinic 045, iar la pacienții netratați anterior în studiul clinic 138 (vezi pct. 4.8 și 5.1). Mecanismul de interacțiune dintre atazanavir și fumarat de tenofovir disoproxil este necunoscut.</p>	<p>În cazul utilizării concomitente cu fumarat de tenofovir disoproxil, este recomandat să se administreze atazanavir 300 mg în asociere cu ritonavir 100 mg și fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg (toate sub forma unei doze unice împreună cu alimente)</p>
<p><b>Fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi</b> (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg</p>	<p>ASC pentru fumarat de tenofovir disoproxil ↑37% (↑30% ↑45%) C<sub>max</sub> pentru disoproxil fumarat de tenofovir ↑34% (↑20% ↑51%) C<sub>min</sub> pentru fumarat de tenofovir</p>	<p>Pacienții trebuie atent monitorizați pentru evenimentele adverse asociate administrării de fumarat de tenofovir disoproxil, inclusiv</p>

o dată pe zi)	disoproxil ↑29% (↑21% ↑36%)	tulburări renale.
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT)</i>		
<b>Efavirenz 600 mg o dată pe zi</b> (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	Atazanavir (pm): toate administrate împreună cu alimente ASC pentru atazanavir ↔0% (↓9% ↑10%)* C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↑17% (↑8% ↑27%)* C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↓42% (↓51% ↓31%)*	Nu se recomandă administrarea concomitentă a efavirenz cu atazanavir (vezi pct. 4.4)
<b>Efavirenz 600 mg o dată pe zi</b> (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 200 mg o dată pe zi)	Atazanavir (pm): toate administrate împreună cu alimente ASC pentru atazanavir ↔6% (↓10% ↑26%)*/** C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↔9% (↓5% ↑26%)*/** C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↔12% (↓16% ↑49%)*/**  * Comparativ cu atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi seara, fără efavirenz. Această scădere a C <sub>min</sub> a atazanavir poate avea un impact negativ asupra eficacității atazanavir. Mecanismul de interacțiune al efavirenz/atazanavir este reprezentat de inducția activității CYP3A4. ** pe baza comparației cu valorile anterioare.	
<b>Nevirapină 200 mg de două ori pe zi</b> (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)  Studiu efectuat la pacienți infectați cu HIV	ASC pentru nevirapină ↑26% (↑17% ↑36%) C <sub>max</sub> pentru nevirapină ↑21% (↑11% ↑32%) C <sub>min</sub> pentru nevirapină ↑35% (↑25% ↑47%)  ASC pentru atazanavir ↓19% (↓35% ↑2%)* C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↔2% (↓15% ↑24%)* C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↓59% (↓73% ↓40%)*  * Comparativ cu atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg fără nevirapină. Această scădere a C <sub>min</sub> a atazanavir poate avea un impact negativ asupra eficacității atazanavir. Mecanismul de interacțiune al nevirapină/atazanavir este reprezentat de inducția activității CYP3A4.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a nevirapinei și atazanavir (vezi pct. 4.4)
<i>Inhibitori de integrază</i>		

<b>Raltegravir 400 mg de două ori pe zi</b> (atazanavir/ritonavir)	ASC pentru raltegravir ↑41% C <sub>max</sub> pentru raltegravir ↑24% C <sub>12 ore</sub> pentru raltegravir ↑77%  Mecanismul este reprezentat de inhibarea UGT1A1.	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
<i>Inhibitori de protează VHC</i>		
<b>Boceprevir 800 mg de trei ori pe zi</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru boceprevir ↔5% C <sub>max</sub> pentru boceprevir ↔7% C <sub>min</sub> pentru boceprevir ↔18%  ASC pentru atazanavir ↓35% C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↓25% C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↓49%  ASC pentru ritonavir ↓36% C <sub>max</sub> pentru ritonavir ↓27% C <sub>min</sub> pentru ritonavir ↓45%	Administrarea concomitentă a atazanavir/ritonavir cu boceprevir a dus la o expunere mai mică a atazanavir care poate fi asociată cu o eficacitate mai mică și pierderea controlului infecției cu HIV. Această administrare concomitentă poate fi luată în considerare de la caz la caz, dacă se consideră necesară, la pacienți cu încărcătură virală HIV supresată și cu tulpină virală HIV fără orice fel de rezistență suspectată la tratamentul pentru infecția cu HIV. Monitorizarea atentă clinică și de laborator pentru supresia HIV este necesară.
<b>ANTIBIOTICE</b>		
<b>Claritromicină 500 mg de două ori pe zi</b> (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	ASC pentru claritromicină ↑94% (↑75% ↑116%) C <sub>max</sub> pentru claritromicină ↑50% (↑32% ↑71%) C <sub>min</sub> pentru claritromicină ↑160% (↑135% ↑188%)  14-OH claritromicină ASC pentru 14-OH claritromicină ↓70% (↓74% ↓66%) C <sub>max</sub> pentru 14-OH claritromicină ↓72% (↓76% ↓67%) C <sub>min</sub> pentru 14-OH claritromicină ↓62% (↓66% ↓58%)  ASC pentru atazanavir ↑28% (↑16% ↑43%) C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↔6% (↓7% ↑20%) C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↑91% (↑66% ↑121%)  Reducerea dozei de claritromicină poate determina concentrații subterapeutice de 14-OH claritromicină. Mecanismul de interacțiune al claritromicină/atazanavir este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4.	Nu se poate face nicio recomandare privind reducerea dozelor; de aceea, se recomandă administrarea cu precauție a asocierii dintre atazanavir împreună cu claritromicină.

<b>ANTIFUNGICE</b>		
<b>Ketoconazol 200 mg o dată pe zi</b> (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	Nu a fost observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir.	Ketoconazol și itraconazol trebuie utilizate cu precauție în asociere cu atazanavir/ritonavir. Dozele mari de ketoconazol și itraconazol (> 200 mg/zi) nu sunt recomandate.
<b>Itraconazol</b>	Itraconazol, similar ketoconazol, este un inhibitor puternic și un substrat pentru CYP3A4.  Pe baza datelor obținute cu alți IP activați și ketoconazol, când ASC pentru ketoconazol a prezentat o creștere de 3 ori, este de așteptat ca atazanavir/ritonavir să crească concentrațiile de ketoconazol sau itraconazol.	
<b>Voriconazol 200 mg de două ori pe zi</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi)  Subiecți cu cel puțin o alelă CYP2C19 funcțională	ASC pentru voriconazol ↓33% (↓42% ↓22%) C <sub>max</sub> pentru voriconazol ↓10% (↓22% ↓4%) C <sub>min</sub> pentru voriconazol ↓39% (↓49% ↓28%)  ASC pentru atazanavir ↓12% (↓18% ↓5%) C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↓13% (↓20% ↓4%) C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↓20% (↓28% ↓10%)  ASC pentru ritonavir ↓12% (↓17% ↓7%) C <sub>max</sub> pentru ritonavir ↓9% (↓17% ↔0%) C <sub>min</sub> pentru ritonavir ↓25% (↓35% ↓14%)  La majoritatea pacienților cu cel puțin o alelă CYP2C19 funcțională, este de așteptat o scădere a expunerii atât la voriconazol, cât și la atazanavir.	Administrarea concomitentă a voriconazol cu atazanavir și ritonavir nu este recomandată cu excepția cazului în care evaluarea raportului dintre riscurile posibile și beneficiile terapeutice pentru pacient justifică utilizarea voriconazol (vezi pct. 4.4).  Atunci când este necesar tratamentul cu voriconazol, trebuie efectuată pacientului genotiparea CYP2C19, dacă este posibil.  Prin urmare, dacă asocierea nu poate fi evitată, se fac următoarele recomandări în funcție de situația CYP2C19:  - la pacienții cu cel puțin o alelă CYP2C19 funcțională, se recomandă monitorizare clinică atentă pentru pierderea eficacității atât a voriconazol (semne clinice), cât și a atazanavir (răspuns virusologic).
<b>Voriconazol 50 mg de două ori pe zi</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi)  Subiecți fără alelă CYP2C19 funcțională	ASC pentru voriconazol ↑561% (↑451% ↑699%) C <sub>max</sub> pentru voriconazol ↑438% (↑355% ↑539%) C <sub>min</sub> pentru voriconazol ↑765% (↑571% ↑1020%)  ASC pentru atazanavir ↓20% (↓35% ↓3%) C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↓19% (↓34% ↔0,2%) C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↓31% (↓46% ↓13%)	- la pacienții fără alelă CYP2C19 funcțională, se recomandă monitorizare atentă clinică și de laborator a evenimentelor adverse asociate administrării voriconazol.  Dacă genotiparea nu este posibilă, monitorizarea completă a siguranței și eficacității trebuie efectuată.

	<p>ASC pentru ritonavir ↓11% (↓20% ↓1%)  <math>C_{max}</math> pentru ritonavir ↓11% (↓24% ↑4%)  <math>C_{min}</math> pentru ritonavir ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>La un număr mic de pacienți fără alele CYP2C19 funcțională, sunt de așteptat expuneri la voriconazol semnificativ crescute.</p>	
<p><b>Fluconazol 200 mg o dată pe zi</b>  (atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p>	<p>Concentrațiile atazanavir și fluconazol nu au fost modificate semnificativ în cazul administrării concomitente a atazanavir/ritonavir cu fluconazol.</p>	<p>Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru fluconazole și atazanavir.</p>
<p><b>ANTIMICOBACTERIENE</b></p>		
<p><b>Rifabutină 150 mg de două ori pe săptămână</b>  (atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p>	<p>ASC pentru rifabutină ↑48% (↑19% ↑84%) **  <math>C_{max}</math> pentru rifabutină ↑149% (↑103% ↑206%) **  <math>C_{min}</math> pentru rifabutină ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>ASC pentru 25-O-dezacetil-rifabutină ↑990% (↑714% ↑1361%) **  <math>C_{max}</math> pentru 25-O-dezacetil-rifabutină ↑677% (↑513% ↑883%) **  <math>C_{min}</math> pentru 25-O-dezacetil-rifabutină ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Când se compară cu rifabutină 150 mg o dată pe zi în monoterapie. ASC pentru rifabutină totală și pentru 25-O-dezacetil-rifabutină ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>În studiile anterioare, parametrii farmacocinetici ai atazanavir nu au fost modificați de rifabutină.</p>	<p>Atunci când se administrează în asociere cu atazanavir, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână în zilele fixate (de exemplu, luni-miercuri-vineri). Este necesară o monitorizare crescută a reacțiilor adverse asociate cu rifabutină, inclusiv neutropenie și uveită din cauza unei creșteri așteptate a expunerii la rifabutină. Reducerea ulterioară a dozei de rifabutină la 150 mg de două ori pe săptămână în zilele fixate este recomandată la pacienții care nu tolerează doza de 150 mg de 3 ori pe săptămână. Trebuie reținut faptul că doza de 150 mg administrată de două ori pe săptămână poate să nu furnizeze o expunere optimă la rifabutină, conducând astfel la un risc de rezistență la rifamicină și la eșecul tratamentului. Nu este necesară ajustarea dozei de atazanavir.</p>
<p><b>Rifampicină</b></p>	<p>Rifampicina este un inductor puternic al activității CYP3A4 și s-a arătat a fi cauza scăderii cu 72% a ASC a atazanavir care duce la eșec virusologic și dezvoltarea rezistenței. Pe parcursul încercărilor de a contracara expunerea scăzută prin creșterea dozei de atazanavir sau a altor inhibitori de protează cu ritonavir, a fost observată o frecvență mare a reacțiilor hepatice.</p>	<p>Asocierea dintre rifampicină și atazanavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).</p>

<b>ANTIPSIHOTICE</b>		
<b>Quetiapină</b>	Ca urmare a inhibării activității CYP3A4 de către atazanavir, este de așteptat să crească concentrațiile plasmatiche de quetiapină.	Administrarea concomitentă a quetiapinei cu atazanavir este contraindicată deoarece atazanavir poate crește toxicitatea asociată administrării de quetiapină. Concentrațiile plasmatiche crescute de quetiapină pot duce la comă (vezi pct. 4.3).
<b>Lurasidonă</b>	Ca urmare a inhibării activității CYP3A4 de către atazanavir este de așteptat să crească concentrațiile plasmatiche de lurasidonă.	Administrarea concomitentă a lurasidonă cu atazanavir este contraindicată deoarece acesta poate crește toxicitatea asociată administrării de lurasidonă (vezi pct. 4.3).
<b>MEDICAMENTE PENTRU REDUCEREA ACIDITĂȚII GASTRICE</b>		
<i>Antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub></i>		
<b>Fără fumarat de tenofovir disoproxil</b>		
Pacienți infectați cu HIV tratați cu atazanavir/ritonavir la doza recomandată de 300/100 mg o dată pe zi		<b>La pacienții netratați cu fumarat de tenofovir disoproxil</b> , dacă se administrează concomitent atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg și antagoniști ai receptorilor H <sub>2</sub> , nu trebuie depășită o doză echivalentă cu 20 mg famotidină de două ori pe zi. Dacă este necesară o doză mai mare de antagonist al receptorilor H <sub>2</sub> (de exemplu, famotidină 40 mg de două ori pe zi sau un echivalent al acesteia) se poate lua în considerare o creștere a dozei de atazanavir/ritonavir de la 300/100 mg la 400/100 mg.
<b>Famotidină 20 mg de două ori pe zi</b>	ASC pentru atazanavir ↓18% (↓25% ↑1%) C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↓20% (↓32% ↓7%) C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Famotidină 40 mg de două ori pe zi</b>	ASC pentru atazanavir ↓23% (↓32% ↓14%) C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↓23% (↓33% ↓12%) C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↓20% (↓31% ↓8%)	
Voluntari sănătoși tratați cu atazanavir/ritonavir cu o doză crescută de 400/100 mg o dată pe zi		
<b>Famotidină 40 mg de două ori pe zi</b>	ASC pentru atazanavir ↔3% (↓14% ↑22%) C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↔2% (↓13% ↑8%) C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>Cu fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi</b>		
La pacienți infectați cu HIV tratați cu atazanavir/ritonavir la doza recomandată de 300/100 mg o dată pe zi		<b>La pacienții tratați cu fumarat de tenofovir disoproxil</b> , dacă atazanavir/ritonavir se administrează concomitent atât cu fumarat de tenofovir disoproxil, cât și cu un antagonist al receptorilor H <sub>2</sub> , se recomandă o creștere a dozei de atazanavir la 400 mg cu 100 mg ritonavir. O doză echivalentă cu 40 mg famotidină nu trebuie depășită.
<b>Famotidină 20 mg de două ori pe zi</b>	ASC pentru atazanavir ↓21% (↓34% ↓4%)* C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↓21% (↓36% ↓4%)* C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↓19% (↓37% ↑5%)*	
<b>Famotidină 40 mg de două ori pe zi</b>	ASC pentru atazanavir ↓24% (↓36% ↓11%)* C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↓23% (↓36% ↓8%)* C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↓25%	



	(↓47% ↑7%)*	
La pacienți infectați cu HIV tratați cu atazanavir/ritonavir la doza crescută de 400/100 mg o dată pe zi		
<b>Famotidină 20 mg de două ori pe zi</b>	ASC pentru atazanavir ↑18% (↑6,5% ↑30%)* C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↑18% (↑6,7% ↑31%)* C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↑24 % (↑10% ↑39%)*	
<b>Famotidină 40 mg de două ori pe zi</b>	ASC pentru atazanavir ↔2,3% (↓13% ↑10%)* C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↔5% (↓17% ↑8,4%)* C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↔1,3% (↓10% ↑15%)*  * Când se compară cu atazanavir 300 mg o dată pe zi cu ritonavir 100 mg o dată pe zi și fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg, toate administrate în doză unică împreună cu alimente. Când se compară cu atazanavir 300 mg cu ritonavir 100 mg <i>fără fumarat de tenofovir disoproxil</i> , este de așteptat ca concentrațiile atazanavir să scadă suplimentar cu aproximativ 20%.  Mecanismul de interacțiune este reprezentat de reducerea solubilității atazanavir deoarece pH-ul intragastric este crescut de antagoniștii receptorilor H <sub>2</sub> .	
<i>Inhibitori ai pompei de protoni</i>		
<b>Omeprazol 40 mg o dată pe zi</b> (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	Atazanavir (am): 2 ore după omeprazol ASC pentru atazanavir ↓61% (↓65% ↓55%) C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↓66% (↓62% ↓49%) C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↓65% (↓71% ↓59%)	Nu este recomandată administrarea concomitentă a atazanavir cu ritonavir și inhibitori ai pompei de protoni. În cazul în care asocierea este considerată inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă, precum și creșterea dozei de atazanavir la 400 mg cu 100 mg de ritonavir; dozele inhibitorilor pompei de protoni comparabile cu omeprazol 20 mg nu trebuie depășite (vezi pct. 4.4).
<b>Omeprazole 20 mg once daily</b> (atazanavir 400 mg once daily with ritonavir 100 mg once daily)	Atazanavir (am): 1 oră după omeprazol ASC pentru atazanavir ↓30% (↓43% ↓14%) * C <sub>max</sub> pentru atazanavir ↓31% (↓42% ↓17%) * C <sub>min</sub> pentru atazanavir ↓31% (↓46% ↓12%) *  * Comparativ cu atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi. Scăderea ASC, C <sub>max</sub> , și C <sub>min</sub> nu a	

	<p>fost diminuată atunci când o doză crescută de atazanavir/ritonavir (400 mg/100 mg o dată pe zi) a fost temporar administrată la un interval de 12 ore față de doza de omeprazol. Cu toate că nu a fost studiat, rezultate similare sunt așteptate și cu alți inhibitori ai pompei de protoni. Această scădere a expunerii la atazanavir ar putea avea un impact negativ asupra eficacității atazanavir. Mecanismul de interacțiune este solubilitatea scăzută de atazanavir, pe măsură ce pH-ul gastric crește, sub acțiunea inhibitorilor pompei de protoni.</p>	
<i>Antiacide</i>		
<b>Antiacide și medicamente tamponate</b>	<p>Concentrațiile plasmatice reduse de atazanavir pot fi consecința pH-ului gastric crescut dacă antiacidele, inclusiv medicamentele tamponate, sunt administrate în asociere atazanavir.</p>	<p>Asocierea atazanavir trebuie administrată cu 2 ore înainte sau la 1 oră după administrarea antiacidelor sau a medicamentelor tamponate.</p>
<b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ALPHA 1-ADRENERGICI</b>		
<b>Alfuzosin</b>	<p>Potențial pentru apariția de concentrații crescute de alfuzosin care pot determina hipotensiune arterială. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.</p>	<p>Administrarea concomitentă a alfuzosin cu atazanavir este contraindicată (vezi pct. 4.3)</p>
<b>ANTICOAGULANTE</b>		
<b>Warfarină</b>	<p>Administrarea concomitentă cu atazanavir poate produce scăderea sau creșterea concentrațiilor de warfarină.</p>	<p>Se recomandă ca Raportul Internațional Normalizat (INR) să fie monitorizat cu atenție în timpul tratamentului cu atazanavir, în special la începutul terapiei.</p>
<b>ANTIEPILEPTICE</b>		
<b>Carbamazepină</b>	<p>Atazanavir poate crește concentrațiile plasmatice de carbamazepină ca urmare a inhibării CYP3A4. Din cauza efectului inductor al carbamazepinei, reducerea expunerii la atazanavir nu poate fi exclusă.</p>	<p>Carbamazepina trebuie utilizată cu precauție în asociere cu atazanavir. Dacă este necesar, se monitorizează concentrațiile plasmatice de carbamazepină și se ajustează doza în mod corespunzător. Răspunsul virusologic al pacientului trebuie monitorizat atent.</p>
<b>Fenitoină, fenobarbital</b>	<p>Ritonavir poate să scadă concentrațiile plasmatice de fenitoină și/sau fenobarbital ca urmare a inducerii activității CYP2C9 și CYP2C19. Din cauza efectului inductor al</p>	<p>Fenobarbitalul și fenitoina trebuie utilizate cu precauție în asociere cu atazanavir/ritonavir.</p> <p>În cazul administrării</p>

	fenitoină/fenobarbitalului, nu poate fi exclusă reducerea expunerii la atazanavir.	concomitente a atazanavir/ritonavir cu fenitoină sau fenobarbital, poate fi necesară ajustarea dozei de fenitoină sau fenobarbital.  Răspunsul virusologic al pacientului trebuie monitorizat atent.
<b>Lamotrigină</b>	Administrarea concomitentă de lamotrigină și atazanavir/ritonavir poate să scadă concentrațiile plasmatică de lamotrigină ca urmare a inducerii activității UGT1A4.	Lamotrigina trebuie administrată cu precauție în asociere cu atazanavir/ritonavir.  Dacă este necesar, se monitorizează concentrațiile lamotriginei și se ajustează doza în mod corespunzător.
<b>ANTINEOPLAZICE ȘI IMUNOSUPRESOARE</b>		
<i>Antineoplazice</i>		
<b>Irinotecan</b>	Atazanavir inhibă UGT și poate interfera cu metabolizarea irinotecan, determinând creșterea toxicității acestuia.	Dacă atazanavir este administrat concomitent cu irinotecan, pacienții trebuie atenți monitorizați pentru evenimentele adverse asociate administrării irinotecan.
<i>Imunosupresoare</i>		
<b>Ciclosporină Tacrolimus Sirolimus</b>	Concentrațiile acestor imunosupresoare pot fi crescute în cazul administrării concomitente de atazanavir, ca urmare a inhibării activității CYP3A4.	Se recomandă monitorizarea mai frecventă a concentrației terapeutice a acestor medicamente, până când concentrațiile lor plasmatică se stabilizează.
<b>MEDICAMENTE CARDIOVASCULARE</b>		
<i>Antiaritmice</i>		
<b>Amiodaronă, Lidocaină administrată sistemic, Chinidină</b>	Concentrațiile acestor antiaritmice pot fi crescute atunci când se administrează concomitent atazanavir. Mecanismul de interacțiune dintre amiodaronă sau lidocaină administrată sistemic/atazanavir este reprezentat de inhibarea activității CYP3A. Chinidina are un indice terapeutic mic și este contraindicată, din cauza posibilei inhibări a activității CYP3A de către atazanavir.	Se impune precauție și, atunci când este posibil, se recomandă monitorizarea concentrațiilor terapeutice. Utilizarea concomitentă a chinidinei este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<i>Blocante ale canalelor de calciu</i>		
<b>Bepriidil</b>	Atazanavir nu trebuie utilizat în asociere cu medicamente care sunt substraturi pentru CYP3A4 și au un indice terapeutic mic.	Administrarea concomitentă cu bepridil este contraindicată (vezi pct. 4.3)
<b>Diltiazem 180 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)</b>	ASC pentru diltiazem ↑125% (↑109% ↑141%) C <sub>max</sub> pentru diltiazem ↑98% (↑78%)	Se recomandă o reducere cu 50% a dozei inițiale de diltiazem, cu creșterea treptată

	<p>↑119%)  <math>C_{min}</math> pentru diltiazem ↑142%  (↑114% ↑173%)</p> <p>ASC pentru dezacetil-diltiazem  ↑165% (↑145% ↑187%)  <math>C_{max}</math> pentru dezacetil-diltiazem  ↑172% (↑144% ↑203%)  <math>C_{min}</math> pentru dezacetil-diltiazem  ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir. A existat o creștere a valorii maxime a intervalului PR comparativ cu cea observată în cazul administrării atazanavir în monoterapie. Administrarea concomitentă a diltiazemului și a atazanavir/ritonavir nu a fost studiată. Mecanismul de interacțiune al diltiazem/atazanavir este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4.</p>	<p>ulterioară în funcție de necesități și de rezultatele monitorizării ECG.</p>
<b>Verapamil</b>	<p>Concentrațiile serice de verapamil pot fi crescute de atazanavir, ca urmare a inhibării activității CYP3A4.</p>	<p>Este necesară precauție atunci când verapamil se administrează concomitent cu atazanavir.</p>
<b>CORTICOSTEROIZI</b>		
<p><b>Propionat de fluticazonă intranazal 50 μg de 4 ori pe zi, timp de 7 zile</b>  (ritonavir 100 mg capsule de două ori pe zi)</p>	<p>Concentrațiile plasmatiche de propionat de fluticazonă au crescut semnificativ, în timp ce concentrațiile plasmatiche ale cortizolului intrinsec au scăzut cu aproximativ 86% (interval de încredere 90% 82-89%). Se poate aștepta apariția unor efecte mai accentuate atunci când propionatul de fluticazonă este inhalat. La pacienții tratați cu ritonavir și la care s-a administrat inhalator sau intranazal propionat de fluticazonă s-au raportat efecte sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv sindrom Cushing și supresie suprarenaliană; acestea pot, de asemenea, să apară și în cazul administrării altor corticosteroizi metabolizați pe calea izoenzimelor 3A ale citocromului P450, de exemplu budesonidă. Nu se cunosc până în prezent efectele expunerii sistemice mari la fluticazonă asupra concentrațiilor plasmatiche ale ritonavir. Mecanismul de acțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4.</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă a atazanavir/ritonavir cu acești glucocorticoizi, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul de apariție a efectelor sistemice ale corticosteroizilor (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare reducerea dozei de glucocorticoid și monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice sau trecerea la un alt glucocorticoid care nu este substrat pentru CYP3A4 (de exemplu beclometazonă). Mai mult decât atât, în cazul întreruperii administrării de glucocorticoizi, poate fi necesară reducerea treptată a dozei pentru o perioadă mai lungă de timp.</p>

<b>DISFUNCTIE ERECTILĂ</b>		
<i>Inhibitori ai PDE5</i>		
<b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b>	Sildenafil, tadalafil și vardenafil sunt metabolizate pe calea CYP3A4. Administrarea concomitentă cu atazanavir poate determina concentrații crescute ale inhibitorului PDE5 și o creștere a frecvenței evenimentelor adverse asociate cu PDE5, inclusiv hipotensiune arterială, tulburări de vedere și priapism. Mecanismul acestei interacțiuni este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4.	Pacienții trebuie avertizați asupra acestor posibile reacții adverse atunci când se utilizează inhibitori ai PDE5 pentru tratamentul disfuncției erectile în asociere cu atazanavir (vezi pct. 4.4). Pentru informații suplimentare cu privire la administrarea concomitentă a atazanavir cu sildenafil vezi, de asemenea, HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ din acest tabel.
<b>PREPARATE PE BAZĂ DE PLANTE MEDICINALE</b>		
<b>Sunătoare (Hypericum perforatum)</b>	Utilizarea concomitentă a preparatelor pe bază de sunătoare cu atazanavir este de așteptat să determine reducerea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale atazanavir. Acest efect se poate datora inducției activității CYP3A4. Există riscul pierderii efectului terapeutic și dezvoltarea rezistenței (vezi pct. 4.3).	Administrarea concomitentă a atazanavir cu preparate care conțin sunătoare este contraindicată.
<b>CONTRACEPTIVE HORMONALE</b>		
<b>Etinilestradiol 25 µg + norgestimat</b> (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	<p>ASC pentru etinilestradiol ↓19% (↓25% ↓13%)  C<sub>max</sub> pentru etinilestradiol ↓16% (↓26% ↓5%)  C<sub>min</sub> pentru etinilestradiol ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>ASC pentru norgestimat ↑85% (↑67% ↑105%)  C<sub>max</sub> pentru norgestimat ↑68% (↑51% ↑88%)  C<sub>min</sub> pentru norgestimat ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>În timp ce concentrația etinilestradiolului a fost crescută de administrarea atazanavir în monoterapie, ca urmare a inhibării UGT și CYP3A4 de către atazanavir, efectul net al atazanavir/ritonavir determină o scădere a concentrațiilor de etinilestradiol din cauza efectului inductor al ritonavir.</p> <p>Creșterea expunerii la progestin poate duce la reacții adverse asociate (de exemplu, rezistență la</p>	Dacă un contraceptiv oral este administrat cu atazanavir/ritonavir, se recomandă ca acesta să conțină cel puțin 30 µg de etinilestradiol și pacientei să i se reamintească să urmeze strict această schemă de tratament cu contraceptive. Utilizarea concomitentă a atazanavir/ritonavir cu alte contraceptive hormonale sau contraceptive orale conținând alți progestogeni decât norgestimat nu a fost studiată și, ca urmare, trebuie evitată. Se recomandă o metodă contraceptivă alternativă eficace.

<p><b>Etinilestradiol 35 µg + noretindronă</b> (atanazavir 400 mg o dată pe zi)</p>	<p>insulină, dislipidemie, acnee și sângerare intermenstruală sub formă de pete), putând afecta astfel complianța la tratament.</p> <p>ASC pentru etinilestradiol ↑48% (↑31% ↑68%)  C<sub>max</sub> pentru etinilestradiol ↑15% (↓1% ↑32%)  C<sub>min</sub> pentru etinilestradiol ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>ASC pentru noretindronă ↑110% (↑68% ↑162%)  C<sub>max</sub> pentru noretindronă ↑67% (↑42% ↑196%)  C<sub>min</sub> pentru noretindronă ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Creșterea expunerii la progestin poate duce la reacții adverse asociate (de exemplu, rezistență la insulină, dislipidemie, acnee și sângerare intermenstruală sub formă de pete), putând afecta astfel complianța la tratament.</p>	
<p><b>MEDICAMENTE HIPOLIPEMIANTE</b></p>		
<p><i>Inhibitori de HMGCoA reductază</i></p>		
<p><b>Simvastatină Lovastatină</b></p>	<p>Metabolizarea simvastatinei și a lovastatinei este dependentă de CYP3A4, iar asocierea cu atazanavir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora.</p>	<p>Este contraindicată utilizarea concomitentă de simvastatină sau lovastatină cu atazanavir din cauza creșterii riscului de apariție a miopatiei inclusiv al rabdomiolizei (vezi pct. 4.3).</p>
<p><b>Atorvastatină</b></p>	<p>Riscul apariției miopatiei inclusiv al rabdomiolizei poate fi de asemenea crescut de atorvastatină, care este metabolizată pe calea CYP3A4.</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă de atorvastatină cu atazanavir. În cazul în care utilizarea atorvastatinei este considerată strict necesară, trebuie administrată doza cea mai mică posibil de atorvastatină cu monitorizare atentă din punct de vedere al siguranței (vezi pct. 4.4).</p>
<p><b>Pravastatină Fluvastatină</b></p>	<p>Deși nu s-a studiat, există un potențial de creștere a expunerii la pravastatină sau fluvastatină atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu inhibitori de protează. Pravastatina nu este metabolizată pe calea citocromului CYP3A4. Fluvastatina este parțial metabolizată pe calea citocromului CYP2C9.</p>	<p>Este necesară precauție.</p>

<b>AGONIȘTI BETA-ADRENERGICI CU ADMINISTRARE INHALATORIE</b>		
<b>Salmeterol</b>	<p>Administrarea concomitentă cu atazanavir poate determina concentrații crescute de salmeterol și creșterea reacțiilor adverse asociate salmeterolului.</p> <p>Mecanismul de acțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.</p>	Administrarea concomitentă de salmeterol cu atazanavir nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
<b>OPIOIDE</b>		
<b>Buprenorfină, administrată o dată pe zi, doză de întreținere stabilă</b> (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	<p>ASC pentru buprenorfină ↑67% C<sub>max</sub> pentru buprenorfină ↑37% C<sub>min</sub> pentru buprenorfină ↑69%</p> <p>ASC pentru norbuprenorfină ↑105% C<sub>max</sub> pentru norbuprenorfină ↑61% C<sub>min</sub> pentru norbuprenorfină ↑101%</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 și UGT1A1. Concentrațiile de atazanavir (în cazul administrării în asociere cu ritonavir) nu au fost influențate semnificativ.</p>	Administarea concomitentă de atazanavir și ritonavir impune monitorizarea clinică pentru sedare și efecte cognitive. Poate fi luată în considerare reducerea dozei de buprenorfină.
<b>Metadonă, doză de întreținere stabilă</b> (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	Nu a fost observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de metadonă. Deoarece doza scăzută de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) nu a demonstrat niciun efect semnificativ asupra concentrației de metadonă, nu se așteaptă nicio interacțiune în cazul în care metadona este administrată concomitent cu atazanavir.	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul în care metadona este administrată concomitent cu atazanavir.
<b>HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ PULMONARĂ</b>		
<i>Inhibitori ai PDE5</i>		
<b>Sildenafil</b>	<p>Administrarea concomitentă cu atazanavir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche ale inhibitorului PDE5 și creșterea reacțiilor adverse asociate cu inhibitorul PDE5.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.</p>	Nu a fost stabilită o doză sigură și eficace pentru sildenafil în asociere cu atazanavir, atunci când se utilizează pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Sildenafilul este contraindicat atunci când se utilizează pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).
<b>SEDATIVE</b>		
<i>Benzodiazepine</i>		
<b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b>	Midazolam și triazolam sunt metabolizate în proporție mare pe	Administrarea concomitentă de atazanavir cu triazolam sau cu

	<p>calea CYP3A4. Administrarea concomitentă cu atazanavir poate determina o creștere importantă a concentrației acestor benzodiazepine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă în cazul administrării concomitente de atazanavir cu benzodiazepine. Pe baza datelor referitoare la alți inhibitori ai CYP3A4, concentrațiile plasmatice ale midazolam sunt de așteptat să fie semnificativ mai mari atunci când midazolam este administrat oral. Datele referitoare la utilizarea concomitentă a midazolam parenteral cu alți inhibitori de protează sugerează o posibilă creștere de 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolam.</p>	<p>midazolam pe cale orală (vezi pct. 4.3) este contraindicată, iar administrarea concomitentă de atazanavir cu midazolam parenteral se va face cu prudență.</p> <p>Dacă atazanavir este administrat concomitent cu midazolam parenteral, aceasta se va realiza într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau în condiții similare, în care se asigură monitorizarea clinică atentă și tratamentul medical adecvat în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam, în special dacă se administrează mai mult de o singură doză de midazolam.</p>
--	---	--

*În cazul retragerii ritonavir din schema terapeutică cu atazanavir activat care este recomandat (vezi pct. 4.4)*

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

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

*Copii și adolescenți*

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

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

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



hiperbilirubinemie de gradul 3-4. Nu au existat cazuri de acidoză lactică observate în studiul clinic AI424-182.

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

Pentru recomandări privind doza vezi pct. 4.2, iar pentru date de farmacocinetică vezi pct. 5.2.

Nu se cunoaște dacă administrarea atazanavir cu ritonavir la mame în timpul sarcinii va exacerba hiperbilirubinemia fiziologică și va determina icter nuclear la nou-născuți și sugari. În perioada prenatală, trebuie luată în considerare monitorizarea suplimentară.

#### Alăptarea

Atazanavir a fost detectat în laptele uman. Ca regulă generală, se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu-și alăpteze copiii pentru a se evita transmiterea HIV.

#### Fertilitatea

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

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

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

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

La pacienții la care s-a administrat atazanavir 400 mg o dată pe zi sau atazanavir 300 mg cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, singurele reacții adverse, de orice severitate, raportate foarte frecvent și pentru care există cel puțin o relație posibilă de cauzalitate între apariția acestora și administrarea schemelor terapeutice care includ atazanavir și unul sau mai mulți INRT, au fost greața (20%), diareea (10%) și icterul (13%). La pacienții la care s-au administrat 300 mg atazanavir și 100 mg ritonavir, frecvența icterului a fost de 19%. În majoritatea acestor cazuri, s-a raportat apariția icterului în decursul primelor câteva zile până la câteva luni, după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

În timpul supravegherii după punerea pe piață, la pacienții infectați cu HIV tratați cu atazanavir, cu sau fără ritonavir în asociere, a fost raportată boală renală cronică. Un mare studiu observațional prospectiv, a arătat o asociere între o incidență crescută a bolii renale cronice și expunerea cumulativă la scheme terapeutice care conține atazanavir/ritonavir, la pacienții infectați cu HIV cu o valoare a RFGe (rată estimată a filtrării glomerulare) inițial normală. Această asociere a fost observată

independent de expunerea la tenofovir disoproxil. Monitorizarea periodică a funcției renale a pacienților trebuie menținută pe toată durata tratamentului (vezi pct. 4.4).

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

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

<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	mai puțin frecvente: hipersensibilitate
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	mai puțin frecvente: scădere ponderală, creștere ponderală, anorexie, creșterea apetitului alimentar
<i>Tulburări psihice:</i>	mai puțin frecvente: depresie, dezorientare, anxietate, insomnie, tulburări ale somnului, vise neobișnuite
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	frecvente: cefalee; mai puțin frecvente: neuropatie periferică, sincopă, amnezie, amețeli, somnolență, disgeuzie
<i>Tulburări oculare:</i>	frecvente: icter ocular
<i>Tulburări cardiace:</i>	mai puțin frecvente: torsada vârfurilor <sup>a</sup> ; rare: prelungirea intervalului QTc <sup>a</sup> , edeme, palpitații
<i>Tulburări vasculare:</i>	mai puțin frecvente: hipertensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	mai puțin frecvente: dispnee
<i>Tulburări gastrointestinale:</i>	frecvente: vărsături, diaree, durere abdominală, greață, dispepsie; mai puțin frecvente: pancreatită, gastrită, distensie abdominală, stomatită aftoasă, flatulență, xerostomie
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	frecvente: icter; mai puțin frecvente: hepatită, colelitiază <sup>a</sup> , colestază <sup>a</sup> ; rare: hepatosplenomegalie, colecistită <sup>a</sup>
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	frecvente: erupție cutanată tranzitorie; mai puțin frecvente: eritem polimorf <sup>a,b</sup> , erupții cutanate toxice <sup>a,b</sup> , erupții cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) <sup>a,b</sup> , angioedem <sup>a</sup> , urticarie, alopecie, prurit; rare: sindrom Stevens-Johnson <sup>a,b</sup> , erupție cutanată veziculo-buloasă, eczemă, vasodilatație
<i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	mai puțin frecvente: atrofie musculară, artralgie, mialgie; rare: miopatie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	mai puțin frecvente: nefrolitiază <sup>a</sup> , hematurie, proteinurie, polakiurie, nefrită interstițială, boală renală cronică <sup>a</sup> ; rare: durere renală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului:</i>	mai puțin frecvente: ginecomastie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	frecvente: fatigabilitate; mai puțin frecvente: durere toracică, stare generală de rău, febră, astenie;

rare: tulburări de mers

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

<sup>b</sup> Vezi descrierea reacțiilor adverse selectate pentru mai multe detalii.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

La pacienții infectați cu HIV, cu imunodeficiență severă, poate să apară o reacție inflamatorie în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), determinată de germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum este boala Graves și hepatite autoimune); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

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

#### Parametri metabolici

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

Erupții cutanate tranzitorii și sindroame asociate

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

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

#### *Modificări ale testelor de laborator*

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

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

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

#### Copii și adolescenți

În studiul clinic AI424-020, pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și mai puțin de 18 ani cărora li s-a medicamentul sub formă de pulbere orală sau capsule au prezentat o durată medie a tratamentului cu atazanavir de 115 săptămâni. Profilul de siguranță în aceste studii a fost, în general, comparabil cu cel observat la adulți. Atât blocul atrioventricular asimptomatic de gradul 1 (23%), cât și

de gradul 2 (1%) au fost raportate la copii și adolescenți. Cea mai frecventă modificare a testelor de laborator raportată la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat atazanavir a fost creșterea bilirubinemiei totale ( $\geq 2,6$  ori LSVN, gradul 3-4), care a apărut la 45% dintre pacienți.

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

#### Alte grupe speciale de pacienți

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

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

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

Tratamentul supradozajului cu atazanavir constă în tratament general suportiv, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și a electrocardiografei (ECG), și supravegherea stării clinice a pacientului. Dacă se indică, trebuie realizată eliminarea atazanavir neabsorbit prin provocarea vărsăturilor sau prin lavaj gastric. Administrarea de cărbune activat poate ajuta la eliminarea medicamentului neabsorbit. Nu există un antidot specific care poate fi utilizat în tratamentul supradozajului cu atazanavir. Deoarece atazanavir este metabolizat preponderent de către ficat și se leagă în proporție foarte mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie eficace pentru eliminarea acestui medicament.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune

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

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

#### **Rezistență**

##### *Tratamentul antiretroviral la pacienții adulți netratați anterior*

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

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

<b>Frecvența</b>	<b>Substituții IP de novo (n=26)<sup>a</sup></b>
>20%	niciuna
10-20%	niciuna

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

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

##### *Tratamentul antiretroviral la pacienții adulți tratați anterior*

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

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

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

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

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

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

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

### Rezultate clinice

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

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

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

**Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate în Studiul 138<sup>a</sup>**

Parametru	atazanavir/ritonavir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg o dată pe zi) n=440		Lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg de două ori pe zi) n=443	
	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Săptămâna 48	Săptămâna 96
<b>ARN HIV &lt; 50 copii/ml, %</b>				
Toți pacienții <sup>d</sup>	78	74	76	68
Diferență estimată [Î 95%] <sup>d</sup>	Săptămâna 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Săptămâna 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analiza per protocol <sup>e</sup>	86 (n=392 <sup>f</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Diferență estimată <sup>e</sup> [Î 95%]	Săptămâna 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Săptămâna 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
<b>ARN HIV &lt; 50 copii/ml, % după Caracteristicile Inițiale<sup>d</sup></b>				
ARN HIV <100000 copii/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100000 copii/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Numărul de CD4 <50 celule/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 până la <100 celule/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 până la <200 celule/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 celule/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>Modificarea medie a valorilor ARN HIV față de situația inițială, log<sub>10</sub> copii/ml</b>				
Toți pacienții	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
<b>Modificarea medie a numărului CD4 față de situația inițială, celule/mm<sup>3</sup></b>				
Toți pacienții	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>Modificarea medie a numărului CD4 față de situația inițială, celule/mm<sup>3</sup> pe baza caracteristicilor inițiale</b>				
ARN HIV <100000 copii/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100000 copii/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

- <sup>a</sup> Numărul mediu inițial de celule CD4 a fost de 214 celule/mm<sup>3</sup> (interval 2 la 810 celule/mm<sup>3</sup>) și ARN HIV-1 plasmatic inițial mediu a fost 4,94 log<sub>10</sub> copii/ml (interval 2,6 la 5,88 log<sub>10</sub> copii/ml)
- <sup>b</sup> atazanavir/RTV cu fumarat de tenofovir disoproxil /emtricitabină (doză fixă 300 mg/200 mg, comprimate, o dată pe zi).
- <sup>c</sup> Lopinavir/RTV cu fumarat de tenofovir disoproxil /emtricitabină (doză fixă 300 mg/200 mg, comprimate, o dată pe zi).
- <sup>d</sup> Analiza în intenție de tratament, cu valorile lipsă fiind considerate eșecuri.
- <sup>e</sup> Analiza per protocol: Excluzând pacienții care nu au terminat studiul și pacienții cu deviații majore de la protocol.
- <sup>f</sup> Numărul de pacienți evaluabili.

*Datele cu privire la retragerea ritonavir din regimul terapeutic cu atazanavir activat (vezi, de asemenea, pct 4.4)*

Studiul 136 (INDUMA)

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

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

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

*La pacienții adulți tratați anterior cu terapie antiretrovirală*

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

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

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate la Săptămâna 48<sup>a</sup> și la Săptămâna 96 (Studiul 045)**

Parametru	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/ 100 mg o dată pe zi) n=120	LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/ 100 mg de două ori pe zi) n=123	Diferența medie în funcție de timp ATV/RTV-LPV/RTV [ÎI 97,5% <sup>d</sup> ]

	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Săptămâna 48	Săptămâna 96
<b>Modificarea medie a valorilor ARN HIV față de situația inițială, log<sub>10</sub> copii/ml</b>						
Toți pacienții	-1,93 (n=90 <sup>e</sup> )	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
<b>ARN HIV &lt;50 copii/ml, %<sup>f</sup> (pacienți care au răspuns la tratament/evaluabili)</b>						
Toți pacienții	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>ARN HIV &lt;50 copii/ml pe baza substituțiilor IP inițiale selectate,<sup>f, g</sup> % (pacienți care au răspuns la tratament/evaluabili)</b>						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
<b>Modificarea medie a numărului CD4 față de situația inițială, celule/mm<sup>3</sup></b>						
Toți pacienții	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

<sup>a</sup> Numărul inițial mediu de celule CD4 a fost 337 celule/mm<sup>3</sup> (interval: 14 - 1543 celule/mm<sup>3</sup>), iar concentrația plasmatică inițială medie a ARN HIV-1 a fost 4,4 log<sub>10</sub> copii/ml (interval: 2,6 - 5,88 log<sub>10</sub> copii/ml).

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

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

<sup>d</sup> Interval de încredere

<sup>e</sup> Numărul de pacienți evaluabili.

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

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

NA = nu se aplică.

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

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

S-a demonstrat că asocierea atazanavir + saquinavir este inferioară celei lopinavir + ritonavir.

#### *Copii și adolescenți*

Evaluarea parametrilor farmacocinetici, a siguranței, tolerabilității și eficacității atazanavir se bazează pe datele din studiul clinic AI424-020, deschis, multicentric, efectuat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 21 ani. În general, în acest studiu, 182 copii și adolescenți (81 netratați anterior cu



terapie antiretrovirală și 101 tratați anterior cu terapie antiretrovirală) au primit atazanavir (capsule sau pulbere) o dată pe zi, cu sau fără ritonavir, în asociere cu două INRT.

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

Datele de eficacitate observate la cei 41 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani cărora li s-a administrat atazanavir capsule cu ritonavir sunt prezentate în Tabelul 7. Pentru pacienții copii și adolescenți netratați anterior cu terapie antiretrovirală, valoarea medie a numărului de celule CD4 la momentul inițial a fost de 344 celule/mm<sup>3</sup> (interval: 2 - 800 celule/mm<sup>3</sup>) și valoarea medie inițială a ARN HIV 1 plasmatic a fost de 4,67 log<sub>10</sub> copii/ml (interval: 3,70 - 5,00 log<sub>10</sub> copii/ml). Pentru pacienții copii și adolescenți tratați anterior cu tratament antiretroviral, valoarea medie a numărului de celule CD4 la momentul inițial a fost de 522 celule/mm<sup>3</sup> (interval: 100-1157 celule/mm<sup>3</sup>) și valoarea medie inițială a ARN HIV 1 plasmatic a fost 4,09 log<sub>10</sub> copii/ml (interval: 3,28 - 5,00 log<sub>10</sub> copii/ml).

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

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

<sup>a</sup> Analiza în intenție de tratament, cu valori lipsă considerate ca eșecuri.

<sup>b</sup> Numărul de pacienți evaluabili.

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

<sup>d</sup> Include pacienții cu date de rezistență inițiale.

NA = nu se aplică.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

*Absorbție:* la pacienții infectați cu HIV (n = 33, studii combinate), administrările repetate ale dozei de 300 mg atazanavir o dată pe zi cu ritonavir 100 mg o dată pe zi împreună cu alimente au determinat o medie geometrică (CV%) pentru C<sub>max</sub> a atazanavir de 4466 (42%) ng/ml cu un interval de timp până la obținerea C<sub>max</sub> de aproximativ 2,5 ore. Media geometrică (CV%) pentru C<sub>min</sub> și ASC a atazanavir a fost de 654 (76%) ng/ml și, respectiv, 44185 (51%) ng x h/ml.

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

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

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

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

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

### Grupe speciale de pacienți

**Insuficiență renală:** la subiecții sănătoși, eliminarea renală a atazanavir nemetabolizat a fost de aproximativ 7% din doza administrată. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru asocierea atazanavir cu ritonavir la pacienții cu insuficiență renală. Atazanavir (fără ritonavir) a fost studiat la pacienții adulți cu insuficiență renală severă (n = 20), inclusiv la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, la doze repetate de 400 mg o dată pe zi. Cu toate că acest studiu a prezentat câteva limitări (de exemplu concentrațiile medicamentului nelegat de proteinele plasmatică nu au fost studiate), rezultatele au sugerat că parametrii farmacocinetici ai atazanavir au scăzut cu 30% până la 50% la pacienții care efectuează hemodializă comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Mecanismul acestei scăderi este necunoscut. (Vezi pct. 4.2 și 4.4).

**Insuficiență hepatică:** atazanavir este metabolizat și eliminat preponderent prin ficat. Atazanavir (fără ritonavir) a fost studiat la pacienții adulți cu insuficiență hepatică moderată până la severă (14 cu insuficiență hepatică clasa Child-Pugh B și 2 cu clasa Child-Pugh C) în contextul administrării unei doze unice de 400 mg. Valoarea medie a ASC  $_{(0-\infty)}$  a fost cu 42% mai mare la subiecții cu insuficiență

hepatică decât la subiecții sănătoși. Valoarea medie a timpului de înjumătățire a atazanavir a fost de 12,1 ore la subiecții cu insuficiență hepatică, comparativ cu 6,4 ore la subiecții sănătoși. Efectele insuficienței hepatice asupra farmacocineticii atazanavir după doze de 300 mg cu ritonavir nu au fost studiate. Concentrațiile atazanavir administrat cu sau fără ritonavir sunt de așteptat să crească la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

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

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

*Sarcină:*

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

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

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

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

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> este concentrația după 24 ore de la administrarea dozei.

*Copii și adolescenți*

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

**5.3 Date preclinice de siguranță**

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

În timpul studiilor *in vitro*, canalele de potasiu cardiace umane clonate (hERG), au fost inhibitate în proporție de 15% în cazul unei concentrații de atazanavir (30 μM) corespunzătoare la 30 de ori

concentrația de medicament liber  $C_{max}$  la om. Concentrațiile similare ale atazanavir au crescut cu 13% durata potențialului de acțiune ( $APD_{90}$ ) în studiu pe fibre Purkinje la iepure. Modificările electrocardiografice (bradicardie sinusală, alungirea intervalului PR, a intervalului QT și a complexului QRS) au fost observate doar în primele 2 săptămâni de studiu asupra toxicității la administrare orală, efectuat la câini. Următoarele 9 luni în studiile asupra toxicității în administrare orală la câini nu au arătat modificări electrocardiografice legate de medicament. Relevanța clinică a acestor date preclinice este necunoscută. La om, efectele cardiace potențiale ale acestui medicament nu pot fi excluse (vezi pct. 4.4 și 4.8). Potențialul alungirii intervalului PR trebuie luat în considerare la cazurile de supradozaj (vezi pct. 4.9).

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

Atazanavir nu a determinat rezultate pozitive în testul mutației reversibile Ames, dar a determinat aberații cromozomiale *in vitro* atât în absența cât și în prezența activării metabolice. În studii *in vivo* la șobolani, atazanavir nu a determinat micronuclei în măduva osoasă, modificări ADN la nivelul duodenului (test "cometa"), sau repararea ADN neprogramată în ficat la concentrații plasmatice sau tisulare care le depășesc pe cele care au fost clastogenice *in vitro*.

În studiile pe termen lung asupra carcinogenității atazanavir la șoareci și șobolani, o creștere a incidenței adenoamelor hepatice benigne a fost observată numai la femelele șoarece. Creșterea incidenței adenoamelor hepatice benigne la femelele șoarece a fost probabil secundară modificărilor citotoxice hepatice manifestate prin necroză celulară și este considerată a nu avea relevanță pentru om la expunerea terapeutică intenționată. Nu au fost găsite tumori la masculii de șoareci sau la șobolani.

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

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Conținutul capsulei:

Crospovidonă tip A  
Lactoză monohidrat  
Stearat de magneziu

#### [150 mg & 200 mg] Învelișul capsulei:

Gelatină  
Indigotină (E132)  
Dioxid de titan (E171)

#### [300 mg] Învelișul capsulei:

Gelatină  
Indigotină (E132)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)

Cerneală de inscripționare:

Shellac  
Oxid negru de fer (E172)  
Propilenglicol (E1520)  
Amoniac soluție concentrată 28%

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din OPA-Al-PVC/Al.

[150 și 200 mg] Cutii cu 60 și 60 x 1 capsule.

[300 mg] Cutii cu 30, 30 x 1, 60 și 90 capsule.

Flacoane din PEÎD de culoare albă, prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă.

[150 mg și 200 mg] Cutii cu 60 capsule.

[300 mg] Cutii cu 30 și 3 x 30 capsule.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Str. Domnița Ruxandra nr.12, parter, sector 2, București  
România  
Telefon: 021 230 65 24

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13642/2021/01-03

13643/2021/01-03

13644/2021/01-06

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizație - Februarie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2021