

TITLE - ATAZANAVİR + EMTRICITABINE + RITONAVİR + TENOFOVİR / REATIX MEDICATION PATIENT INFORMATION IN TURKISH

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : USFDA

REÇETE BİLGİLERİNİN ÖNEMLİ NOKTALARI

Bu önemli noktalar, 300 mg/100 mg ATAZANAVİR VE RİTONAVİR TABLETLERİNİ güvenli ve etkili bir şekilde kullanmak için gereken tüm bilgileri içermez. ATAZANAVİR VE RİTONAVİR TABLETLERİ için tam reçete bilgilerine bakın.

ATAZANAVİR ve RİTONAVİR Tabletler, 300 mg/100 mg oral kullanım için

----- **GÖSTERGELER VE KULLANIMLARI**----- Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg, bir proteaz inhibitörü ve CYP3A inhibitörü kombinasyonu, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde kullanım için endikedir (1)

----- **DOZAJ VE YÖNETİM** ----- Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri 300 mg/100 mg yemekle birlikte alınır.

- *Yetişkinler ve pediyatrik hastalar (en az 6 yaşında ve 35 kg ağırlığında):* Atazanavir ve Ritonavir Tablet, 300 mg/100 mg günde bir kez yemeklerle birlikte. (2.1)
- *Gebelik:*Atazanavir ve Ritonavir Tablet, 300 mg/100 mg günde bir kez yemeklerle birlikte, bazı eşzamanlı ilaçlar için doz ayarlamaları ile. (2.2)

----- DOZAJ ŞEKİLLERİ VE GÜÇLERİ -----

Tablet: 300 mg atazanavir (341.7 mg atazanavir sülfata eşdeğer) ve 100 mg ritonavir (3)

----- KONTRENDİKASYONLARI-----

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg, bu ürünün bileşenlerinden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı (örn., eritema multiforme, toksik deri döküntüleri veya Stevens-Johnson sendromu) olan hastalarda kontrendikedir. (4)

REVIATIO® olarak dozlandığında alfuzosin, triazolam, oral yoldan uygulanan midazolam, ergot türevleri, rifampin, irinotekan, lurasidon, lovastatin, simvastatin, indinavir, sisaprid, pimozid, sarı kantaron ve sildenafil ile birlikte uygulama. (4)

----- UYARILAR VE ÖNLEMLER-----

*Kardiyak iletim anormallikleri:*Bazı hastalarda PR intervali uzaması meydana gelebilir. Önceden iletim sistemi hastalığı olan hastalarda veya PR aralığını uzatabilecek diğer ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli kullanın (5.2, 6.4, 7.3, 12.2, 17.3)

*Hepatotoksitesite:*Ölümler meydana geldi. Tedaviden önce ve tedavi sırasında, özellikle hepatit B ve hepatit C dahil olmak üzere alta yatan karaciğer hastalığı olan hastalarda veya belirgin transaminaz yükselmeleri (5.3, 6.3, 6.4, 8.8) olan hastalarda karaciğer fonksiyonunu izleyin.

*pankreatit:*Ölümler meydana geldi; tedaviyi klinik olarak uygun şekilde askıya alın (5.4)

*Alerjik Reaksiyonlar/Aşırı Duyarlılık:*Alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir

ve anafilaksi, toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, bronkospazm ve anjiyoödem içerir. Döküntü dahil şiddetli reaksiyonlar gelişirse tedaviyi bırakın (5.5)

*Hiperbilirubinemi:*Çoğu hasta, tedavinin kesilmesiyle geri döndürülebilir olan dolaylı bilirubinde asemptomatik artışlar yaşar. Dozu azaltmayın. Eşlik eden bir transaminaz artışı meydana gelirse, alternatif etiyolojileri değerlendirin (5.6)

*Toplam kolesterol ve trigliserit yükselmeleri:*Tedaviden önce ve sonrasında periyodik olarak izleyin. (5.7)

*Nefrolitiazis ve kolelitiazis*bildirildi. Geçici kesinti veya devam etmeyi düşünün (5.8)

Hastalar diabetes mellitus, hipergliseminin yeni başlangıcı veya alevlenmeleri gelişebilir (5.9)

Hastalarda immün rekonstitüsyon sendromu gelişebilir. (5.10)

Hastalarda vücut yağının yeniden dağılımı/birikimi gelişebilir. (5.11)

*Hemofili:*Spontan kanama olabilir ve ek faktör VIII gerekebilir (5.12)

----- **TERS TEPKİLER**----- Atazanavir: En yaygın advers reaksiyonlar (%2'ye eşit veya daha fazla) bulantı, sarılık/skleral sarılık, döküntü, baş ağrısı, karın ağrısı, kusma, uykusuzluk, periferik nörolojik semptomlar, baş dönmesi, miyalji, ishal, depresyon ve ateştir. (6.1, 6.2)

Ritonavir: En yaygın advers reaksiyonlar gastrointestinal (ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı (üst ve alt) dahil), nörolojik rahatsızlıklar (parestezi ve oral parestezi dahil), döküntü ve yorgunluk/asteni idi (6.1).

ŞÜPHELİ ADVERS REAKSİYONLARI bildirmek için 1-866-604-3268 numaralı telefondan CIPLA veya 1-800-FDA-1088 numaralı telefondan FDA veya www.fda.gov/medwatch ile iletişime geçin.

----- **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ**----- Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerinin 300 mg/100 mg birlikte uygulanması, diğer ilaçların konsantrasyonunu değiştirebilir ve diğer ilaçlar, atazanavir, ritonavir konsantrasyonunu değiştirebilir. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri, tedavi öncesinde ve sırasında dikkate alınmalıdır (4, 5.1, 7, 12.3)

----- **BELİRLİ POPÜLASYONLARDA KULLANIM**----- *Gebelik:* Mevcut insan ve hayvan verileri, atazanavirin, arka plan oranıyla karşılaştırıldığında genel olarak büyük doğum kusurları riskini artırmadığını göstermektedir. (8.1)

*emzirme:*Emzirme tavsiye edilmez. (8.2) Hepatit B veya C koenfeksiyonu: Karaciğer enzimlerini izleyin (5.3)

*Böbrek yetmezliği:*Hemodiyaliz ile tedavi edilen son dönem böbrek hastalığı olan tedavi deneyimli hastalarda kullanmayın (2.3, 8.6)

*Karaciğer yetmezliği:*karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar için önerilmez (2.4, 8.8)

HASTA DANIŞMANLIĞI BİLGİLERİ ve FDA onaylı hasta etiketlemesi için bkz. 17.

Revize: 10/2017

TAM YÖNERGE BİLGİSİ: İÇİNDEKİLER*

TÜM REÇETE BİLGİLERİ 1

ENDİKASYONLARI VE KULLANIMI

2 DOZAJ VE YÖNETİM

2.1 Önerilen Dozaj

2.2 Hamilelik

2.3 Böbrek Yetmezliği

2.4 Karaciğer Bozukluğu

3 DOZAJ ŞEKLİ VE GÜÇLERİ 4

KONTRENDİKASYONLARI

5 UYARI VE ÖNLEMLER

5.1 İlaç Etkileşimleri

5.2 Kardiyak İletim Anormallikleri/ PR aralığının uzaması

5.3 Hepatotoksitesite/ Hepatik Reaksiyonlar

5.4 Pankreatit

5.5 Alerjik Reaksiyonlar/ Aşırı Duyarlılık/ Döküntü

5.6 Hiperbilirubinemi

5.7 Lipid Bozuklukları

5.8 Nefrolitiazis ve Kolelitiazis

5.9 İlaç Etkileşimlerine Bağlı Ciddi Advers Reaksiyon Riski

5.10 Diabetes Mellitus/Hiperglisemi

5.11 Bağışıklık Yeniden Yapılandırma Sendromu

5.12 Yağın Yeniden Dağılımı

5.13 Hemofili

5.14 Direnç/Çapraz direnç

5.15 Laboratuvar Testleri

6 ADVERS REAKSİYON

6.1 Yetişkinlerde Klinik Araştırma Deneyimi

6.2 Pediyatrik Hastalarda Klinik Araştırma Deneyimi

6.3 Hepatit B ve/veya Hepatit C Virüsü ile Ko-enfekte Hastalar

6.4 Klinik Deneyim **7 İLAÇ**

ETKİLEŞİMLERİ

7.1 Diğer İlaçları Etkileme Potansiyeli

7.2 Diğer İlaçların Atazanavir'i Etkileme Potansiyeli

7.3 Yerleşik ve Diğer Potansiyel Olarak Önemli İlaç Etkileşimleri

7.4 Atazanavir ile Gözlenmeyen veya Öngörülen Etkileşimleri Olmayan İlaçlar

BELİRLİ POPÜLASYONLARDA 8 KULLANIM

8.1 Hamilelik

8.2 emzirme

8.3 Üreme Potansiyeli Olan Dişiler ve Erkekler

8.4 Pediyatrik Kullanım

8.5 Geriatrik Kullanım

8.6 Yaş/Cinsiyet

8.7 Bozulmuş Böbrek Fonksiyonu

8.8 Bozulmuş Hepatik

Fonksiyon **10 AŞIRI DOZAJ**

11 AÇIKLAMA

12 KLİNİK FARMAKOLOJİ

12.1 Eylem Mekanizması

12.2 Farmakodinamik

12.3 Farmakokinetik

12.4 Mikrobiyoloji

13 KLİNİK OLMAYAN TOKSİKOLOJİ

13.1 Karsinogenez, Mutajenez, Doğurganlığın Bozulması

14 KLİNİK ÇALIŞMA

14.1 Daha Önce Antiretroviral Tedavi Almamış Yetişkin Hastalar

14.2 Daha Önce Antiretroviral Tedavi Görmüş Yetişkin Hastalar

14.3 Pediyatrik Hastalar

16 SAĞLANMA ŞEKLİ/SAKLAMA VE TAŞIMA 17

HASTA DANIŞMANLIK BİLGİLERİ

* Tam reçete bilgisinden çıkarılmış bölümler veya alt bölümler listelenmemiştir.

TAM REÇETE BİLGİLERİ

1 ENDİKASYONLARI VE KULLANIMI

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde endikedir.

Kullanım Sınırlamaları:

- Tedavi deneyimli hastalarda atazanavir/ritonavir kullanımı, başlangıçtaki primer proteaz inhibitörü direnç ikamelerinin sayısına göre yönlendirilmelidir [bkz. *Mikrobiyoloji (12.4)*].

2 DOZAJ VE YÖNETİM Genel Dozaj

Önerileri:

- Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg yemekle birlikte alınmalıdır..
- H ile birlikte uygulandığında₂-reseptör antagonistleri veya proton pompası inhibitörleri, doz ayırımı gerekebilir.
- Didanosin tamponlu veya enterik kaplı formülasyonlar, Atazanavir ve Ritonavir Tabletler ile birlikte uygulandığında, 300 mg/100 mg didanosinden 2 saat önce veya 1 saat sonra (yemekle birlikte) verilmelidir.

2.1 Önerilen Dozaj

Erişkinler ve pediyatrik hastalar (en az 6 yaşında ve 35 kg ağırlığında): Önerilen doz, yemeklerle birlikte günlük bir tablet alınmasıdır.

2.2 Gebelik

Gebelikte ve Doğum Sonrası Dönemde Dozaj:

- Sadece Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerinin bir bileşeni olan atazanavir'e duyarlı HIV-1 suşları olan hamile kadınlara uygulanmalıdır.

- H ile birlikte uygulandığında, ikinci veya üçüncü trimesterde tedavi deneyimi olan hamile kadınlar için önerilmez.²-reseptör antagonisti veya tenofovir çünkü daha yüksek dozlarda atazanavir gereklidir. Hem H hem de H ile kullanım için bir atazanavir dozu önermek için yeterli veri yoktur.²-Tedavi deneyimli hamile kadınlarda reseptör antagonisti ve tenofovir.
- Doğum sonrası hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. Bununla birlikte, Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerinin bir bileşeni olan atazanavir, doğumdan sonraki ilk 2 ay boyunca maruziyetler daha yüksek olabileceğinden, hastalar advers olaylar açısından yakından izlenmelidir. [*Bkz. Spesifik Popülasyonlarda Kullanım (8.1) ve Klinik Farmakoloji (12.3).*]

2.3 Böbrek yetmezliği

Tedavi görmemiş hastalar:

Hemodiyaliz ile tedavi edilen son dönem böbrek hastalığı olan daha önce tedavi görmemiş hastalar da dahil olmak üzere böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Tedavi deneyimli hastalar:

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, hemodiyaliz ile tedavi edilen son dönem böbrek hastalığı olan HIV tedavisi görmüş hastalara uygulanmamalıdır. [*Bkz. Belirli Popülasyonlarda Kullanım (8.7).*] Böbrek yetmezliği olan diğer tedavi deneyimli hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir.

2.4 Karaciğer yetmezliği

Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerin karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmez, çünkü bu popülasyonda atazanavir ile ritonavir çalışılmamıştır. [*Görmek Uyarılar ve Önlemler (5.3) ve Belirli Popülasyonlarda Kullanım (8.8).*]

3 DOZAJ ŞEKLİ VE GÜÇLERİ

Atazanavir ve ritonavir tabletleri 300 mg atazanavir (341.7 mg atazanavir sülfata eşdeğer) ve 100 mg ritonavir içerir. Tabletler, sarı renkli, kapsül şeklinde, bikonveks, bir yüzünde "SVN" baskılı, diğer yüzünde düz film kaplı tabletlerdir.

4 KONTRENDİKASYON

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg kontrendikedir:

- Bu ürünün bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda (örn. eritema multiforme, toksik deri döküntüleri veya Stevens-Johnson sendromu).
- Klerens açısından CYP3A veya UGT1A1'e yüksek oranda bağımlı olan ve yüksek plazma konsantrasyonlarının ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden olaylarla ilişkili olduğu ilaçlarla birlikte uygulandığında. Bu ve diğer kontrendike ilaçlar Tablo 1'de listelenmiştir.
- CYP3A'yı güçlü bir şekilde indükleyen ve atazanavir maruziyetinin azalmasına ve etkinlik kaybına yol açabilecek ilaçlarla birlikte uygulandığında (bkz. Tablo 1).

Tablo 1: Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri İle Kontrendike Olan İlaçlar

İlaç Sınıfı	Sınıf içinde kontrendike olan ilaçlar atazanavir	Klinik Yorum
Alfa 1-Adrenoreseptör Rakip	Alfuzosin	Artmış alfuzosin konsantrasyonları potansiyeli, bu da hipotansiyona neden olabilir.
antianjinal	Ranolazin	Ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyonlar potansiyeli.
antiaritmik	Amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, kinidin	Kardiyak aritmi potansiyeli
anti-gut	kolşisin _a	Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyon potansiyeli
antimikobakteriler	rifampin	Rifampin, atazanavirin plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltır, bu da terapötik etkinin kaybolmasına ve direnç gelişmesine neden olabilir.
antineoplastikler	irinotekan	Atazanavir, UGT1A1'i inhibe eder ve irinotekanın metabolizmasına müdahale ederek irinotekan toksisitesinin artmasına neden olabilir.
antipsikotikler	Lurasidon pimozid	Atazanavir ve ritonavir ile birlikte uygulandığında ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyonlar potansiyeli. Kardiyak aritmiler gibi ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyonlar potansiyeli.
Benzodiazepinler	Triazolam, oral yoldan uygulanan midazolam	Triazolam ve oral yoldan uygulanan midazolam, geniş ölçüde CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Triazolamın veya oral yoldan uygulanan midazolamın atazanavir ile birlikte uygulanması, bu benzodiazepinlerin konsantrasyonunda büyük artışlara neden olabilir. Uzun süreli veya artan sedasyon veya solunum depresyonu gibi ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden olaylar potansiyeli.
Ergot Türevleri	dihidroergotamin, ergotamin, ergonovin, metilergonovin	Periferik vazospazm ve ekstremitelerde ve diğer dokularda iskemi ile karakterize akut ergot toksisitesi gibi ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden olaylar potansiyeli.
GI Motilite Ajanı	sisaprid	Kardiyak aritmiler gibi ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyonlar potansiyeli.
Bitkisel Ürünler	Sarı Kantaron (<i>hypericum perforatum</i>)	Violojik yanıtta kayba ve atazanavir ve ritonavire karşı olası direnç yol açabilir.
HMG-CoA Redüktaz inhibitörleri	Lovastatin, simvastatin	Rabdomiyoliz dahil miyopati gibi ciddi reaksiyon potansiyeli.
PDE5 İnhibitörü	sildenafil _b pulmoner tedavi için kullanıldığında arteriyel hipertansiyon	Sildenafil ile ilişkili advers olaylar için potansiyel (görme bozuklukları, hipotansiyon, priapizm ve senkop dahil).
Proteaz İnhibitörleri	Hindistan	Hem atazanavir hem de indinavir ile ilişkilidir

		dolaylı (konjuge olmayan) hiperbilirubinemi.
Sakinleştirici/hipnotikler	Oral midazolam, triazolam	Uzun süreli veya artan sedasyon veya solunum depresyonu.

^aGörmek *İlaç Etkileşimleri, Tablo 8 (7)* Normal karaciğer ve böbrek fonksiyonu olan hastalarda kolşisin dozları için.

^bGörmek *İlaç Etkileşimleri, Tablo 8 (7)* Erektile disfonksiyon için dozlandırıldığında sildenafilin birlikte uygulanması için.

5 UYARI VE ÖNLEMLER

5.1 İlaç Etkileşimleri

Atazanavir

Potansiyel olarak yaşamı tehdit eden advers olaylar, önemli ilaç etkileşimleri veya virolojik aktivite kaybı nedeniyle atazanavir ile kullanımı kontrendike olan ilaçların listesi için Tablo 1'e bakınız [Bkz.

Kontrendikasyonlar (4)]. Yerleşik ve diğer potansiyel olarak önemli ilaç etkileşimleri için lütfen Tablo 8'e bakın [bkz. *İlaç Etkileşimleri (7.3)*].

5.2 Kardiyak İletim Anormallikleri/ PR aralığının uzaması

Atazanavir

Atazanavir'in bazı hastalarda elektrokardiyogramın PR aralığını uzattığı gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde ve hastalarda, atriyoventriküler (AV) iletimdeki anormallikler asemptomatik ve genellikle birinci derece AV blokla sınırlıydı. İkinci derece AV bloğu ve diğer iletim anormallikleri raporları olmuştur [bkz. *Olumsuz Reaksiyonlar (6.4) ve Doz aşımı (10)*]. Elektrokardiyogramları içeren klinik çalışmalarda, atazanavir ile tedavi edilen hastaların %5,9'unda (n=920), lopinavir/ritonavir ile tedavi edilen hastaların %5,2'sinde (n=252), nelfinavir ile tedavi edilen hastaların %10,4'ünde asemptomatik birinci derece AV blok gözlenmiştir (n=48) ve efavirenz ile tedavi edilen hastaların %3,0'ı (n=329). AI424-045 Çalışmasında, çalışma sırasında elektrokardiyogram ölçümleri olan atazanavir/ritonavir ile tedavi edilen hastaların %5'inde (6/118) ve lopinavir/ritonavir ile tedavi edilen hastaların %5'inde (6/116) asemptomatik birinci derece AV blok gözlenmiştir. Önceden iletim sistemi hastalığı (örneğin, belirgin birinci derece AV bloğu veya ikinci veya üçüncü derece AV bloğu) olan hastalarda sınırlı klinik deneyim nedeniyle, atazanavir bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. [Görmek *Klinik Farmakoloji (12.2)*].

ritonavir

Ritonavir bazı hastalarda PR aralığını uzatır. Hastalarda ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok vakaları bildirilmiştir.

Ritonavir, altta yatan yapısal kalp hastalığı, önceden var olan iletim sistemi anormallikleri, iskemik kalp hastalığı, kardiyomyopatileri olan hastalarda kardiyak iletim anormallikleri geliştirme riski yüksek olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Ritonavirin PR aralığını uzatan diğer ilaçlarla (kalsiyum kanal blokerleri, beta-adrenerjik blokerler, digoksin ve atazanavir dahil) birlikte uygulanmasının PR aralığı üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Sonuç olarak, özellikle CYP3A tarafından metabolize edilen ilaçlarla ritonavirin bu ilaçlarla birlikte uygulanması dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Klinik izleme önerilir.

5.3 Hepatotoksisite/ Hepatik Reaksiyonlar

Atazanavir

Atazanavir konsantrasyonları artabileceğinden, karaciğer yetmezliği olan hastalara atazanavir uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Altta yatan hepatit B veya C viral enfeksiyonları veya tedaviden önce transaminazlarda belirgin yükselmeler olan hastalar, daha fazla gelişme riski altında olabilir.

transaminaz yükselmeleri veya hepatik dekompanseasyon. Bu hastalarda, atazanavir ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında karaciğer laboratuvar testleri yapılmalıdır [Bkz. *Olumsuz Reaksiyonlar (6.3)* ve *Belirli Popülasyonlarda Kullanım (8.8)*].

ritonavir

Tek başına veya diğer antiretroviral ilaçlarla kombinasyon halinde ritonavir alan hastalarda normalin üst sınırının 5 katını aşan hepatik transaminaz yükselmeleri, klinik hepatit ve sarılık meydana gelmiştir. Altta yatan hepatit B veya C'ye sahip hastalarda transaminaz yükselmeleri için artan bir risk olabilir. Bu nedenle, önceden var olan karaciğer hastalıkları, karaciğer enzim anormallikleri veya hepatiti olan hastalara ritonavir uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda, özellikle ritonavir tedavisinin ilk üç ayında artan AST/ALT izlemesi düşünülmelidir [bkz. *Belirli Popülasyonlarda Kullanım (8.8)*].

Bazı ölüm vakaları da dahil olmak üzere karaciğer fonksiyon bozukluğuna ilişkin klinik raporlar mevcuttur. Bunlar genellikle aynı anda birden fazla ilaç alan ve/veya ilerlemiş AIDS'li hastalarda meydana gelmiştir.

5.4 Pankreatit

Hipertrigliseridemi gelişenler de dahil olmak üzere ritonavir tedavisi alan hastalarda pankreatit gözlenmiştir. Bazı durumlarda ölümler gözlemlenmiştir. İlerlemiş HIV hastalığı olan hastalar, yüksek trigliserit ve pankreatit riski altında olabilir [bkz. *Uyarılar ve Önlemler (5.7)*]. Pankreatiti düşündüren klinik semptomlar (bulantı, kusma, karın ağrısı) veya laboratuvar değerlerinde anormallikler (serum lipaz veya amilaz değerlerinde artış gibi) meydana gelirse pankreatit düşünülmelidir. Bu belirti veya semptomları gösteren hastalar değerlendirilmeli ve pankreatit tanısı konulursa ritonavir tedavisi kesilmelidir.

5.5 Alerjik Reaksiyonlar/Aşırı Duyarlılık/Döküntü

Atazanavir

Kontrollü klinik çalışmalarda, atazanavir ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %20'sinde döküntü (nedensellikten bağımsız olarak tüm derecelerde) meydana gelmiştir. Klinik çalışmalarda döküntü başlangıcına kadar geçen medyan süre 7.3 haftaydı ve medyan döküntü süresi 1.4 haftaydı. Döküntüler genellikle hafif-orta derecede makülopapüler deri döküntüleriydi. Orta veya şiddetli döküntünün (%2'ye eşit veya daha büyük bir oranda meydana gelen) tedaviyle ortaya çıkan advers reaksiyonları, bireysel klinik çalışmalar için sunulmuştur [bkz. *Olumsuz Reaksiyonlar (6.1)*]. Döküntü gelişen hastalarda atazanavir ile dozlamaya sıklıkla kesintisiz olarak devam edilmiştir. Klinik araştırmalarda döküntü için tedaviyi bırakma oranı %1'den azdı. Şiddetli döküntü gelişirse Atazanavir kesilmelidir. Atazanavir alan hastalarda Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme ve ilaç döküntüsü, eozinofili ve sistemik semptomlar (DRESS) sendromu dahil toksik deri döküntüleri vakaları bildirilmiştir [Bkz. *Kontrendikasyonlar (4)*].

ritonavir

Ritonavir ile ürtiker, hafif deri döküntüleri, bronkospazm ve anjiyoödem dahil alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Anafilaksi, toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson sendromu vakaları da bildirilmiştir. Şiddetli reaksiyonlar gelişirse tedaviyi bırakın.

5.6 Hiperbilirubinemi

Atazanavir alan çoğu hasta, UDP-glukuronosil transferazın (UGT) inhibisyonuna bağlı olarak dolaylı (konjuge olmayan) bilirubinde asemptomatik yükselmeler yaşar. Bu hiperbilirubinemi, atazanavirin kesilmesiyle geri dönüşümlüdür. Hiperbilirubinemi ile ortaya çıkan hepatik transaminaz yükselmeleri alternatif etiyojiler açısından değerlendirilmelidir. Toplam bilirubinde ULN'nin 5 katından daha fazla kalıcı yükselmeler yaşayan hastalar için uzun vadeli güvenlik verileri mevcut değildir. Atazanavire alternatif antiretroviral tedavi, bilirubin yükselmeleriyle ilişkili sarılık veya skleral sarılık hastalarda kozmetik endişeler yaratıyorsa düşünülebilir. Atazanavir dozunun azaltılması uzun süreli olduğundan önerilmez.

azaltılmış dozların etkinliği belirlenmemiştir [Bkz. *Olumsuz Reaksiyonlar (6.1, 6.2)*].

5.7 Lipid Bozuklukları

Tek başına veya sakonavir ile kombinasyon halinde ritonavir tedavisi ile tedavi, toplam kolesterol ve trigliserit konsantrasyonunda önemli artışlara neden olmuştur [bkz. *Olumsuz Reaksiyonlar (6.1)*]. Ritonavir tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında periyodik aralıklarla trigliserit ve kolesterol testi yapılmalıdır. Lipid bozuklukları, ritonavir ile olası ilaç-ilaç etkileşimleri dikkate alınarak klinik olarak uygun şekilde yönetilmelidir. ve HMG CoA redüktaz inhibitörleri [bkz. *Kontrendikasyonlar (4) ve İlaç Etkileşimleri (7)*].

5.8 Nefrolitiazis ve Kolelitiazis

Atazanavir tedavisi alan HIV ile enfekte hastalarda nefrolitiazis vakaları bildirilmiştir. Bazı hastaların ek tedavi için hastaneye yatırılması gerektiği ve bazılarında komplikasyonlar oldu. Bu olaylar klinik uygulama sırasında gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklık tahminleri yapılamaz. Nefrolitiazis ve/veya kolelitiazis belirti veya semptomları ortaya çıkarsa, tedaviye geçici olarak ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülebilir [Bkz. *Olumsuz Reaksiyonlar (6.4)*].

5.9 İlaç Etkileşimlerine Bağlı Ciddi Advers Reaksiyon Riski

Atazanavirin CYP3A tarafından metabolize edilen ilaçları alan hastalarda bir CYP3A inhibitörü olan ritonavir ile başlatılması veya halihazırda atazanavir ile ritonavir alan hastalarda CYP3A tarafından metabolize edilen ilaçların başlatılması, CYP3A tarafından metabolize edilen ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırabilir. CYP3A'yı inhibe eden veya indükleyen ilaçların başlatılması, sırasıyla ritonavir ile atazanavir konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir. Bu etkileşimler şunlara yol açabilir:

- Eşzamanlı ilaçlara daha fazla maruz kalma nedeniyle potansiyel olarak ciddi, yaşamı tehdit eden veya ölümcül olaylara yol açan klinik olarak önemli advers reaksiyonlar.
- atazanavirin ritonavir ile daha fazla maruz kalmasından kaynaklanan klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar.
- atazanavirin ritonavir ile terapötik etkisinin kaybı ve olası direnç gelişimi.

Doz önerileri de dahil olmak üzere bu olası ve bilinen önemli ilaç etkileşimlerini önlemeye veya yönetmeye yönelik adımlar için Tablo 8'e bakın. [bkz. *İlaç Etkileşimleri (7.3)*]. Atazanavir/ritonavir tedavisi öncesinde ve sırasında ilaç etkileşimleri potansiyelini göz önünde bulundurun; atazanavir/ritonavir tedavisi sırasında eşzamanlı ilaçları gözden geçirin; ve eşlik eden ilaçlarla ilişkili advers reaksiyonları izleyin [bkz. *Kontrendikasyonlar (4) ve İlaç Etkileşimleri (7)*].

5.10 Diabetes Mellitus/Hiperglisemi

Atazanavir ve ritonavir dahil olmak üzere proteaz inhibitörü tedavisi alan HIV ile enfekte hastalarda yeni başlangıçlı diabetes mellitus, önceden var olan diabetes mellitusun alevlenmesi ve hiperglisemi bildirilmiştir. Bazı hastalarda bu olayların tedavisi için insülin veya oral hipoglisemik ajanların başlatılması veya doz ayarlaması gerekmiştir. Bazı durumlarda, diyabetik ketoasidoz meydana geldi. Proteaz inhibitörü tedavisini bırakan hastalarda, bazı durumlarda hiperglisemi devam etti. Bu olaylar klinik uygulama sırasında gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklık tahminleri yapılamaz ve proteaz inhibitörü tedavisi ile bu olaylar arasında nedensel bir ilişki kurulmamıştır. Hiperglisemi, yeni başlayan diabetes mellitus veya diabetes mellitus alevlenmesi için izlemeyi düşünün [Bkz. *Olumsuz Reaksiyonlar (6.4)*].

5.11 Bağışıklık Yeniden Yapılandırma Sendromu

Atazanavir ve ritonavir dahil olmak üzere kombinasyon antiretroviral tedavi ile tedavi edilen HIV ile enfekte hastalarda immün rekonstitüsyon sendromu bildirilmiştir. Kombinasyon antiretroviral tedavinin ilk aşamasında, bağışıklık sistemi yanıt veren hastalarda inflamatuvar bir hastalık gelişebilir.

tembel veya artık fırsatçı enfeksiyonlara yanıt (örneğin *mikobakteriyum avium* enfeksiyon, sitomegalovirüs, *Pneumocystis jirovecii* pnömoni veya tüberküloz), ileri değerlendirme ve tedavi gerektirebilir.

Otoimmün bozuklukların (Graves hastalığı, polimiyozit ve Guillain-Barré sendromu gibi) immün yeniden yapılanma ortamında da meydana geldiği bildirilmiştir, ancak başlama zamanı daha değişkendir ve tedavinin başlamasından aylar sonra ortaya çıkabilir.

5.12 Yağın Yeniden Dağılımı

Antiretroviral tedavi alan hastalarda merkezi obezite, dorsoservikal yağ büyümesi (manda hörgücü), periferik yağ kaybı, yüz kaybı, meme büyümesi ve “kushingoid görünüm” dahil olmak üzere vücut yağının yeniden dağılımı/birikimi gözlenmiştir. Bu olayların mekanizması ve uzun vadeli sonuçları şu anda bilinmemektedir. Nedensel bir ilişki kurulmamıştır.

5.13 Hemofili

Atazanavir ve ritonavir dahil olmak üzere proteaz inhibitörleri ile tedavi edilen tip A ve B hemofili hastalarında spontan cilt hematomları ve hemartroz dahil kanama artışı raporları olmuştur. Bazı hastalarda ek faktör VIII verildi. Bildirilen vakaların yarısından fazlasında proteaz inhibitörleri ile tedaviye devam edildi veya yeniden başlandı. Proteaz inhibitörü tedavisi ile bu olaylar arasında nedensel bir ilişki kurulmamıştır.

5.14 Direnç/Çapraz direnç

Atazanavir ve ritonavir dahil olmak üzere proteaz inhibitörleri arasında çeşitli derecelerde çapraz direnç gözlenmiştir. Atazanavire direnç, diğer proteaz inhibitörlerinin sonraki kullanımını engellemeyebilir [Bkz. *Klinik Farmakoloji (12.4)*].

5.15 Laboratuvar Testleri

Ritonavirin trigliseritleri, kolesterolü, SGOT (AST), SGPT (ALT), GGT, CPK ve ürik asidi arttırdığı gösterilmiştir. Ritonavir tedavisine başlamadan önce ve periyodik aralıklarla veya tedavi sırasında herhangi bir klinik belirti veya semptom ortaya çıkarsa uygun laboratuvar testleri yapılmalıdır.

6 TERS TEPKİLER

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, etiklemenin diğer bölümlerinde daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

- İlaç etkileşimleri [Bkz. *Uyarılar ve Önlemler (5.1)*]
- Kardiyak iletim anormallikleri/PR aralığı uzaması [Bkz. *Uyarılar ve Önlemler (5.2)*]
- Alerjik reaksiyonlar/Aşırı duyarlılık/Döküntü [Bkz. *Uyarılar ve Önlemler (5.5)*]
- Hepatotoksisite/Hepatik Reaksiyonlar [Bkz. *Uyarılar ve Önlemler (5.3)*]
- Hiperbilirubinemi [Bkz. *Uyarılar ve Önlemler (5.6)*]
- Nefrolitiazis ve kolelitiazis [Bkz. *Uyarılar ve Önlemler (5.8)*]
- Pankreatit [Bkz. *Uyarılar ve Önlemler (5.4)*]

Klinik deneyler çok çeşitli koşullar altında yürütüldüğünden, bir ilacın klinik deneylerinde gözlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik deneylerindeki oranlarla doğrudan karşılaştırılamaz ve pratikte gözlemlenen oranları yansıtmayabilir.

6.1 Yetişkinlerde Klinik Araştırma Deneyimi

Tedavi Görmemiş Erişkin Hastalarda Olumsuz Reaksiyonlar

Atazanavir'in daha önce tedavi görmemiş yetişkinlerdeki güvenlik profili, klinik çalışmalarda 1625 HIV-1 ile enfekte hastaya dayanmaktadır. 536 hasta atazanavir 300 mg ile ritonavir 100 mg almıştır.

En yaygın advers reaksiyonlar bulantı, sarılık/sklere ikter ve döküntüdür.

Atazanavir 300 mg ve ritonavir 100 mg dahil olmak üzere kombinasyon tedavisi alan, daha önce tedavi görmemiş hastaların %2'sine eşit veya daha fazlasında bildirilen orta veya şiddetli yoğunlukta seçilmiş klinik advers reaksiyonlar Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2: Seçilmiş Tedavi-Acil Olumsuz Reaksiyonlar^aErişkin Tedavi Almamış Hastaların %2'sine eşit veya daha fazlasında Bildirilen Orta veya Şiddetli Yoğunluk,^bAI424-138'i inceleyin

	96 hafta ^c	96 hafta ^c
	Atazanavir 300 mg, ritonavir 100 mg (günde bir kez) ve tenofovir ile birlikte emtrisitabin ile ^d	lopinavir 400 mg ritonavir ile 100 mg (günde iki kez) ve emtrisitabin ile tenofovir ^d
	(n=441)	(n=437)
Sindirim sistemi		
Mide bulantısı	%4	%8
Sarılık/sklere ikter	%5	*
İshal	%2	%12
Cilt ve Ekler		
Döküntü	%3	%2

* Bu tedavi kolunda hiçbiri rapor edilmemiştir.

^aTedavi rejimiyle olası, muhtemel, kesin veya bilinmeyen ilişki olaylarını içerir.

^bAtazanavir içeren rejime dayalıdır.

^cOrtalama tedavi süresi.

^dSabit doz kombinasyonu olarak: 300 mg tenofovir, günde bir kez 200 mg emtrisitabin.

Tedavi Deneyimli Erişkin Hastalarda Olumsuz Reaksiyonlar

Atazanavir'in tedavi deneyimli yetişkinlerdeki güvenlik profili, klinik çalışmalarda HIV-1 ile enfekte 119 hastaya dayanmaktadır.

En yaygın yan etkiler sarılık/sklere sarılık ve miyaljidir.

Atazanavir/ritonavir alan tedavi deneyimli hastaların %2'sine eşit veya daha fazlasında bildirilen orta veya şiddetli yoğunlukta seçilmiş klinik advers reaksiyonlar Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Seçilmiş Tedavi-Acil Olumsuz Reaksiyonlar^aOrta veya Şiddetli Yoğunlukta Erişkin Tedavi Deneyimli Hastaların %2 veya daha fazlasında rapor edilmiştir,^b AI424-045'i inceleyin

	48 hafta ^c atazanavir/ritonavir 300/100 mg günde bir kez + tenofovir + NRTI	48 hafta ^c lopinavir/ritonavir 400/100 mg günde iki kez ^d + tenofovir + NRTI
	(n=119)	(n=118)

Bir Bütün Olarak Vücut		
Ateş	%2	*
Sindirim sistemi		
Sarıklık/skleral ikter	%9	*
İshal	%3	%11
Mide bulantısı	%3	%2
Gergin sistem		
Depresyon	%2	<%1
kas-iskelet sistemi		
miyalji	%4	*

* Bu tedavi kolunda hiçbiri rapor edilmemiştir.

aTedavi rejimiyle olası, muhtemel, kesin veya bilinmeyen ilişki olaylarını içerir.

bAtazanavir içeren rejime dayalıdır.

cOrtalama tedavi süresi.

Daha Önce Tedavi Görmemiş Hastalarda Laboratuvar Anormallikleri

300 mg atazanavir ve 100 mg ritonavir dahil kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen ve Derece 3 ila 4 laboratuvar anormallikleri olan yetişkin tedavisi görmemiş hastaların yüzdeleri Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4: Yetişkinlerin %2'sine eşit veya daha fazlasında Bildirilen Derece 3 ila 4 Laboratuvar Anormallikleri Tedavi-Naif Hastalar,^aAI424-138'i inceleyin

Değişken	SINIR ^c	96 hafta ^b atazanavir 300 mg ile ritonavir 100 mg (bir kez günlük) ve tenofovir ile emtrisitabin ^d (n=441)	96 hafta ^b lopinavir 400 mg ritonavir 100 mg (günde iki kez) ve tenofovir ile emtrisitabin ile ^d (n=437)
Kimya	<u>Yüksek</u>		
SGOT/AST	≥5.1 x ULN	%3	%1
SGPT/ALT	≥5.1 x ULN	%3	%2
Toplam Bilirubin	≥2,6 x ULN	%44	<%1
lipaz	≥2.1 x ULN	%2	%2
Kreatin kinaz	≥5.1 x ULN	%8	%7
Toplam kolesterol	≥240 mg/dL	%11	%25
Hematoloji	<u>Düşük</u>		
nötrofiller	<750 hücre/mm ³	%5	%2

^aAtazanavir içeren rejime dayalıdır.

^bOrtalama tedavi süresi.

^cULN = normalin üst sınırı.

^dSabit doz kombinasyonu olarak: 300 mg tenofovir, günde bir kez 200 mg emtrisitabin.

Tedavi Deneyimli Hastalarda Laboratuvar Anormallikleri

Atazanavir/ritonavir de dahil olmak üzere kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen ve Derece 3 ila 4 laboratuvar anormallikleri olan yetişkin tedavi deneyimli hastaların yüzdeleri Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5: Yetişkin Tedavi Deneyimli Hastaların %2'sine eşit veya daha fazlasında Bildirilen Derece 3 ila 4 Laboratuvar Anormallikleri, Çalışma AI424-045^a

Değişken	Sınır ^c	48 hafta ^b atazanavir/ritonavir günde bir kez 300/100 mg + tenofovir + NRTI	48 hafta ^b lopinavir/ritonavir 400/100 mg iki kez günlük ^a + tenofovir + NRTI
		(n=119)	(n=118)
Kimya	<u>Yüksek</u>		
SGOT/AST	≥5.1 x ULN	%3	%3
SGPT/ALT	≥5.1 x ULN	%4	%3
Toplam Bilirubin	≥2,6 x ULN	%49	<%1
lipaz	≥2.1 x ULN	%5	%6
Kreatin kinaz	≥5.1 x ULN	%8	%8
Toplam kolesterol	≥240 mg/dL	%25	%26
trigliseritler	≥751 mg/dL	%8	%12
glikoz	≥251 mg/dL	%5	<%1
Hematoloji	<u>Düşük</u>		
trombositler	<50.000 hücre/mm ³	%2	%3
nötrofiller	<750 hücre/mm ³	%7	%8

^aAtazanavir içeren rejim(ler)e göre.

^bOrtalama tedavi süresi.

^cULN = normalin üst sınırı.

Lipidler, Tedavi Almamış Hastalarda Başlangıca Göre Değişim

Çalışma AI424-138 ve Çalışma AI424-034 için, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, toplam kolesterol ve trigliseritlerde başlangıca göre değişiklikler Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6: Lipid Değerleri, Başlangıca Göre Ortalama Değişim, Çalışma AI424-138

	Atazanavir/ritonavir ^{a,b}					lopinavir/ritonavir ^{M,ö}				
	Başlı ne	48. Hafta		96. Hafta		Başlı ne	48. Hafta		96. Hafta	
	mg/gün L	mg/gün L	Chan ge ^d	mg/gün L	Chan ge ^d	mg/gün L	mg/gün L	Chan ge ^d	mg/gün L	Chan ge ^d
	(n=42 8 ^e)	(n=37 2 ^e)	(n=37 2 ^e)	(n=34 2 ^e)	(n=34 2 ^e)	(n=42 4 ^e)	(n=33 5 ^e)	(n=33 5 ^e)	(n=29 1 ^e)	(n=29 1 ^e)
LDL- Kolesterol ^f	92	105	+ %14	105	+ %14	93	111	+ %19	110	+ %17
HDL- Kolesterol ^f	37	46	+ %29	44	+ %21	36	48	+ %37	46	+ %29
Toplam Kolesterol ^f	149	169	+ %13	169	+ %13	150	187	+ %25	186	+ %25
trigliseritler ^f	126	145	+ %15	140	+ %13	129	194	+ %52	184	+ %50

^a Atazanavir 300 mg ritonavir ile günde bir kez 100 mg sabit doz kombinasyonu ile: 300 mg tenofovir, günde bir kez 200 mg emtrisitabin.

^b Serum lipid düşürücü ajanların başlatılmasından sonra elde edilen değerler bu analizlere dahil edilmemiştir. Başlangıçta, lopinavir/ritonavir tedavi kolunda %1 oranında ve atazanavir/ritonavir kolunda %1 oranında serum lipid düşürücü ajanlar kullanılmıştır. 48. Hafta boyunca, lopinavir/ritonavir tedavi kolunda %8'inde ve atazanavir/ritonavir kolunda %2'sinde serum lipid düşürücü ajanlar kullanılmıştır. 96. Hafta boyunca, lopinavir/ritonavir tedavi kolunda %10 oranında ve atazanavir/ritonavir kolunda %3 oranında serum lipid azaltıcı ajanlar kullanılmıştır.

^c Lopinavir 400 mg, ritonavir ile günde iki kez 100 mg, sabit doz kombinasyonu 300 mg tenofovir, günde bir kez 200 mg emtrisitabin.

^d Başlangıçtan değişiklik, hem başlangıç hem de 48. Hafta veya 96. Hafta değerlerine sahip hastalar için başlangıca göre hasta içi değişikliklerin ortalamasıdır ve sırasıyla başlangıç ve 48. Hafta veya 96. Hafta ortalama değerlerinin basit bir farkı değildir.

^e Ölçülen LDL-kolesterolü olan hasta sayısı. Oruç

^f tutmak.

Lipidler, Tedavi Deneyimli Hastalarda Başlangıca Göre Değişim

AI424-045 Çalışması için, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, toplam kolesterol ve trigliseritler Tablo 7'de gösterilmiştir. Dislipideminin gözlenen büyüklüğü, atazanavir/ritonavir ile lopinavir/ritonavir ile olduğundan daha azdı. Bununla birlikte, bu tür bulguların klinik etkisi gösterilmemiştir.

Tablo 7: Lipid Değerleri, Başlangıca Göre Ortalama Değişim, Çalışma AI424-045						
	Atazanavir / ritonavir^{a,b}			lopinavir/ritonavir^{m.ö}		
	taban çizgisi mg/dL (n=111 ^e)	48. Hafta mg/dL (n=75 ^e)	48. Hafta Değişim ^{ka} (n=74 ^e)	taban çizgisi mg/dL (n=108 ^e)	48. Hafta mg/dL (n=76 ^e)	48. Hafta Değişim ^{ka} (n=73 ^e)
LDL-Kolesterol ^f	108	98	- %10	104	103	+ %1
İyi huylu kolesterol	40	39	- %7	39	41	+ %2
Toplam kolesterol	188	170	- %8	181	187	+ %6
trigliseritler ^f	215	161	- %4	196	224	+ %30

^a Atazanavir 300 mg günde bir kez + ritonavir + tenofovir + 1 NRTI.
^b Serum lipid düşürücü ajanların başlatılmasından sonra elde edilen değerler bu analizlere dahil edilmemiştir. Başlangıçta, serum lipid düşürücü ajanlar lopinavir/ritonavir tedavi kolunda %4 ve atazanavir/ritonavir kolunda %4 kullanılmıştır. 48. Hafta boyunca, lopinavir/ritonavir tedavi kolunda %19 oranında ve atazanavir/ritonavir kolunda %8 oranında serum lipid düşürücü ajanlar kullanılmıştır.
^c Lopinavir/ritonavir (400/100 mg) BID + tenofovir + 1 NRTI.
^d Başlangıçtan değişiklik, hem başlangıç hem de 48. Hafta değerlerine sahip hastalar için başlangıca göre hasta içi değişikliklerin ortalamasıdır ve başlangıç ve 48. Hafta ortalama değerlerinin basit bir farkı değildir.
^e Ölçülen LDL-kolesterolü olan hasta sayısı. Oruç
^f tutmak.

6.2 Pediatrik Hastalarda Klinik Araştırma Deneyimi

Ritonavir içeren ve içermeyen atazanavir kapsüllerinin güvenliliği ve tolere edilebilirliği, açık etiketli, çok merkezli klinik çalışmadan en az 6 yaşındaki pediatrik hastalarda belirlenmiştir. Atazanavir'in 6 yaşından küçük pediatrik hastalarda kullanımı araştırılmaktadır.

Atazanavirin pediatrik hastalarda (6 ila 18 yaş altı) güvenlilik profili, genellikle yetişkinlerde atazanavir klinik çalışmalarında gözlemlenene benzerdi. Pediatrik hastalarda bildirilen en yaygın Derece 2 ila 4 yan etkiler (nedenselliğinden bağımsız olarak %5'e eşit veya daha büyük), öksürük (%21), ateş (%18), sarılık/skleral sarılık (%15), döküntü (%14), kusma (%12), ishal (%9), baş ağrısı (%8), periferik ödem (%7), ekstremitte ağrısı (%6), burun tıkanıklığı (%6), orofaringeal ağrı (%6), hırıltı (%6) ve burun akıntısı (%6). Asemptomatik ikinci derece atriyoventriküler blok, hastaların %2'sinden azında rapor edilmiştir. Pediatrik hastalarda meydana gelen en yaygın Derece 3 ila 4 laboratuvar anormallikleri, toplam bilirubin artışı (3.2 mg/dL'ye eşit veya daha büyük, %58), nötropeni (%9) ve hipoglisemidir (%4).

Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerinin bir bileşeni olan Ritonavir, 1 aydan 21 yaşına kadar 265 pediatrik hastada incelenmiştir. Pediatrik klinik çalışmalarda gözlemlenen advers olay profili, yetişkin hastalardakine benzerdi.

Kusma, ishal ve deri döküntüsü/alerji, ritonavir klinik çalışmalarına katılan pediatrik hastaların %2'sine eşit veya daha fazlasında gözlenen orta ila şiddetli yoğunluktaki ilaca bağlı tek klinik advers olaylardı.

Laboratuvar Anormallikleri

Aşağıdaki Derece 3 ila 4 laboratuvar anormallikleri, tek başına veya ters transkriptaz inhibitörleri ile kombinasyon halinde ritonavir ile tedavi gören pediatrik hastaların %3'ünden fazlasında meydana geldi: nötropeni (%9), hiperamilazemi (%7), trombositopeni (%5), anemi (%4) ve yüksek AST

(%3).

6.3 Hepatit B ve/veya Hepatit C Virüsü ile Ko-enfekte Hastalar

Hepatit B veya C öyküsü olan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir.

AI424-138 çalışmasında, günde bir kez 300 mg/100 mg atazanavir/ritonavir ile tedavi edilen 60 hasta ve günde iki kez 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir ile tedavi edilen ve her biri sabit doz tenofoviremtrisitabin ile tedavi edilen 51 hasta, hepatit B için seropozitif ve/ veya çalışma girişinde C. Atazanavir/ritonavir ile tedavi edilen hastaların %10'unda (6/60) ve lopinavir/ritonavir ile tedavi edilen hastaların %8'inde (4/50) ULN'nin 5 katından daha yüksek ALT seviyeleri gelişmiştir. Atazanavir/ritonavir ile tedavi edilen hastaların %10'unda (6/60) ve lopinavir/ritonavir ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde (0/50) ULN'nin 5 katından daha yüksek AST seviyeleri gelişti.

AI424-045 çalışmasında, günde bir kez 300 mg/100 mg atazanavir/ritonavir ile tedavi edilen 20 hasta ve günde iki kez 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir ile tedavi edilen 18 hasta, çalışmaya girişte hepatit B ve/veya C için seropozitif. Atazanavir/ritonavir ile tedavi edilen hastaların %25'inde (5/20) ve lopinavir/ritonavir ile tedavi edilen hastaların %6'sında (1/18) ULN'nin 5 katından daha yüksek ALT seviyeleri gelişmiştir. Atazanavir/ritonavir ile tedavi edilen hastaların %10'unda (2/20) ve lopinavir/ritonavir ile tedavi edilen hastaların %6'sında (1/18) ULN'nin 5 katından daha yüksek AST seviyeleri gelişmiştir..

6.4 Klinik Deneyim

Atazanavir, Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerinin bir bileşeni

Atazanavir'in pazarlama sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki olaylar tespit edilmiştir. Bu reaksiyonlar bilinmeyen büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ilaca maruz kalma ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

Bir Bütün Olarak Vücut:ödem

Kardiyovasküler sistem:ikinci derece AV blok, üçüncü derece AV blok, sol dal bloğu, QTc uzaması [bkz. Uyarılar ve Önlemler (5.2)].

Mide bağırsak sistemi:pankreatit

Karaciğer Sistemi:karaciğer fonksiyon anormallikleri

Hepatobilier Bozukluklar:kolelitiazis, kolesistit, kolestaz.

Metabolik Sistem ve Beslenme Bozuklukları:diabetes mellitus, hiperglisemi [bkz. Uyarılar ve Önlemler (5.10)]

Kas-İskelet Sistemi:artralji

Böbrek Sistemi:nefrolitiazis [bkz. Uyarılar ve Önlemler (5.8)], interstisyel nefrit

Cilt ve Ekler:alopesi, makülopapüler döküntü (bkz. Kontrendikasyonlar (4)ve Uyarılar ve Önlemler (5.5)),kaşıntı, anjiyoödem

Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerinin bir bileşeni olan Ritonavir

Ritonavirin pazarlama sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki yan etkiler (etiketlemede daha önce belirtilmemiştir) bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar bilinmeyen büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ritonavir maruziyeti ile nedensel bir ilişki kurmak mümkün değildir.

Bir Bütün Olarak Vücut

Genellikle gastrointestinal semptomlarla ilişkili ve bazen hipotansiyon veya böbrek yetmezliği ile sonuçlanan dehidratasyon bildirilmiştir. Bilinen dehidratasyon olmaksızın senkop, ortostatik hipotansiyon ve böbrek yetmezliği de bildirilmiştir.

Ritonavirin ergotamin veya dihidroergotamin ile birlikte uygulanması, ekstremitelerde ve merkezi sinir sistemi dahil diğer dokularda vazospazm ve iskemi ile karakterize akut ergot toksisitesi ile ilişkilendirilmiştir.

Kardiyovasküler sistem

Birinci derece AV blok, ikinci derece AV blok, üçüncü derece AV blok, sağ dal bloğu bildirilmiştir [bkz. *Uyarılar ve Önlemler (5.2)*].

Ritonavir disopiramid, meksiletin, nefazodon, fluoksetin ve beta blokerlerle birlikte uygulandığında kardiyak ve nörolojik olaylar bildirilmiştir. İlaç etkileşimi olasılığı göz ardı edilemez.

Endokrin sistem

Ritonavir flutikazon propiyonat veya budesonid ile birlikte uygulandığında Cushing sendromu ve adrenal supresyon bildirilmiştir.

Gergin sistem

Pazarlama sonrası nöbet raporları var. Ayrıca, bkz. Kardiyovasküler Sistem.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Toksik epidermal nekroliz (TEN) bildirilmiştir.

7 İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Ayrıca bakınız *Kontrendikasyonlar (4) ve Klinik Farmakoloji (12.3)*.

7.1 Diğer İlaçları Etkileme Potansiyeli Atazanavir

Atazanavir, bir CYP3A ve UGT1A1 inhibitörüdür. Atazanavirin ve esas olarak CYP3A veya UGT1A1 tarafından metabolize edilen ilaçların birlikte uygulanması, diğer ilacın terapötik ve yan etkilerini artıracak veya uzatabilecek plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir.

Atazanavir ve ritonavir, CYP2C8 substratları ile birlikte uygulandığında, klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmez. [Görmek *Klinik Farmakoloji, Tablo 12 (12.3)*.]

Birlikte uygulanan ilaç üzerindeki CYP3A aracılı ilaç etkileşimlerinin büyüklüğü, atazanavir ritonavir ile birlikte uygulandığında değişebilir. için ritonavir için tam reçete bilgilerine bakın.

ritonavir ile ilaç etkileşimleri hakkında bilgi.

ritonavir

Ritonavirin bir sitokrom P450 3A (CYP3A) inhibitörü olduğu bulunmuştur ve birincil olarak CYP3A tarafından metabolize edilen ajanların plazma konsantrasyonlarını artırabilir. CYP3A tarafından kapsamlı bir şekilde metabolize edilen ve yüksek ilk geçiş metabolizmasına sahip ajanlar, ritonavir ile birlikte uygulandıklarında EAA'daki büyük artışlara (3 kattan fazla) en duyarlı gibi görünmektedir. Bu nedenle, ritonavirin, klirens açısından yüksek oranda CYP3A'ya bağımlı olan ve yüksek plazma konsantrasyonlarının ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden olaylarla ilişkili olduğu ilaçlarla birlikte uygulanması kontrendikedir. Diğer CYP3A substratları ile birlikte uygulama, doz ayarlaması veya ek izleme gerektirebilir.

Ritonavir ayrıca CYP2D6'yı daha az ölçüde inhibe eder. CYP2D6 substratlarının ritonavir ile birlikte uygulanması, diğer ajanın EAA değerinde artışlara (2 kata kadar) neden olabilir ve muhtemelen orantılı bir dozaj azaltmayı gerektirebilir. Ritonavir ayrıca CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2B6'nın yanı sıra glukuronosil transferaz dahil diğer enzimleri indükler gibi görünmektedir.

7.2 Diğer İlaçların Atazanavir'i Etkileme Potansiyeli

Atazanavir, bir CYP3A4 substratıdır; bu nedenle, CYP3A4'ü indükleyen ilaçlar, atazanavir plazma konsantrasyonlarını azaltabilir ve atazanavirin terapötik etkisini azaltabilir.

Atazanavir çözünürlüğü pH arttıkça azalır. Proton pompası inhibitörleri, antasitler, tamponlu ilaçlar veya H₂-reseptör antagonistleri, atazanavir ile birlikte uygulanır.

7.3 Yerleşik ve Diğer Potansiyel Olarak Önemli İlaç Etkileşimleri

Tablo 8, Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerin bileşenlerinden biri veya her ikisi ile ilaç etkileşimlerinin bir sonucu olarak yetişkinlerde dozlama ve klinik öneriler sunmaktadır. Bu öneriler, beklenen etkileşim büyüklüğü ve ciddi olaylar veya etkinlik kaybı potansiyeli nedeniyle ilaç etkileşim çalışmalarına veya öngörülen etkileşimlere dayanmaktadır.

Tablo 8: Yerleşik ve Diğer Potansiyel Olarak Önemli İlaç Etkileşimleri: İlaç Etkileşim Çalışmalarına Dayalı Doz veya Rejimde Değişiklik Önerilebilir veya Öngörülen Etkileşimler (Tablodaki bilgiler, aksi belirtilmedikçe, ritonavir içeren veya içermeyen atazanavir için geçerlidir)

Eşzamanlı İlaç Sınıfı: Spesifik İlaçlar	Üzerinde etkisi konsantrasyonu Atazanavir veya Eşzamanlı İlaç	Klinik Yorum
HIV Antiviral Ajanlar		
Nükleozit Ters Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI'ler): didanosin tamponlu formülasyonlar enterik kaplı (EC) kapsüller	↓ atazanavir ↓ didanosin	Atazanavirin didanosin tamponlu tabletlerle birlikte uygulanması, atazanavir maruziyetinde belirgin bir azalmaya neden olmuştur. Atazanavir'in (yemekle birlikte) verilmesi tavsiye edilir. Didanosin tamponlu formülasyonlardan 2 saat önce veya 1 saat sonra. Didanosin EC ve atazanavir'in yemekle eşzamanlı uygulanması

		didanosin maruziyetinde bir azalma ile sonuçlanır. Bu nedenle atazanavir ve didanosin EC farklı zamanlarda uygulanmalıdır.
<i>Nükleotid Ters Transkriptaz İnhibitörleri:</i> tenofovir disoproksil fumarat	↓ atazanavir ↑ tenofovir	Tenofovir AUC ve C _y i azaltabilir ^{dk} atazanavir. Erişkinlerde tenofovir ile birlikte uygulandığında, atazanavir 300 mg'ın ritonavir 100 mg ve tenofovir 300 mg ile birlikte (tümü gıda ile birlikte tek bir günlük doz olarak) verilmesi önerilir. Atazanavir, tenofovir konsantrasyonlarını artırır. Bu etkileşimin mekanizması bilinmemektedir. Daha yüksek tenofovir konsantrasyonları, böbrek bozuklukları dahil olmak üzere tenofovir ile ilişkili advers olayları güçlendirebilir. Atazanavir ve tenofovir alan hastalar, tenofovir ile ilişkili advers olaylar açısından izlenmelidir. Atazanavir ile ritonavir alan hamile kadınlar için <i>tenofovir</i> , bkz. <i>Dozaj ve Uygulama (2.2)</i> .
<i>Nükleozid olmayan Ters Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI'ler):</i> efavirenz	↓ atazanavir	Efavirenz, atazanavir maruziyetini azaltır. Azalan atazanavir maruziyeti nedeniyle atazanavir ile efavirenz'i birlikte uygulamayın.
<i>Nükleozid olmayan Ters Transkriptaz İnhibitörleri:</i> nevirapin	↓ atazanavir ↑ nevirapin	Atazanavir'i nevirapin ile birlikte uygulamayın çünkü: <ul style="list-style-type: none"> • Nevirapin, atazanavir maruziyetini önemli ölçüde azaltır. • Artmış nevirapin maruziyetlerine bağlı olarak nevirapin ile ilişkili toksisite için potansiyel risk.
<i>Proteaz İnhibitörleri:</i> sakinavir (yumuşak jelatin kapsüller)	↑ sakinavir	Etkinlik ve güvenlik açısından ritonavirli veya ritonavirsiz bu kombinasyon için uygun doz önerileri oluşturulmamıştır. Bir klinik çalışmada, 400 mg atazanavir ve 300 mg tenofovir (tümü günde bir kez verilir) ve nükleozid analog revers transkriptaz inhibitörleri ile birlikte uygulanan sakinavir 1200 mg yeterli etkinlik sağlamamıştır [bkz. <i>Klinik Çalışmalar (14.2)</i>].
<i>Proteaz İnhibitörleri:</i> ritonavir	↑ atazanavir	Atazanavir, ritonavir ile birlikte uygulanıyorsa, ritonavir ile günde bir kez 300 mg atazanavir verilmesi önerilir.

		Günde bir kez 100 mg yemekle birlikte. Ritonavir ile ilaç etkileşimleri hakkında bilgi için ritonavir için tam reçete bilgilerine bakın.
<i>Proteaz İnhibitörleri:diğerleri</i>	↑ diğer proteaz inhibitörü	Atazanavir/ritonavir: Araştırılmamış olmasına rağmen, atazanavir/ritonavir ve diğer proteaz inhibitörlerinin birlikte uygulanmasının, diğer proteaz inhibitörüne maruziyeti artırması beklenir. Böyle bir birlikte yönetim olmaz önerilen.
HCV Antiviral Ajanlar		
<i>Proteaz İnhibitörleri: boceprevir</i>	↓ atazanavir ↓ ritonavir	Boceprevir ve atazanavir/ritonavirin birlikte uygulanması, atazanavir ve ritonavire kararlı durum maruziyetlerinin azalmasına neden olmuştur. birlikte yönetimi atazanavir/ritonavir ve boceprevir önerilmez.
<i>Proteaz İnhibitörleri:telaprevir</i>	↓ telaprevir ↑ atazanavir	Telaprevir ve atazanavir/ritonavirin birlikte uygulanması, kararlı durumda telaprevire maruz kalmanın azalmasına neden olurken, kararlı durum atazanavir maruziyetinin artmasına neden olmuştur.
Diğer Temsilciler		
<i>Antasitler ve tamponlu ilaçlar</i>	↓ atazanavir	Tamponlu ilaçlar da dahil olmak üzere antasitler atazanavir ile birlikte uygulanırsa, atazanavirin plazma konsantrasyonlarının azalması beklenir. Atazanavir bu ilaçlardan 2 saat önce veya 1 saat sonra uygulanmalıdır.
<i>Antiaritmikler:amiodaron, bepridil, lidokain (sistemik), kinidin</i>	↑ amiodaron, bepridil, lidokain (sistemik), kinidin	Atazanavir ile birlikte uygulama, ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden advers olaylar üretme potansiyeline sahiptir ve çalışılmamıştır. Atazanavir ile birlikte kullanılıyorsa, bu ilaçların terapötik konsantrasyonunun izlenmesi gerekir ve bu ilaçların terapötik konsantrasyonunun izlenmesi önerilir.
<i>Antikoagülanlar:varfarin</i>	↑ varfarin	Atazanavir ile birlikte uygulama ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden kanamaya yol açma potansiyeline sahiptir ve çalışılmamıştır. INR'nin (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) izlenmesi önerilir.
<i>Antidepresanlar:trisiklik</i>	↑ trisiklik	Atazanavir ile birlikte uygulama aşağıdaki özelliklere sahiptir:

antidepresanlar	antidepresanlar	ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden advers olaylara yol açma potansiyeli vardır ve çalışılmamıştır. Atazanavir ile birlikte kullanılıyorsa, bu ilaçların konsantrasyonunun izlenmesi önerilir.
trazodon	↑ trazodon	Trazodon ve atazanavirin ritonavir ile birlikte veya ritonavir olmadan birlikte kullanımı, trazodon plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Trazodon ve ritonavirin birlikte uygulanmasını takiben bulantı, baş dönmesi, hipotansiyon ve senkop gibi advers olaylar gözlenmiştir. Trazodon, atazanavir gibi bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte kullanılıyorsa, kombinasyon dikkatle kullanılmalı ve daha düşük dozda trazodon düşünülmelidir.
<i>Antiepileptikler:</i> karbamazepin	↓atazanavir ↑karbamazepin	Ritonavir, karbamazepinin plazma düzeylerini artırabilir. Atazanavir/ritonavir ile tedaviye başlayan hastalar stabil bir karbamazepin dozuna titre edilmişse, karbamazepin dozunun azaltılması gerekli olabilir.
fenitoin, fenobarbital	↓atazanavir ↓fenitoin ↓fenobarbital	ritonavir plazma fenitoin ve fenobarbital düzeylerini azaltabilir. Atazanavir, ritonavir ile birlikte uygulandığında fenitoin veya fenobarbital için, fenitoin veya fenobarbital dozunun ayarlanması gerekebilir.
lamotrijin	↓lamotrijin	Lamotrijin ve atazanavirin ritonavir ile birlikte uygulanması lamotrijin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Atazanavir ve ritonavir ile birlikte uygulandığında lamotrijin dozunun ayarlanması gerekebilir.
<i>Antifungaller:</i> ketokonazol, ittrakonazol	atazanavir/ritonavir: ↑ ketokonazol ↑ ittrakonazol	Ketokonazolün birlikte uygulanması, yalnızca ritonavir olmaksızın atazanavir ile çalışılmıştır (atazanavir EAA ve Cmaks değerinde ihmal edilebilir artış),maksimum). Ritonavirin ketokonazol üzerindeki etkisi nedeniyle, yüksek dozlarda ketokonazol ve ittrakonazol (>200 mg/gün) atazanavir/ritonavir ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.
<i>Antifungaller:</i> vorikonazol	Atazanavir/ ritonavir	Vorikonazol uygulanmamalıdır.

	<p>fonksiyonel CYP2C19'u olan deneklerde</p> <p>alel:</p> <p>↓vorikonazol ↓atazanavir</p> <p>Atazanavir/ ritonavir fonksiyonel CYP2C19'u olmayan deneklerde</p> <p>alel:</p> <p>↑vorikonazol ↓atazanavir</p>	<p>Hasta için yarar/risk değerlendirmesi vorikonazol kullanımını haklı çıkarmadıkça, atazanavir/ritonavir alan hastalar. Hastalar, vorikonazol ile atazanavir/ritonavirin birlikte uygulanması sırasında vorikonazol ile ilişkili advers olaylar ve vorikonazol ya da atazanavir etkinliğinin kaybı açısından dikkatle izlenmelidir.</p>
Antigut:kolşisin	↑ kolşisin	<p>Atazanavir, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kolşisin ile birlikte uygulanmamalıdır.</p> <p>Atazanavir ile birlikte uygulandığında önerilen kolşisin dozu:</p> <p>Gut alevlenmelerinin tedavisi: 1 doz için 0.6 mg (1 tablet), ardından 1 saat sonra 0.3 mg (yarım tablet). 3 günden önce tekrarlanmamalıdır.</p> <p>Gut alevlenmelerinin profilaksisi: Orijinal rejim 0.6 mg ise <i>iki defa</i> günde, rejim 0.3 mg'a ayarlanmalıdır. <i>günde bir kez.</i></p> <p>Orijinal rejim 0.6 mg ise <i>bir Zamanlar</i> günde, rejim 0.3 mg'a ayarlanmalıdır. <i>gün aşırı.</i></p> <p>Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tedavisi: Maksimum günlük doz 0.6 mg (günde iki kez 0.3 mg olarak verilebilir).</p>
Antimikobakteriyeller:rifabutin	↑ rifabutin	Rifabutin dozunun %75'e kadar azaltılması (örn. gün aşırı 150 mg veya haftada 3 kez) önerilir. Artırılmış nötropeni dahil rifabutin ile ilişkili advers reaksiyonların izlenmesi garantili.
bedakuilin	↑ bedakilin	Bedakuilin, ritonavir ile birlikte sadece birlikte uygulamanın yararı varsa kullanılmalıdır.

		riske ağır basar.
<i>Antipsikotikler:ketiapin ve lurasidon</i>	↑ ketiapin ↑ lurasidon	<i>Ketiapin alan hastalarda ritonavir ile atazanavirin başlatılması:</i> Ketiapin maruziyetlerinde artışları önlemek için alternatif antiretroviral tedaviyi düşünün. Birlikte uygulama gerekiyorsa, ketiapin dozunu mevcut dozun 1/6'sına kadar azaltın ve ketiapin ile ilişkili advers reaksiyonları izleyin. Bakın advers reaksiyon izleme önerileri için ketiapin reçete bilgileri. <i>Atazanavir ile ritonavir alan hastalarda ketiapin başlanması:</i> Ketiapin başlangıç dozu ve titrasyonu için ketiapin reçeteleme bilgilerine bakın. Lurasidon kullanımı kontrendikedir.
<i>Benzodiazepinler:parenteral olarak uygulanan midazolam</i>	↑ midazolam	Atazanavir ile parenteral midazolamın eşzamanlı kullanımı midazolamın plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Birlikte uygulama, solunum depresyonu ve/veya uzun süreli sedasyon durumunda yakın klinik izleme ve uygun tıbbi yönetimi sağlayan bir ortamda yapılmalıdır. Özellikle tek dozdan fazla midazolam uygulanıyorsa, midazolam dozunun azaltılması düşünülmelidir. Atazanavir ile oral midazolamın birlikte uygulanması KONTRENDİKTEDİR.
<i>Kalsiyum kanal blokerleri: diltiazem</i>	↑ diltiazem ve desasetil-diltiazem	Dikkat garantilidir. Diltiazem dozunun %50 azaltılması düşünülmelidir. EKG izleme önerilir. Atazanavir/ritonavirin diltiazem ile birlikte uygulanması çalışılmamıştır.
felodipin, nifedipin, nikardipin ve verapamil	↑ kalsiyum kanalı engelleyici	Dikkat garantilidir. Kalsiyum kanal blokerinin doz titrasyonu düşünülmelidir. EKG izleme önerilen.
<i>Endotelin reseptör antagonistleri: bosentan</i>	↓ atazanavir ↑ bosentan	<i>Atazanavir/ritonavir alan hastalarda bosentanın birlikte uygulanması:</i> almakta olan hastalar için

		<p>atazanavir/ritonavir en az 10 gün süreyle, bosentana bireysel tolere edilebilirliğe bağlı olarak günde bir kez veya gün aşırı 62.5 mg ile başlayın.</p> <p>Bosentan kullanan hastalarda atazanavir/ritonavirin birlikte uygulanması: Atazanavir/ritonavir başlamadan en az 36 saat önce bosentanı bırakın. Atazanavir/ritonavir başladıktan en az 10 gün sonra, bosentana bireysel tolere edilebilirliğe bağlı olarak günde bir kez veya gün aşırı 62.5 mg ile devam edin.</p>
<i>HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:</i> atorvastatin, rosuvastatin	<p>↑ atorvastatin ↑ rosuvastatin</p>	<p>Atorvastatin dozunu dikkatlice titre edin ve gereken en düşük dozu kullanın. Rosuvastatin dozu günde 10 mg'ı geçmemelidir. Dahil olmak üzere miyopati riski</p> <p>Atazanavir dahil HIV proteaz inhibitörleri bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında rabdomiyoliz artabilir.</p>
<i>H₂-Reseptör antagonistleri</i>	<p>↓ atazanavir</p>	<p>Tedavi görmemiş hastalarda: atazanavir 300 mg ritonavir ile günde bir kez 100 mg yemekle birlikte H dozu ile aynı anda ve/veya en az 10 saat sonra uygulanır.2- reseptör antagonisti. bir H₂-Daha önce tedavi görmemiş hastalarda günde bir kez 20 mg famotidin ile karşılaştırılabilir bir reseptör antagonist dozu, günde iki kez 40 mg famotidin ile karşılaştırılabilir bir doza kadar, 300 mg atazanavir ile 100 mg ritonavir ile kullanılabilir.</p> <p>Tedavi deneyimli hastalarda: Ne zaman bir H₂Atazanavir ile ritonavir alan bir hastaya reseptör antagonisti verilir, H₂-reseptör antagonist dozu, günde iki kez 20 mg famotidin ile karşılaştırılabilir bir dozu aşmamalı ve atazanavir ve ritonavir dozları, H dozuyla aynı anda ve/veya en az 10 saat sonra uygulanmalıdır.2- reseptör antagonisti.</p> <ul style="list-style-type: none"> Atazanavir 300 mg ve günde bir kez 100 mg ritonavir (tümü

		<p>yiyecek) H ile alınır.2-reseptör antagonisti. Atazanavir'i ritonavir ve H ile birlikte alan hamile kadınlar için2-reseptör antagonisti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir ve ritonavir tabletleri hem tenofovir hem de H ile birlikte alınmamalıdır.2-reseptör antagonisti çünkü daha yüksek dozlarda atazanavir gereklidir. • Atazanavir 400 mg ve ritonavir günde bir kez 100 mg (tümü yemekle birlikte tek doz olarak), hem tenofovir hem de H ile birlikte alındığında2-reseptör antagonisti. Atazanavir'i ritonavir ve hem tenofovir hem de H ile birlikte alan hamile kadınlar için2-reseptör antagonisti, bkz.<i>Belirli Popülasyonlarda Kullanım (8.1).</i>
<p><i>Hormonal kontraseptifler:</i> etinil estradiol ve norgestimate veya noretindron</p>	<p>↓ etinil estradiol ↑ norgestimate</p> <p>↑ etinil estradiol</p>	<p>Atazanavir/ritonavir'in oral yolla birlikte uygulanması durumunda dikkatli kullanın. doğum kontrol hapı sayılır. Atazanavir ve ritonavir ile birlikte bir oral kontraseptif uygulanıyorsa, oral kontraseptifin en az 35 mcg etinil estradiol içermesi önerilir.</p> <p>Potansiyel güvenlik riskleri, progesteron maruziyetinde önemli artışları içerir. Progestasyonel ajanın konsantrasyonundaki artışların uzun vadeli etkileri bilinmemektedir ve insülin direnci, dislipidemi ve akne riskini artırabilir.</p> <p>Atazanavir/ritonavirin diğer hormonal kontraseptiflerle (örn. kontraseptif bant, kontraseptif vajinal halka veya enjekte edilebilir kontraseptifler) veya noretindron veya norgestimate dışında progesteron veya 25 mcg'den az etinil estradiol içeren oral kontraseptiflerle birlikte uygulanması incelenmemiştir; bu nedenle, alternatif doğum kontrol yöntemleri önerilen.</p>
<p><i>immünosupresanlar:</i> siklosporin, sirolimus, takrolimus</p>	<p>↑ immünosupresanlar</p>	<p>Atazanavir ile birlikte uygulandığında immünosupresan ajanlar için terapötik konsantrasyon izlemesi önerilir.</p>
<p><i>Solunan beta agonisti:</i>salmeterol</p>	<p>↑ salmeterol</p>	<p>Salmeterolün atazanavir ile birlikte uygulanması önerilmez.</p>

		Salmeterol ve atazanavirin birlikte kullanımı, QT dahil olmak üzere salmeterol ile ilişkili kardiyovasküler advers olay riskinde artışa neden olabilir. uzama, çarpıntı ve sinüs taşikardisi.
<i>Solunan/burun steroidi:</i> flutikazon	atazanavir/ritonavir ↑ flutikazon	Flutikazon propiyonat ve atazanavir/ritonavirin birlikte kullanımı flutikazon propiyonatın plazma konsantrasyonlarını artırabilir ve bu da serum kortizol konsantrasyonlarının önemli ölçüde azalmasına neden olabilir. Cushing sendromu ve adrenal dahil olmak üzere sistemik kortikosteroid etkileri Ritonavir ve inhale veya intranazal olarak uygulanan flutikazon propiyonat alan hastalarda klinik kullanım sırasında supresyon bildirilmiştir. Flutikazon propiyonatın birlikte uygulanması ve atazanavir/ritonavir, hastaya sağlayacağı potansiyel yarar sistemik hastalık riskinden daha fazla olmadıkça önerilmez. kortikosteroid yan etkileri [bkz. <i>Uyarılar ve Önlemler (5.2)</i>].
<i>Makrolid antibiyotikler:</i> klaritromisin	↑ klaritromisin ↓ 14-OH klaritromisin ↑ atazanavir	Atazanavir/ritonavirin klaritromisin ile birlikte uygulanması çalışılmamıştır.
<i>Opioidler:</i> buprenorfin	↑ buprenorfin ↑ norbuprenorfin	Buprenorfin ve atazanavirin ritonavir ile birlikte veya ritonavir olmadan birlikte uygulanması, buprenorfin ve norbuprenorfinin plazma konsantrasyonunu artırır. Atazanavir ve ritonavirin buprenorfin ile birlikte uygulanması, sedasyon ve bilişsel etkiler için klinik izlemeyi garanti eder. Buprenorfin dozunun azaltılması düşünülebilir. Buprenorfin ve atazanavirin ritonavir ile birlikte uygulanmasının, atazanavir plazma konsantrasyonlarını düşürmesi beklenmemektedir. Ritonavir olmadan buprenorfin ve atazanavirin birlikte uygulanması, atazanavir plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. ritonavir içermeyen atazanavir, buprenorfin ile birlikte uygulanmamalıdır.
<i>PDE5 inhibitörleri:</i> sildenafil,	↑ sildenafil	Atazanavir ile birlikte uygulama

tadalafil, vardenafil	↑ tadalafil ↑ vardenafil	<p>incelenmiştir ancak hipotansiyon, senkop, görme bozuklukları ve priapizm dahil olmak üzere PDE5 inhibitörü ile ilişkili advers olaylarda artışa neden olabilir.</p> <p>Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) için PDE5 inhibitörlerinin kullanımı:</p> <p>Pulmoner hipertansiyon (PAH) tedavisi için sildenafil kullanımı atazanavir ile kontrendikedir (bkz. <i>Kontrendikasyonlar (4)</i>].</p> <p>Atazanavir ile tadalafil kullanımı için aşağıdaki doz ayarlamaları önerilir:</p> <p>Atazanavir (ritonavir ile birlikte veya tek başına) alan hastalarda tadalafilin birlikte uygulanması:</p> <ul style="list-style-type: none">• En az bir hafta süreyle atazanavir (ritonavir ile birlikte veya tek başına) alan hastalar için tadalafile günde bir kez 20 mg ile başlayın. Günde bir kez 40 mg'a artırın bireysel tolere edilebilirlik. <p>Atazanavir'in birlikte uygulanması (ile veya ritonavir olmadan) tadalafil kullanan hastalarda:</p> <ul style="list-style-type: none">• Atazanavir'e başlarken tadalafil kullanmaktan kaçının (ile veya ritonavir olmadan). Atazanavir'e başlamadan en az 24 saat önce tadalafil'i durdurun (ile veya tek başına). ritonavir). Atazanavir (ritonavir ile birlikte veya olmadan) başladıktan en az bir hafta sonra, tadalafile günde bir kez 20 mg ile devam edin. Bireysel tolere edilebilirliğe bağlı olarak günde bir kez 40 mg'a yükseltin. <p>Eretil disfonksiyon için PDE5 inhibitörlerinin kullanımı:</p> <p>İstenmeyen olaylar için daha fazla izleme ile sildenafil'i 48 saatte bir 25 mg'lık azaltılmış dozlarda dikkatli kullanın.</p> <p>Tadalafil'i advers olaylar için daha fazla izleme ile 72 saatte bir 10 mg'lık azaltılmış dozlarda dikkatli kullanın.</p> <p>atazanavir/ritonavir:Vardenafil'i her 72 saatte bir 2.5 mg'dan fazla olmayan azaltılmış dozlarda ve artan dozlarda dikkatli kullanın.</p>
-----------------------	-----------------------------	--

		olumsuz olaylar için izleme. atazanavir: Vardenafil'i advers olaylar için daha fazla izleme ile her 24 saatte bir 2.5 mg'dan fazla olmayan azaltılmış dozlarda dikkatli kullanın.
Protonlar İnhibitörleri pompalar: omeprazol	↓ atazanavir	Atazanavirin plazma konsantrasyonları, günde bir kez 400 mg atazanavir veya 300 mg/ritonavir 100 mg ile günde bir kez 40 mg omeprazol ile birlikte uygulandığında önemli ölçüde azalmıştır, bu da terapötik etkinin kaybolmasına ve direnç gelişmesine neden olabilir. Tedavi görmemiş hastalarda: Proton pompası inhibitörü dozu, 20 mg omeprazol ile karşılaştırılabilir bir dozu geçmemeli ve ritonavir 100 mg dozu ile 300 mg atazanavirden yaklaşık 12 saat önce alınmalıdır. Tedavi deneyimli hastalarda: Atazanavir alan tedavi deneyimli hastalarda proton pompası inhibitörleri kullanılmamalıdır.

^aEtkileşimlerin büyüklüğü için bkz. *Klinik Farmakoloji, Tablo 11 ve 12 (12.3)*.

^bGörmek *Kontrendikasyonlar (4), Tablo 1* oral yoldan uygulanan midazolam için.

^cAtazanavir 300 mg ve günde bir kez 100 mg ritonavir ile kombinasyon halinde.

7.4 Atazanavir ile Etkileşimi Gözlenmeyen İlaçlar

Atazanavir metadon, flukonazol, asetaminofen, atenolol veya nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri lamivudin veya zidovudin ile birlikte uygulandığında klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri gözlenmemiştir. [*bakınız Klinik Farmakoloji, (12.3)*].

8 BELİRLİ POPÜLASYONLARDA KULLANIM

8.1 Hamilelik

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg:

Atazanavir:

Risk Özeti

Atazanavir, hamilelik sırasında sınırlı sayıda kadında değerlendirilmiştir. Mevcut insan ve hayvan verileri, atazanavirin, arka plan oranıyla karşılaştırıldığında genel olarak büyük doğum kusurları riskini artırmadığını göstermektedir. [*bkz. Veri*]. ABD genel popülasyonunda, klinik olarak tanınan gebeliklerde majör doğum kusurları ve düşüklerin tahmini arka plan riski sırasıyla %2-4 ve %15-20'dir. Atazanavire maruz kalınan sıçanlarda ve tavşanlarda tedaviye bağlı malformasyonlar gözlenmemiştir.

insan klinik dozundakilerin 0.7-1.2 katıydı (100 mg/gün ritonavir ile desteklenen 300 mg/gün atazanavir). Sıçanlara hamilelik sırasında ve emzirme boyunca atazanavir uygulandığında, geri dönüşümlü neonatal büyüme geriliği gözlenmiştir.[bkz. Veri].

Klinik Hususlar

Gebelikte ve Doğum Sonrası Dönemde Doz Ayarlamaları

- Atazanavir, hamile kadınlarda ritonavir ile birlikte uygulanmalıdır.
- Hamile hastalar için, aşağıdakilerle birlikte atazanavir için doz ayarlaması gerekli değildir: istisnalar:
 - Atazanavir bir H2-reseptör antagonisti ile birlikte uygulandığında, ikinci veya üçüncü trimesterde tedavi deneyimi olan hamile kadınlar için **veya** tenofovir DF, 400 mg atazanavir ile günde bir kez 100 mg ritonavir önerilir. Var hem bir H2-reseptör antagonisti ile kullanım için bir atazanavir dozu önermek için yetersiz veri ve tedavi deneyimli hamile kadınlarda tenofovir DF.
 - Doğum sonrası hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. Bununla birlikte, doğumdan sonraki ilk 2 ayda atazanavir maruziyetleri daha yüksek olabileceğinden hastalar advers olaylar açısından yakından izlenmelidir.[bkz. Dozaj ve Uygulama (2.2) ve Klinik Farmakoloji (12.3)].

Annede Olumsuz Tepkiler

Atazanavir'i nükleozid analogları ile kombinasyon halinde kullanan hamile kadınlarda, bazen ölümcül olabilen laktik asidoz sendromu vakaları ve artan laktik asidoz sendromu riski ile ilişkili semptomatik hiperlaktatemi meydana gelmiştir.

Atazanavir alan hastalarda hiperbilirubinemi sıklıkla görülür.[bkz. Uyarılar ve Önlemler (5.6)] hamile kadınlar dahil [bkz. Veri].

Hamile kadınlara laktik asidoz sendromu ve hiperbilirubinemi potansiyel riskleri konusunda tavsiyelerde bulunun.

Fetal/Neonatal Advers Reaksiyonlar

Atazanavir'e maruz kalan yenidoğanlar dahil tüm bebekler *rahimde* yaşamın ilk birkaç gününde şiddetli hiperbilirubinemi gelişimi açısından izlenmelidir.[bkz. Veri].

Veri

İnsan Verileri

AI424-182 klinik çalışmasında, ikinci veya üçüncü trimesterde HIV ile enfekte 41 hamile kadına zidovudin/ lamivudin ile kombinasyon halinde atazanavir/ritonavir (300/100 mg veya 400/100 mg) uygulanmıştır. Çalışmayı tamamlayan 39 kadın arasında, 38 kadın doğum sırasında 50 kopya/mL'den daha az bir HIV RNA elde etti. Atazanavir/ritonavir 300/100 mg alan 20 kadından altısı (%30) ve 400/100 mg atazanavir/ ritonavir alan 21 kadından 13'ü (%62) hiperbilirubinemi yaşadı (toplam bilirubin daha yüksek

ULN'nin 2,6 katına eşit veya daha fazla). AI424-182 klinik denemesinde hiçbir laktik asidoz vakası gözlemlenmemiştir.

Fetal göbek kordon kanındaki Atazanavir ilaç konsantrasyonları, maternal konsantrasyonların yaklaşık %12 ila %19'u kadardı. 40 HIV bulaşmış hamile kadından doğan 40 bebek arasında, doğum sırasında ve/veya doğumdan sonraki ilk 6 ayda HIV-1 DNA için negatif olan test sonuçları vardı. 40 bebeğin tümü zidovudin içeren antiretroviral profilaktik tedavi aldı. Bu çalışmada yenidoğanlarda şiddetli hiperbilirubinemi (20 mg/dL'den yüksek toplam bilirubin seviyeleri) veya akut veya kronik bilirubin ensefalopatisi kanıtı gözlenmedi. Bununla birlikte, 10/36 (%28) bebekte (6 gebelik haftasından büyük veya buna eşit ve 4'ü 38 haftadan küçük), yaşamın ilk gününde bilirubin seviyeleri 4 mg/dL veya daha yüksekti.

Etnik çeşitliliğin olmaması bir çalışma sınırlamasıydı. Çalışma popülasyonunda, 33/40 (%83) bebek, Kafkasyalılara ve Asyalılara göre neonatal hiperbilirubinemi insidansı daha düşük olan Siyah/Afrikalı Amerikalıydı. Ek olarak, Rh uyuşmazlığı olan kadınlar ile daha önce hemolitik hastalık geliştiren ve/veya yenidoğan patolojik sarılığı olan (fototerapi gerektiren) bir bebeği olan kadınlar çalışma dışı bırakıldı.

Ek olarak, yaşamın ilk gününde glikoz numunesi alınan 38 bebekten 3'ü, anne glikoz intoleransı, zor doğum veya sepsise atfedilemeyecek, 40 mg/dL'den düşük değerlere sahip serum glikoz numunelerini yeterince toplamıştı.

Atazanavir içeren rejimlere maruziyeti takiben yaklaşık 1600 canlı doğumun (ilk trimesterde maruz kalan bebeklerde 1037 canlı doğum ve ikinci/üçüncü trimesterlerde maruz kalan 569 canlı doğum dahil) APR'sinden elde edilen ileriye dönük raporlara dayanarak, atazanavir ile genel doğum arasında hiçbir fark yoktu. kusurların arka plandaki doğum kusur oranıyla karşılaştırılması. ABD genel popülasyonunda, klinik olarak tanınan gebeliklerde majör doğum kusurlarının tahmini arka plan riski %2-4'tür.

Hayvan Verileri

Hayvan üreme çalışmalarında, insan klinik dozunda (300 mg/gün) gözlemlenenin sistemik ilaca maruz kalma seviyelerinde (EAA) 0,7 (tavşanlarda) ila 1,2 (sıçanlarda) olan hayvanlardan doğan yavrularda ölüm veya teratojenite kanıtı bulunmamıştır. atazanavir, 100 mg/gün ritonavir ile desteklendi). Sıçanlarda yapılan doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmalarında, atazanavir, süttten kesmeden sonra tersine dönen laktasyon sırasında neonatal büyüme geriliğine neden olmuştur. Bu dozda annenin ilaç maruziyeti, önerilen klinik maruziyette insan maruziyetinin 1.3 katıydı. Bu maruziyet seviyesinde minimal maternal toksisite meydana geldi.

Ritonavir:

Risk Özeti

Antiretroviral Gebelik Kaydı'ndan (APR) elde edilen olası gebelik verileri, doğum kusurları veya düşük yapma riskini yeterince değerlendirmek için yeterli değildir. APR'den elde edilen mevcut veriler, Metropolitan Atlanta Konjenital Kusurlar Programının (MACDP) ABD referans popülasyonundaki %2.7'lik majör doğum kusurları için arka plan oranı ile karşılaştırıldığında ritonavir için genel doğum kusurları oranında hiçbir fark göstermemektedir. [bkz. Veri].

Hayvan üreme çalışmalarında, hamile sıçanlara ve tavşanlara ritonavirin oral yoldan uygulanmasıyla olumsuz gelişimsel sonuçlara dair hiçbir kanıt gözlenmemiştir. Sıçan ve tavşanda organogenez sırasında, sistemik maruziyet (EAA), önerilen günlük dozda insan maruziyetinden yaklaşık 1/3 daha düşüktü. Sıçanlarda yapılan doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim çalışmasında, ritonavire maternal sistemik maruziyet, vücut yüzey alanı dönüşüm faktörüne dayalı olarak önerilen günlük dozda insanlarda maruziyetin yaklaşık 1/2'si kadardı. [bkz. Veri].

Belirtilen popülasyon için majör doğum kusurları ve düşük riskinin arka plan riski bilinmemektedir. Tüm gebeliklerin arka planında doğum kusuru, kayıp veya diğer olumsuz sonuçlar riski vardır. ABD genel popülasyonunda, klinik olarak tanınan gebeliklerde majör doğum kusurları ve düşüklerin tahmini arka plan riski sırasıyla %2-4 ve %15-20'dir.

Veri

İnsan Verileri

Ritonavir içeren rejimlere maruziyeti takiben yaklaşık 6100 canlı doğumun (ilk trimesterde maruz kalan 2800'den fazla canlı doğum ve ikinci ve üçüncü trimesterde maruz kalan 3200'den fazla canlı doğum dahil) APR'ye ilişkin ileriye dönük raporlara dayanarak, MACDP'nin ABD referans popülasyonundaki %2.7'lik arka plan doğum kusur oranı ile karşılaştırıldığında ritonavir için genel doğum kusurları oranı. Canlı doğumlarda doğum kusurlarının prevalansı, ritonavir içeren rejimlere birinci trimester maruziyetini takiben %2,3 (%95 GA: %1,7-%2,9) ve ikinci ve üçüncü trimesterden sonra %2,9 (%95 GA: %2,3-3,5) olmuştur. Ritonavir içeren rejimlere trimester maruziyeti.

Ritonavirin plasental transferi ve fetal ritonavir konsantrasyonları genellikle düşük olmakla birlikte, kordon kanı örneklerinde ve yeni doğan saçlarında saptanabilir seviyeler gözlenmiştir.

Hayvan Verileri

Ritonavir, hamile sıçanlara (0, 15, 35 ve 75 mg/kg/gün dozunda) ve tavşanlara (0, 25, 50 ve 110 mg/kg/gün dozunda) organogenez sırasında (6 ila 17. ve sırasıyla 6'dan 19'a kadar). Sıçanlarda ve tavşanlarda, önerilen günlük dozda insan maruziyetinin yaklaşık 1/3'üne eşdeğer sistemik maruziyet (EAA) oluşturan dozlarda ritonavire bağlı teratojenisite kanıtı gözlenmemiştir. Sıçanlarda gözlemlenen gelişimsel toksisite (erken rezorpsiyonlar, azalmış fetal vücut ağırlığı ve kemikleşme gecikmeleri ve gelişimsel değişiklikler), önerilen günlük dozda insan maruziyetinin yaklaşık 1/3'üne eşdeğer bir maruziyette maternal toksik bir dozda meydana geldi. Tavsiye edilen günlük dozda insan maruziyetinden yaklaşık 1/5 daha düşük bir maruziyette sıçanlarda (maternal toksik dozda) kriptomizim insidansında hafif bir artış kaydedildi. Vücut yüzey alanı dönüşüm faktörüne dayalı olarak önerilen günlük dozdan yaklaşık 1.8 kat daha yüksek maternal toksik dozlarda tavşanlarda gelişimsel toksisite (resorpsiyonlar, yavru boyutunda azalma ve fetal ağırlıklarda azalma) gözlenmiştir. Sıçanlarda yapılan doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmasında, ritonavir, gebeliğin 6. gününden doğum sonrası 20. güne kadar 0, 15, 35 ve 60 mg/kg/gün dozlarında uygulanmıştır. vücut yüzey alanı dönüşüm faktörüne dayalı olarak önerilen günlük dozun 1/2'sine eşdeğer ritonavir dozu ile toksisite kaydedilmiştir. Vücut yüzey alanı dönüşüm faktörüne dayalı olarak önerilen günlük dozdan yaklaşık 1.8 kat daha yüksek maternal toksik dozlarda tavşanlarda gelişimsel toksisite (resorpsiyonlar, yavru boyutunda azalma ve fetal ağırlıklarda azalma) gözlenmiştir. Sıçanlarda yapılan doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmasında ritonavir, gebeliğin 6. gününden doğum sonrası 20. güne kadar 0, 15, 35 ve 60 mg/kg/gün dozlarında uygulanmıştır. vücut yüzey alanı dönüşüm faktörüne dayalı olarak önerilen günlük dozun 1/2'sine eşdeğer ritonavir dozu ile toksisite kaydedilmiştir. Vücut yüzey alanı dönüşüm faktörüne dayalı olarak önerilen günlük dozdan yaklaşık 1.8 kat daha yüksek maternal toksik dozlarda tavşanlarda gelişimsel toksisite (resorpsiyonlar, yavru boyutunda azalma ve fetal ağırlıklarda azalma) gözlenmiştir. Sıçanlarda yapılan doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmasında, ritonavir, gebeliğin 6. gününden doğum sonrası 20. güne kadar 0, 15, 35 ve 60 mg/kg/gün dozlarında uygulanmıştır. vücut yüzey alanı dönüşüm faktörüne dayalı olarak önerilen günlük dozun 1/2'sine eşdeğer ritonavir dozu ile toksisite kaydedilmiştir.

8.2 emzirme

Atazanavir ve ritonavir:

Risk Özeti

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, HIV-1 bulaşmış annelerin, doğum sonrası HIV-1 bulaşma riskinden kaçınmak için bebeklerini emzirmemelerini önermektedir. Atazanavir insan sütünde tespit edilmiştir ve ritonavirin insan sütünde mevcut olduğuna dair yayınlanmış sınırlı veri raporları bulunmaktadır. Atazanavir ve ritonavirin süt üretimi üzerindeki etkilerine ilişkin veri bulunmamaktadır. Atazanavir, emziren siçanların sütünde mevcuttu ve süttten kesildikten sonra tersine dönen neonatal büyüme geriliği ile ilişkilendirildi.

Anne sütü ile beslenen bebeklerde hem HIV-1 bulaşma potansiyeli hem de ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, kadınlara emzirmemelerini tavsiye edin.

8.3 Üreme Potansiyeli Olan Dişiler ve Erkekler

Ritonavir:

doğum kontrolü

Ritonavir kullanımı, kombine hormonal kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir. Kombine hormonal kontraseptif kullanan hastalara etkili bir alternatif kontraseptif yöntemi veya ek bir bariyer kontrasepsiyon yöntemi kullanmalarını tavsiye edin.[bkz. *İlaç Etkileşimleri (7.3)*].

8.4 Pediatrik Kullanım

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler 300 mg/100 mg sadece en az 6 yaşında ve 35 kg ağırlığındaki pediatrik hastalara uygulanmalıdır.

Ritonavir: Yaşları 1 aydan 21 yıla kadar olan HIV bulaşmış hastalarda, klinik deneyler ve klinik deneyimler sırasında görülen antiviral aktivite ve advers olay profili, yetişkin hastalardakine benzerdi.

8.5 Geriatrik Kullanım

Atazanavir ve ritonavir ile ilgili klinik çalışmalar, genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için 65 yaş ve üzeri yeterli sayıda hastayı içermemiştir. C için ortalama tek doz farmakokinetik değerlerinin karşılaştırmasına dayalıdır. maksimum ve EAA, yaşa dayalı bir doz ayarlaması önerilmez. Genel olarak, yaşlı hastalarda 300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerin uygulanması ve izlenmesi sırasında, karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyonlarında azalma ve eşlik eden hastalık veya diğer ilaç tedavisi sıklığını yansıtan uygun dikkat gösterilmelidir.

8.6 Yaş/Cinsiyet

Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerinin bir bileşeni olan atazanavirin farmakokinetiğine ilişkin bir çalışma, genç (n=29; 18 ila 40 yaş arası) ve yaşlı (n=30; 65 yaş ve üzeri) sağlıklı deneklerde gerçekleştirilmiştir. Yaşa veya cinsiyete bağlı olarak klinik olarak önemli farmakokinetik farklılıklar gözlenmemiştir.

8.7 Bozulmuş Böbrek Fonksiyonu

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg, HIV tedavisi görmüş, hemodiyaliz ile tedavi edilen son dönem böbrek hastalığı olan hastalara uygulanmamalıdır. [Görmek *Dozaj ve Uygulama (2.1)*].

8.8 Bozulmuş Hepatik Fonksiyon

Atazanavir/ritonavir, karaciğer yetmezliği olan hastalarda ritonavir ile birlikte çalışılmadığından, herhangi bir derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir. [Görmek *Dozaj ve Uygulama (2.4) ve Uyarılar ve Önlemler (5.3).*]

10 AŞIRI DOZAJ

Atazanavir

Atazanavir ile akut doz aşımına ilişkin insan deneyimi sınırlıdır. Sağlıklı gönüllüler tarafından semptomatik istenmeyen etkiler olmaksızın 1200 mg'a kadar tek dozlar alınmıştır. HIV ile enfekte bir hastada (önerilen 400 mg dozun 73 katı) tek başına 29.2 g atazanavir doz aşımı asemptomatik bifasiküler blok ve PR aralığı uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Bu olaylar kendiliğinden çözüldü. Yüksek ilaç maruziyetine yol açan yüksek dozlarda, dolaylı (konjuge olmayan) hiperbilirubinemiye (karaciğer fonksiyon testi değişiklikleri olmadan) bağlı sarılık veya PR aralığı uzaması görülebilir.

Atazanavir ile doz aşımı tedavisi, hayati belirtilerin ve EKG'nin izlenmesi ve hastanın klinik durumunun gözlemlenmesi dahil olmak üzere genel destekleyici önlemlerden oluşmalıdır. Eğer endikeyse, emilmemiş atazanavirin eliminasyonu, kusma veya gastrik lavaj ile sağlanmalıdır. Emilmeyen ilacın çıkarılmasına yardımcı olmak için aktif kömür uygulaması da kullanılabilir. Atazanavir ile doz aşımı için spesifik bir panzehir yoktur. Atazanavir, karaciğer tarafından geniş ölçüde metabolize edildiğinden ve proteine yüksek oranda bağlandığından, bu ilacın önemli ölçüde uzaklaştırılmasında diyalizin faydalı olması olası değildir.

ritonavir

Akut Doz aşımı - İnsanlarda Aşırı Doz Deneyimi

Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerinin bir bileşeni olan ritonavir ile akut doz aşımına ilişkin insan deneyimi sınırlıdır. Klinik çalışmalarda bir hasta iki gün boyunca 1500 mg/gün ritonavir almıştır. Hasta, doz azaldıktan sonra düzelen parestezi bildirdi. Ritonavir doz aşımı ile eozinofili ile birlikte bir pazarlama sonrası böbrek yetmezliği vakası bildirilmiştir.

Ritonavirin yaklaşık öldürücü dozunun, sıçanlarda ilgili insan dozunun 20 katından ve farelerde ilgili insan dozunun 10 katından fazla olduğu bulundu.

Doz aşımı yönetimi

Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerinin bir bileşeni olan ritonavir ile doz aşımı tedavisi, yaşamsal belirtilerin ve EKG'nin izlenmesi ve hastanın klinik durumunun izlenmesi gibi genel destekleyici önlemlerden oluşur. Atazanavir ve ritonavir ile doz aşımı için spesifik bir panzehir yoktur. Belirtirirse, emilmeyen ilacın eliminasyonu, kusma veya gastrik lavaj ile sağlanmalıdır; Hava yolunu korumak için olağan önlemler alınmalıdır. Emilmeyen ilacın çıkarılmasına yardımcı olmak için aktif kömür uygulaması da kullanılabilir. Atazanavir ve ritonavir, karaciğer tarafından geniş ölçüde metabolize edildiğinden ve yüksek oranda proteine bağlandığından, ilacın önemli ölçüde uzaklaştırılmasında diyalizin faydalı olması olası değildir. Bu ilaçla aşırı doz yönetimi hakkında güncel bilgiler için Sertifikalı Zehir Kontrol Merkezine danışılmalıdır.

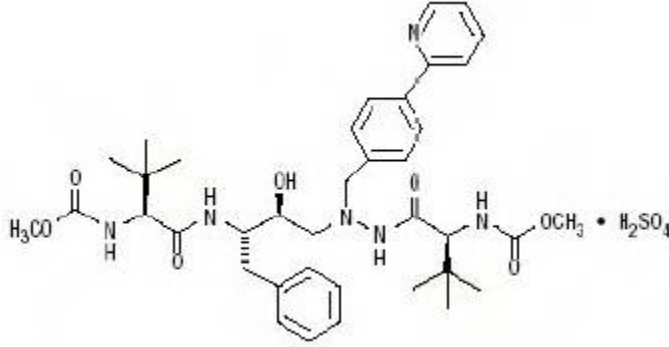
11 AÇIKLAMA

Atazanavir ve ritonavir tabletindeki aktif maddeler, HIV-1 proteaz inhibitörleri olan atazanavir ve ritonavirdir.

Atazanavir

Atazanavir sülfat etkin maddesinin kimyasal adı (3S,8S,9S,12S)-3,12-Bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroksi-4,11-diokso-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazatetradekandioik asit dimetil ester, sülfat (1:1). Moleküler formülü C₃₈H₅₂N₆O₇•H₂BÖYLE₄,

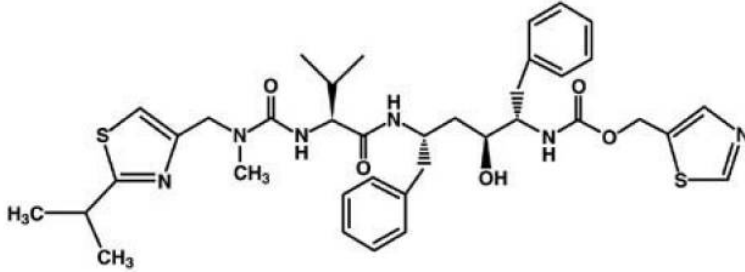
bu, 802.9'luk bir moleküler ağırlığa (sülfürik asit tuzu) karşılık gelir. Serbest baz molekül ağırlığı 704.9'dur. Atazanavir sülfat aşağıdaki yapısal formüle sahiptir:



Atazanavir sülfat, beyaz ila soluk sarı kristal tozudur. Suda az çözünür (4-5 mg/mL, serbest baz eşdeğeri), suda doymuş bir çözeltinin pH'ı $24 \pm 3^\circ\text{C}$ 'de yaklaşık 1,9'dur.

ritonavir

Ritonavir kimyasal olarak 10-Hidroksi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4--tiazolil]-3,6-diokso-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridekan-13-oik asit, 5-tiazolilmetil ester, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]. Moleküler formülü $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$ ve moleküler ağırlığı 720.95'tir. Ritonavir aşağıdaki yapısal formüle sahiptir:



Ritonavir beyazdan açık ten rengi bir tozudur. Ritonavir'in acı bir metalik tadı vardır. Metanol ve etanolde serbestçe çözünür, izopropanolde çözünür ve suda pratik olarak çözünmez.

Atazanavir ve ritonavir tabletleri, 300 mg atazanavir (341.7 mg atazanavir sülfata eşdeğer) ve 100 mg ritonavirden oluşan oral uygulama için mevcuttur. Tablet ayrıca şu aktif olmayan bileşenleri içerir: susuz dibazik kalsiyum fosfat, koloidal silikon dioksit, kopovidon, krospovidon, hipromelloz, laktöz monohidrat, magnezyum stearat, sodyum stearil fumarat, sorbitan monolaurat, talk ve sarı demir oksit. Tabletler, lesitin, makrogol (polietilen glikol), hidrolize polivinil alkol, talk, titanyum dioksit, sarı demir oksitten yapılmış bir film (opadry II 85G520033 sarı) ile kaplanmıştır.

12 KLİNİK FARMAKOLOJİ

12.1 Eylem Mekanizması

Atazanavir ve ritonavir antiviral ilaçlardır [bkz. *Klinik Farmakoloji* (12.4)].

12.2 Farmakodinamik

Elektrokardiyogram üzerindeki

etkiler Atazanavir

Atazanavir alan sağlıklı gönüllülerde elektrokardiyogramda PR aralığının konsantrasyona ve doza bağlı olarak uzaması gözlemlenmiştir. Plasebo kontrollü bir çalışmada (AI424-076), 400 mg atazanavir (n=65) ile oral doz uygulamasını takiben ön doz değerinden PR aralığındaki ortalama (\pm SD) maksimum değişiklik 24 (\pm 15) milisaniye olmuştur. (\pm 11) msn plasebo ile dozlamayı takiben (n=67). Bu çalışmada PR aralığı uzaması asemptomatiktir. Atazanavir ve elektrokardiyogramın PR aralığını uzatan diğer ilaçlar arasında insanlarda farmakodinamik etkileşim potansiyeli hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. [Görmek *Uyarılar ve Önlemler (5.2)*].

Atazanavirin elektrokardiyografik etkileri, 72 sağlıklı denek üzerinde yapılan bir klinik farmakoloji çalışmasında belirlenmiştir. 400 mg ve 800 mg'lık oral dozlar plasebo ile karşılaştırıldı; atazanavirin QTc aralığı üzerinde konsantrasyona bağlı etkisi yoktu (Fridericia düzeltmesi kullanılarak). Antiretroviral rejimler alan HIV ile enfekte 1793 hastada, QTc uzaması atazanavir ve karşılaştırma rejimlerinde karşılaştırılabilir düzeydedi. Klinik çalışmalarda hiçbir atazanavir ile tedavi edilen sağlıklı denek veya HIV ile enfekte hastada QTc aralığı 500 msn'den fazla olmamıştır [Bkz. *Uyarılar ve Önlemler (5.2)*].

Ritonavir:QTcF aralığı, randomize, plasebo ve aktif (günde bir kez 400 mg moksifloksasin) kontrollü çapraz geçişli bir çalışmada 45 sağlıklı yetişkinde, 3. Günde 12 saat boyunca 10 ölçümle değerlendirildi. Başlangıç düzeltmesinden sonra plasebodan QTcF'deki fark, günde iki kez 400 mg ritonavir için 5.5 (7.6) milisaniye (msn) idi. Günde iki kez 400 mg ritonavir, kararlı durumda günde iki kez 600 mg ritonavir dozu ile gözlenenenden yaklaşık 1.5 kat daha yüksek olan 3. gün ritonavir maruziyeti ile sonuçlandı.

Aynı çalışmada 3. günde ritonavir alan deneklerde de PR aralığı uzaması kaydedilmiştir. Başlangıç düzeltmesinden sonra PR aralığında plasebodan maksimum ortalama (%95 güven aralığı) fark, günde iki kez 400 mg ritonavir için 22 (25) milisaniye olmuştur. [bkz. *Uyarılar ve Önlemler (5.2)*].

12.3 Farmakokinetik

Yetişkinlerde Farmakokinetik

Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri:Atazanavir ve ritonavir kombinasyon tabletlerinin (300 mg/100 mg) uygulanmasının ardından Atazanavir maruziyeti, sağlıklı gönüllülere aç ve tok olarak uygulandığında, Reyataz (atazanavir) Kapsülleri ve Norvir (ritonavir) Tabletlerinin uygulanmasından sonraki maruziyet ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Atazanavir

Atazanavirin farmakokinetiği sağlıklı yetişkin gönüllülerde ve HIV ile enfekte hastalarda günde bir kez 300 mg atazanavir ve 100 mg ritonavir uygulamasından sonra değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 9).

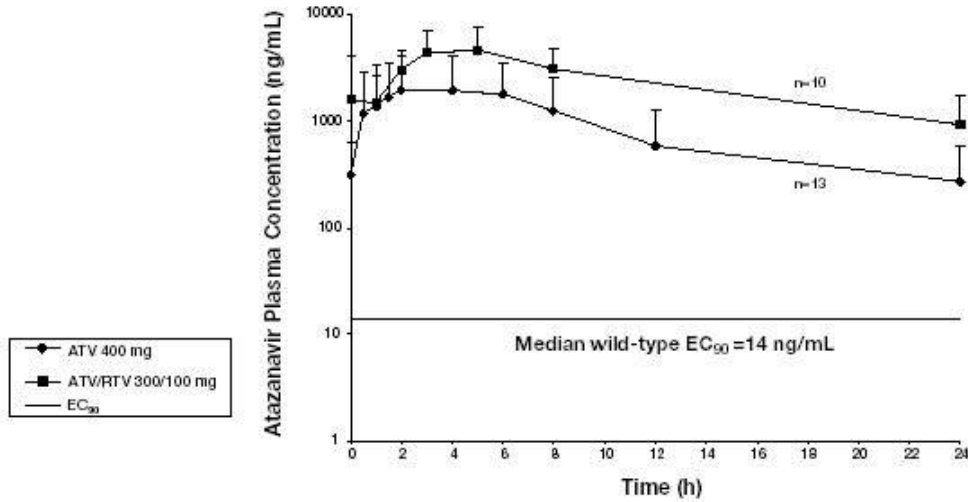
Tablo 9: Atazanavir'in Sağlıklı Kişilerde veya HIV ile Enfekte Hastalarda Kararlı Durum Farmakokinetiği
Federal Devlette

Parametre	günde bir kez atazanavir 300 mg ve ritonavir 100 mg	
	Sağlıklı Denekler (n=28)	HIV ile Enfekte Hastalar (n=10)
Cmaksimum (ng/mL)		
Geometrik ortalama (%CV)	6129 (31)	4422 (58)

Ortalama (SD)	6450 (2031)	5233 (3033)
T _{maksimum} (h)		
Medyan	2.7	3.0
EAA (ng•sa/mL)		
Geometrik ortalama (%CV)	57039 (37)	46073 (66)
Ortalama (SD)	61435 (22911)	53761 (35294)
T-yarım (h)		
Ortalama (SD)	18.1 (6.2) _a	8.6 (2.3)
C _{dk} (ng/mL)		
Geometrik ortalama (CV %)	1227 (53)	636 (97)
Ortalama (SD)	1441 (757)	862 (838)
a _n =26.		

Şekil 1, hafif bir yemekle günde bir kez 400 mg (iki adet 200 mg'lık kapsül olarak) ve atazanavir 300 mg (iki adet 150 mg'lık kapsül olarak) ile günde bir kez 100 mg HIV ile enfekte yetişkin hastalarda hafif bir yemek.

Şekil 1: Atazanavir 400 mg (n=13) Ortalama (SD) Kararlı Durum Plazma Konsantrasyonları ve HIV ile Enfekte Erişkin Hastalar için Ritonavir (n=10) ile 300 mg



absorpsiyon

Atazanavir, bir T ile hızla emilir.maksimumyaklaşık 2,5 saat. Atazanavir, EAA ve C_{maks}'ta dozla orantılı artışlardan daha büyük olan doğrusal olmayan farmakokinetik gösterir.maksimumgünde bir kez 200-800 mg doz aralığındaki değerler. 4. ve 8. Günler arasında yaklaşık 2.3 katlık bir birikimle kararlı duruma ulaşılır.

Gıda Etkisi

Atazanavir: Atazanavir'in gıda ile birlikte uygulanması biyoyararlanımı artırır ve farmakokinetik değişkenliği azaltır.

Dağıtım

Atazanavir, insan serum proteinlerine %86 oranında bağlanır ve protein bağlanması konsantrasyondan bağımsızdır. Atazanavir, hem alfa-1-asit glikoproteine (AAG) hem de albümine benzer ölçüde (sırasıyla %89 ve %86) bağlanır.

Metabolizma

Atazanavir, insanlarda geniş ölçüde metabolize edilir. Atazanavirin insanlarda başlıca biyotransformasyon yolları monooksijenasyon ve dioksijenasyondan oluşuyordu. Atazanavir veya metabolitleri için diğer küçük biyotransformasyon yolları, glukuronidasyon, N-dealkilasyon, hidroliz ve dehidrojenasyon ile oksijenasyondan oluşuyordu. Atazanavirin plazmada iki minör metaboliti karakterize edilmiştir. Hiçbir metabolit gösterilmedi *laboratuvar ortamında* antiviral aktivite. *Laboratuvar ortamında* insan karaciğer mikrozomlarını kullanan çalışmalar, atazanavirin CYP3A tarafından metabolize edildiğini göstermiştir.

Eliminasyon

Tek bir 400 mg dozun ardından ¹⁴C-atazanavir, toplam radyoaktivitenin sırasıyla %79 ve %13'ü dışkı ve idrarda geri kazanılmıştır. Değişmeyen ilaç, dışkı ve idrarda uygulanan dozun sırasıyla yaklaşık %20'sini ve %7'sini oluşturmuştur. Sağlıklı gönüllülerde (n=214) ve HIV ile enfekte yetişkin hastalarda (n=13) atazanavirin ortalama eliminasyon yarı ömrü, hafif bir yemekle günde 400 mg'lık bir dozun ardından kararlı durumda yaklaşık 7 saat olmuştur.

600 mg dozda ilaç alan beş denek üzerinde yapılan bir çalışmada ¹⁴C-ritonavir oral solüsyonu, dozun %11,3 ± 2,8'i idrarla atılırken, dozun %3,5 ± 1,8'i değişmemiş ana ilaç olarak atılır. Bu çalışmada, dozun %86,4 ± 2,9'u dışkıyla atılırken, dozun %33,8 ± %10,8'i değişmemiş ana ilaç olarak atılmıştır. Çoklu doz uygulamasında ritonavir birikimi, muhtemelen klirensteki zaman ve doza bağlı artış nedeniyle tek bir dozdan tahmin edilenden daha azdır.

Elektrokardiyogram üzerindeki etkiler

Ritonavir: QTcF aralığı, randomize, plasebo ve aktif (günde bir kez 400 mg moksifloksasin) kontrollü çapraz geçişli bir çalışmada 45 sağlıklı yetişkinde, 3. Günde 12 saat boyunca 10 ölçümle değerlendirildi. Başlangıç düzeltmesinden sonra plasebodan QTcF'deki fark, günde iki kez 400 mg ritonavir için 5.5 (7.6) milisaniye (msn) idi. Günde iki kez 400 mg ritonavir, kararlı durumda günde iki kez 600 mg ritonavir dozu ile gözlenenenden yaklaşık 1.5 kat daha yüksek olan 3. gün ritonavir maruziyeti ile sonuçlandı.

Aynı çalışmada 3. günde ritonavir alan deneklerde de PR aralığı uzaması kaydedilmiştir. Başlangıç düzeltmesinden sonra PR aralığında plasebodan maksimum ortalama (%95 güven aralığı) fark, günde iki kez 400 mg ritonavir için 22 (25) milisaniye olmuştur. [bkz. *Uyarılar ve Önlemler (5.2)*].

Özel Popülasyonlar

Pediyatri

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 6 yaşından küçük ve 35 kg'ın altındaki HIV-1 ile enfekte pediatrik hastalara uygulanmamalıdır.

Gebelik

Atazanavir ve Ritonavir: Ritonavir ile atazanavir kapsülleri alan HIV ile enfekte hamile kadınlardan elde edilen farmakokinetik veriler Tablo 10'da sunulmuştur.

**Tablo 10: HIV ile Enfekte Gebelerde Atazanavir ile ritonavirin Kararlı Durum Farmakokinetiği
Fed Eyaletindeki Kadınlar**

Farmakokinetik Parametre	Atazanavir 300 mg ile ritonavir 100 mg		
	2. Trimester (n=5 ^a)	3. Trimester (n=20)	doğum sonrası ^b (n=34)
C _{maksimum} ng/mL	3078.85	3291.46	5721.21
Geometrik ortalama (%CV)	(50)	(48)	(31)
EAA ng·h/mL	27657.1	34251.5	61990.4
Geometrik ortalama (%CV)	(43)	(43)	(32)
C _{dk} ng/mL ^c	538.70	668.48	1462.59
Geometrik ortalama (%CV)	(46)	(50)	(45)

^a2. trimesterde mevcut veriler sınırlıdır.
^bAtazanavir doruk konsantrasyonları ve EAA'ları, aşağıdaki süre boyunca yaklaşık %28 ila %43 daha yüksek bulunmuştur. doğum sonrası dönemde (4 ila 12 hafta), HIV ile enfekte, hamile olmayan hastalarda tarihsel olarak gözlemlenenen daha fazladır. Atazanavir plazma çukur konsantrasyonları, doğum sonrası dönemde HIV ile enfekte, hamile olmayan hastalarda geçmişte gözlenenlere kıyasla yaklaşık 2.2 kat daha yüksekti.
^cC_{dk}dozdan 24 saat sonraki konsantrasyondur.

Böbrek yetmezliği

Sağlıklı gönüllülerde, değişmemiş atazanavirin renal eliminasyonu, uygulanan dozun yaklaşık %7'si olmuştur. Atazanavir, günde bir kez 400 mg'lık çoklu dozlarda hemodiyaliz uygulananlar da dahil olmak üzere şiddetli böbrek yetmezliği (n=20) olan yetişkin gönüllülerde incelenmiştir. Ortalama atazanavir C_{maksimum}%9 daha düşük, AUC %19 daha yüksek ve C_{dk}hemodiyaliz almayan şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (n=10), normal böbrek fonksiyonu olan yaş, kilo ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş deneklere göre %96 daha yüksekti. 4 saatlik bir diyaliz seansında, uygulanan dozun %2.1'i çıkarıldı. Atazanavir hemodiyalizden önce veya sonra uygulandığında (n=10) C için geometrik ortalamalar_{maksimum}, EAA ve C_{dk} normal böbrek fonksiyonu olan deneklere kıyasla yaklaşık %25 ila %43 daha düşüktü. Bu azalmanın mekanizması bilinmemektedir. Atazanavir, hemodiyaliz ile tedavi edilen son dönem böbrek hastalığı olan deneyimli hastalarda HIV tedavisinde kullanılması önerilmez.[bkz. Dozaj ve Uygulama (2.3)].

Karaciğer yetmezliği

Atazanavirin ritonavir ile kombinasyonunun farmakokinetiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır; bu nedenle, herhangi bir derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda atazanavir ile ritonavirin birlikte uygulanması önerilmez.[bkz. Dozaj ve Uygulama (2.4)].

İlaç Etkileşim Verileri

Atazanavir

Atazanavir, metabolizmaya bağımlı bir CYP3A inhibitörüdür ve K_{hareketsiz}0,05 ila 0,06 dakika değeri-1ve K_i 0,84 ila 1,0 uM değeri. Atazanavir ayrıca UGT1A1 (K_i=1.9 µM) ve CYP2C8 (K_i=2.1 uM).

Atazanavir gösterildi*canlı*dakendi metabolizmasını indüklememek veya CYP3A tarafından metabolize edilen bazı ilaçların biyotransformasyonunu arttırmamak. Çok dozlu bir çalışmada, atazanavir azalmıştır.

endojen idrar oranı 6 β -OH kortizolden kortizole karşı taban çizgisi, bu da CYP3A üretiminin indüklenmediğini gösterir.

Atazanavir ile CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2A6, CYP1A2 veya CYP2E1 substratları arasında klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmez. Atazanavir ile ritonavir ve CYP2C8 substratları ile birlikte uygulandığında klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmez. Ritonavir ile diğer potansiyel ilaç etkileşimleri hakkında bilgi için ritonavir için tam reçete bilgilerine bakın.

Bilinen metabolik profillere dayanarak, atazanavir ile dapson, trimetoprim/sülfametoksazol, azitromisin veya eritromisin arasında klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. Atazanavir, CYP2D6 substratları (örn. nortriptilin, desipramin, metoprolol) ile etkileşime girmez.

Atazanavir ve birlikte uygulanması muhtemel diğer ilaçlar ve farmakokinetik etkileşimler için prob olarak yaygın olarak kullanılan bazı ilaçlar ile ilaç etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Atazanavir'in birlikte uygulanmasının EAA, C üzerindeki etkileri^{maksimum}, ve C_{dk} Tablo 11 ve 12'de özetlenmiştir. Ne didanosin EC ne de diltiazem, atazanavir maruziyetleri üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir (atazanavirin didanosin EC veya diltiazem maruziyetleri üzerindeki etkisi için bkz. Tablo 12). Atazanavir, didanosin (tamponlu tablet olarak uygulandığında), stavudin veya flukonazol maruziyetleri üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir. Klinik önerilerle ilgili bilgi için bkz. *İlaç Etkileşimleri (7)*.

Tablo 11: İlaç Etkileşimleri: Atazanavir Varlığında Farmakokinetik Parametreler

Birlikte Uygulanan İlaçlara

birlikte yönetilen Uyuşturucu	birlikte yönetilen Uyuşturucu Doz/Program	atazanavir Doz/Program	Oranı (%90 Güven Aralığı) Atazanavir Farmakokinetiği Parametreler olan/olmayan Birlikte Uygulanan İlaç; Etkisiz = 1.00		
			C _{maksimum}	AUC	C _{dk}
atenolol	50 mg QD, gün 7-11 (n=19) ve gün 19-23	400 mg QD, gün 1-11 (n=19)	1.00 (0.89, 1.12)	0.93 (0.85, 1.01)	0.74 (0.65, 0.86)
boceprevir	800 mg TID, d 1-6, 25-31	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, g 10-31	atazanavir: 0.75 (0.64-0.88)	atazanavir: 0.65 (0.55-0.78)	atazanavir: 0,51 (0.44-0.61)
klaritromisin	500 mg BID, gün 7-10 (n=29) ve gün 18-21	400 mg QD, gün 1-10 (n=29)	1.06 (0.93, 1.20)	1.28 (1.16, 1.43)	1.91 (1.66, 2.21)
didanosin (ddI) (tamponlu tabletler) artı stavudin (d4T) ^b	ddI: 200 mg x 1 doz, d4T: 40 mg x 1 doz (n=31)	400 mg x 1 doz ddI ile aynı anda ve d4T (n=31)	0.11 (0.06, 0.18)	0.13 (0.08, 0.21)	0.16 (0.10, 0.27)
	ddI: 200 mg x 1 doz, d4T: 40 mg x 1 doz (n=32)	400 mg x 1 doz 1 saat sonra ddI + d4T (n=32)	1.12 (0.67, 1.18)	1.03 (0.64, 1.67)	1.03 (0.61, 1.73)
ddI (enterik kaplı [EC] kapsüller) ^c	400 mg gün 8 (beslenen) (n=34) 400 mg gün 19 (beslenen) (n=31)	400 mg QD, gün 2-8 (n=34) 300 mg/ritonavir 100 mg QD, d 9-19 (n=31)	1.03 (0.93, 1.14) 1.04	0.99 (0.91, 1.08) 1.00	0.98 (0.89, 1.08) 0.87

			(1.01, 1.07)	(0.96, 1.03)	(0.82, 0.92)
diltiazem	180 mg QD, gün 7-11 (n=30) ve gün 19-23	400 mg QD, gün 1-11 (n=30)	1.04 (0.96, 1.11)	1.00 (0.95, 1.05)	0.98 (0.90, 1.07)
efavirenz	600 mg QD, gün 7-20 (n=27)	400 mg QD, gün 1-20 (n=27)	0,41 (0.33, 0.51)	0.26 (0.22, 0.32)	0.07 (0.05, 0.10)
	600 mg QD, gün 7-20 (n=13)	400 mg QD, gün 1-6 (n=23), ardından 300 mg/ritonavir 100 mg QD, efavirenz'den 2 saat önce, gün 7-20 (n=13)	1.14 (0.83, 1.58)	1.39 (1.02, 1.88)	1.48 (1.24, 1.76)
	600 mg QD, gün 11-24 (pm) (n=14)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 1-10 (pm) (n=22), ardından 400 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 11-24 (pm), (eşzamanlı efavirenz) (n=14)	1.17 (1.08, 1.27)	1.00 (0.91, 1.10)	0,58 (0.49, 0.69)
famotidin	40 mg BID, gün 7-12 (n=15)	400 mg QD, gün 1-6 (n=45), d 7-12 (eşzamanlı uygulama) (n=15)	0,53 (0.34, 0.82)	0,59 (0.40, 0.87)	0,58 (0.37, 0.89)
	40 mg BID, gün 7-12 (n=14)	400 mg QD (pm), gün 1-6 (n=14), gün 7-12 (10 saat sonra, famotidinden 2 saat önce) (n=14)	1.08 (0.82, 1.41)	0.95 (0.74, 1.21)	0.79 (0.60, 1.04)
	40 mg BID, gün 11-20 (n=14) _d	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 1-10 (n=46), gün 11-20 _d (eşzamanlı uygulama) (n=14)	0.86 (0.79, 0.94)	0,82 (0.75, 0.89)	0,72 (0.64, 0.81)
	20 mg BID, gün 11-17 (n=18)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD/tenofovir 300 mg QD, gün 1-10 (am) (n=39), g 11-17 (öö) (eşzamanlı am ile yönetim famotidin) (n=18) _{e,f}	0.91 (0.84, 0.99)	0.90 (0.82, 0.98)	0.81 (0.69, 0.94)
	40 mg QD (pm), g 18-24 (n=20)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD/tenofovir 300 mg QD, gün 1-10 (am) (n=39), gün 18-24 (am) (pm famotidinden 12 saat sonra) (n=20) _f	0.89 (0.81, 0.97)	0.88 (0.80, 0.96)	0.77 (0.63, 0.93)
	40 mg BID, gün 18-24 (n=18)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD/tenofovir 300 mg QD, gün 1-10 (am) (n=39), gün 18-24 (am) (10 saat sonra öğleden sonra famotidin ve am famotidin'den 2 saat önce)	0.74 (0.66, 0.84)	0.79 (0.70, 0.88)	0,72 (0.63, 0.83)

		(n=18) ^f			
	40 mg BID, gün 11-20 (n=15)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 1-10 (am) (n=46), ardından 400 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 11-20 (am) (n=15)	1.02 (0.87, 1.18)	1.03 (0.86, 1.22)	0.86 (0.68, 1.08)
flukonazol	200 mg QD, gün 11-20 (n=29)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 1-10 (n=19), gün 11-20 (n=29)	1.03 (0.95, 1.11)	1.04 (0.95, 1.13)	0.98 (0.85, 1.13)
ketokonazol	200 mg QD, gün 7-13 (n=14)	400 mg QD, gün 1-13 (n=14)	0.99 (0.77, 1.28)	1.10 (0.89, 1.37)	1.03 (0.53, 2.01)
nevirapin ^{g,h}	200 mg BID, gün 1-23 (n=23)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 4-13, ardından 400 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 14-23 (n=23) ⁱ	0,72 (0.60, 0.86) 1.02 (0.85, 1.24)	0,58 (0.48, 0.71) 0.81 (0.65, 1.02)	0.28 (0.20, 0.40) 0,41 (0,27, 0,60)
omeprazol	40 mg QD, gün 7-12 (n=16) ^j	400 mg QD, gün 1-6 (n=48), g 7-12 (n=16)	0.04 (0.04, 0.05)	0.06 (0.05, 0.07)	0.05 (0.03, 0.07)
	40 mg QD, gün 11-20 (n=15) ^j	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 1-20 (n=15)	0.28 (0.24, 0.32)	0.24 (0.21, 0.27)	0.22 (0.19, 0.26)
	20 mg QD, gün 17-23 (am) (n=13)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 7-16 (pm) (n=27), gün 17-23 (pm) (n=13) ^{k,l}	0.61 (0.46, 0.81)	0,58 (0.44, 0.75)	0,54 (0,41, 0,71)
	20 mg QD, gün 17-23 (öğle) (n=14)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 7-16 (am) (n=27), ardından 400 mg QD/ritonavir 100 mg QD, g 17-23 (am) (n=14) ^{m,n}	0.69 (0.58, 0.83)	0.70 (0.57, 0.86)	0.69 (0.54, 0.88)
pitavastatin	4 mg QD 5 gün boyunca	300 mg QD 5 gün boyunca	1.13 (0.96, 1.32)	1.06 (0.90, 1.26)	NA
rifabutin	150 mg QD, gün 15-28 (n=7)	400 mg QD, gün 1-28 (n=7)	1.34 (1.14, 1.59)	1.15 (0.98, 1.34)	1.13 (0.68, 1.87)
rifampin	600 mg QD, gün 17-26 (n=16)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 7-16 (n=48), gün 17-26 (n=16)	0.47 (0.41, 0.53)	0.28 (0.25, 0.32)	0.02 (0.02, 0.03)
ritonaviro	100 mg QD, gün 11-20 (n=28)	300 mg QD, gün 1-20 (n=28)	1.86 (1.69, 2.05)	3.38 (3.13, 3.63)	11.89 (10.23, 13.82)
telaprevir	750 mg q8h 10 gün için (n=7)	300 mg QD/ritonavir 20 gün boyunca 100 mg QD (n=7)	0.85 (0.73, 0.98)	1.17 (0.97, 1.43)	1.85 (1.40, 2.44)
tenofovir ^p	300 mg QD, gün 9-16 (n=34)	400 mg QD, gün 2-16 (n=34)	0.79 (0.73, 0.86)	0.75 (0.70, 0.81)	0.60 (0.52, 0.68)
	300 mg QD, gün 15-42	300 mg/ritonavir 100 mg	0,72 ^q	0.75 ^q	0.77 ^q

	(n=10)	QD, d 1-42 (n=10)	(0.50, 1.05)	(0.58, 0.97)	(0.54, 1.10)
vorikonazol (ile olan konular en az bir işlevsel CYP2C19 aleli)	200 mg BID, d 2-3, 22-30; 400 mg BID, gün 1, 21 (n=20)	300 mg/ritonavir 100 mg QD, gün 11-30 (n=20)	0.87 (0.80, 0.96)	0.88 (0.82, 0.95)	0.80 (0.72, 0.90)
vorikonazol (Olmayan konular işlevsel CYP2C19 aleli)	50 mg BID, d 2-3, 22-30; 100 mg BID, gün 1, 21 (n=8)	300 mg/ritonavir 100 mg QD, gün 11-30 (n=8)	0.81 (0.66, 1.00)	0.80 (0.65, 0.97)	0.69 (0.54, 0.87)

aSağlanan veriler, aksi belirtilmedikçe besleme koşulları altındadır.

bTüm ilaçlar aç karnına verildi.

c8. ve 19. Günlerde 400 mg ddI EC ve atazanavir yemekle birlikte uygulandı.

dAtazanavir 300 mg artı günde bir kez 100 mg ritonavir günde iki kez 40 mg famotidin ile birlikte uygulandığında atazanavir geometrik ortalama $C_{maksimum}$ bu benzerdi ve AUC ve C_{dk} tek başına günde bir kez 400 mg atazanavir'e göre 1.79 ve 4.46 kat daha yüksek değerler.

e2 saat sonra ve 10 saat önce famotidin 20 mg BID uygulandığında benzer sonuçlar kaydedilmiştir. atazanavir 300 mg ve ritonavir 100 mg artı tenofovir 300 mg.

fAtazanavir/ritonavir/tenofovir hafif bir yemekten sonra uygulandı.

gHIV ile enfekte bireylerde çalışma yapılmıştır.

hNevirapin olmadan atazanavir 400 mg geçmiş verileriyle (n=13) karşılaştırıldığında, geometrik ortalamaların oranı (%90 C için güven aralıkları) $_{maksimum}$, EAA ve C_{dk} atazanavir/ritonavir 300/100 mg için sırasıyla 1.42 (0.98, 2.05), 1.64 (1.11, 2.42) ve 1.25 (0.66, 2.36); atazanavir/ritonavir 400/100 mg için sırasıyla 2.02 (1.42, 2.87), 2.28 (1.54, 3.38) ve 1.80 (0.94, 3.45).

iParalel grup tasarımı; Atazanavir/ritonavir artı nevirapin için n=23, atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg için n=22 nevirapin olmadan. Denekler, çalışmaya başlamadan önce nevirapin ile tedavi edildi.

jOmeprazol 40 mg, atazanavirden 2 saat önce aç karnına uygulandı.

kSabahları hafif bir yemekten 30 dakika önce omeprazol 20 mg ve atazanavir 300 mg artı ritonavir 100 mg, omeprazolden 12 saat arayla hafif bir yemekten sonra akşamları.

lben atazanavir 300 mg artı ritonavir günde bir kez 100 mg omeprazolden 12 saat arayla günde 20 mg atazanavir geometrik ortalama EAA (%10) ve C değerindeki artışlardak(2.4 kat), C' 'de bir azalma ile $_{maksimum}$ (%29) omeprazol yokluğunda günde bir kez 400 mg atazanavir'e göre (1-6 çalışma günleri).

mOmeprazol 20 mg, sabahları hafif bir yemekten 30 dakika önce ve 400 mg artı atazanavir verildi. Hafif bir yemekten sonra günde bir kez 100 mg ritonavir, omeprazolden 1 saat sonra. Atazanavir konsantrasyonları üzerindeki etkiler, 400 mg atazanavir artı 100 mg ritonavir, 20 mg omeprazolden 12 saat arayla ayrıldığında benzerdi.

nAtazanavir 400 mg artı günde bir kez 100 mg ritonavir, günde bir kez 20 mg omeprazol ile birlikte atazanavir geometrik ortalama EAA (%32) ve C değerindeki artışlardak(3.3 kat), C' 'de bir azalma ile $_{maksimum}$ (%26) omeprazol yokluğunda günde bir kez 400 mg atazanavir'e göre (1-6 çalışma günleri).

oAtazanavir 400 mg QD geçmiş verileriyle karşılaştırıldığında, atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD uygulaması C 'nin atazanavir geometrik ortalama değerlerini arttırdı $_{maksimum}$, EAA ve C_{dk} sırasıyla %18, %103 ve %671 oranında.

pTenofovir ve atazanavir uygulamasının ayrıldığı çalışmalarda da benzer sonuçların gözlemlendiğine dikkat edin. 12 saate kadar.

qAtazanavir artı ritonavir artı tenofovir'in atazanavir artı ritonavir'e oranı. Atazanavir 300 mg artı ritonavir 100 mg, atazanavir 400 mg'dan daha yüksek atazanavir maruziyeti ile sonuçlanır (bakınız dipnot o). Ritonavir ve tenofovir ile birlikte uygulandığında atazanavir farmakokinetik parametrelerinin geometrik ortalama değerleri: $C_{maksimum}$ = 3190

ng/mL, EAA = 34459 ng•sa/mL ve C_{dk}= 491 ng/mL. HIV ile enfekte bireylerde çalışma yapılmıştır. NA = mevcut değil.

Tablo 12: İlaç Etkileşimleri: Birlikte Uygulanan İlaçlar için Farmakokinetik Parametreler atazanavir'in varlığı^a

birlikte yönetilen Uyuşturucu	birlikte yönetilen Uyuşturucu Doz/Program	atazanavir Doz/Program	Birlikte Uygulanan İlaç Farmakokinetiği Oranı (%90 Güven Aralığı) Atazanavir olan/olmayan parametreler; Etkisiz = 1.00		
			C _{maksimum}	AUC	C _{dk}
parasetamol : asetaminofen	1 gr BID, d 1-20 (n=10)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 11-20 (n=10)	0.87 (0.77, 0.99)	0.97 (0.91, 1.03)	1.26 (1.08, 1.46)
atenolol	50 mg QD, gün 7-11 (n=19) ve gün 19-23	400 mg QD, g 1-11 (n=19)	1.34 (1.26, 1.42)	1.25 (1.16, 1.34)	1.02 (0.88, 1.19)
boceprevir	800 mg TID, d 1-6, 25-31	300 mg QD/ ritonavir 100 mg QD, gün 10-31	0.93 (0.80, 1.08)	0.95 (0.87, 1.05)	0,82 (0.68, 0.98)
klaritromisin	500 mg BID, gün 7-10 (n=21) ve gün 18-21	400 mg QD, d 1-10 (n=21)	1.50 (1.32, 1.71) AH- klaritromisin: 0.28 (0.24, 0.33)	1,94 (1.75, 2.16) AH- klaritromisin: 0.30 (0.26, 0.34)	2.60 (2.35, 2.88) AH- klaritromisin : 0.38 (0.34, 0.42)
didanosin (ddI) (tamponlu tabletler) artı stavudin (d4T) ^b	ddI: 200 mg x 1 doz, d4T: 40 mg x 1 doz (n=31)	400 mg x 1 doz ile eşzamanlı ddI ve d4T (n=31)	ddI: 0.92 (0.84, 1.02) d4T: 1.08 (0.96, 1.22)	ddI: 0.98 (0.92, 1.05) d4T: 1.00 (0.97, 1.03)	NA d4T: 1.04 (0.94, 1.16)
ddI (enterik- kaplamalı [EC] kapsüller) ^c	400 mg gün 1 (aç), d 8 (beslenen) (n=34)	400 mg QD, d 2-8 (n=34)	0.64 (0.55, 0.74)	0.66 (0.60, 0.74)	1.13 (0.91, 1.41)
	400 mg gün 1 (aç), d 19 (beslenen) (n=31)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 9-19 (n=31)	0.62 (0.52, 0.74)	0.66 (0.59, 0.73)	1.25 (0.92, 1.69)
diltiazem	180 mg QD, gün 7-11 (n=28) ve gün 19-23	400 mg QD, g 1-11 (n=28)	1.98 (1.78, 2.19) desasetil- diltiazem:	2.25 (2.09, 2.16) desasetil- diltiazem:	2.42 (2.14, 2.73) desasetil- diltiazem:

			2.72 (2.44, 3.03)	2.65 (2.45, 2.87)	2.21 (2.02, 2.42)
etinil estradiol & noretindron _d	Noretindron (0.5 mg + etinil östradiol 0.035 mg) QD, d 1-29 (n=19)	400 mg QD, g 16-29 (n=19)	etinil östradiol: 1.15 (0.99, 1.32) noretindron: 1.67 (1.42, 1.96)	etinil östradiol: 1.48 (1.31, 1.68) noretindron: 2.10 (1.68, 2.62)	etinil östradiol: 1.91 (1.57, 2.33) noretindron: 3.62 (2.57, 5.09)
etinil estradiol & norgestimat _e	Norgestimat (0.180 mg) + etinil östradiol (0.035 mg) QD, d 1-28 (n=18), sonra Norgestimat (0.180 mg) + etinil estradiol (0.025 mg) QD, gün 29-42 (n=14)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 29-42 (n=14)	etinil östradiol: 0.84 (0.74, 0.95) 17-deasetil norgestimat: _g 1.68 (1.51, 1.88)	etinil östradiol: 0.81 (0.75, 0.87) 17-deasetil norgestimat: _g 1.85 (1.67, 2.05)	etinil östradiol: 0.63 (0.55, 0.71) 17-deasetil norgestimat: _g 2.02 (1.77, 2.31)
flukonazol	200 mg QD, gün 1-10 (n=11) ve 200 mg QD, gün 11-20 (n=29)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, d 11-20 (n=29)	1.05 (0.99, 1.10)	1.08 (1.02, 1.15)	1.07 (1.00, 1.15)
metadon	Kararlı bakım doz, gün 1-15 (n=16)	400 mg QD, g 2-15 (n=16)	(R)-metadon _h 0.91 (0.84, 1.0) toplam: 0.85 (0.78, 0.93)	(R)-metadon _h 1.03 (0.95, 1.10) toplam: 0.94 (0.87, 1.02)	(R)-metadon _h 1.11 (1.02, 1.20) toplam: 1.02 (0.93, 1.12)
nevirapin _{ben, j}	200 mg BID, gün 1-23 (n=23)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 4-13, sonra 400 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 14-23 (n=23)	1.17 (1.09, 1.25) 1.21 (1.11, 1.32)	1.25 (1.17, 1.34) 1.26 (1.17, 1.36)	1.32 (1.22, 1.43) 1.35 (1.25, 1.47)
omeprazol _k	40 mg tek doz, 7. gün ve 20. gün (n=16)	400 mg QD, g 1-12 (n=16)	1.24 (1.04, 1.47)	1.45 (1.20, 1.76)	NA
rifabutin	300 mg QD, gün 1-10 sonra 150 mg QD, d 11-20 (n=3)	600 mg QD, _{ben} d 11-20 (n=3)	1.18 (0.94, 1.48) 25-O-desasetil-rifabutin: 8.20 (5.90, 11.40)	2.10 (1.57, 2.79) 25-O-desasetil-rifabutin: 22.01 (15.97, 30.34)	3.43 (1.98, 5.96) 25-O-desasetil-rifabutin: 75.6 (30.1, 190.0)
	150 mg iki kez haftalık, gün 1-15 (n=7)	300 mg QD/ritonavir 100	2.49 _m (2.03, 3.06)	1.48 _m (1.19, 1.84)	1.40 _m (1.05, 1.87)

		mg QD, d 1-17 (n=7)	25-O- desasetil- rifabutin: 7.77 (6.13, 9.83)	25-O- desasetil- rifabutin: 10.90 (8.14, 14.61)	25-O- desasetil- rifabutin: 11.45 (8.15, 16.10)
pitavastatin	4 mg QD 5 gün boyunca	300 mg QD 5 gün boyunca	1.60 (1.39, 1.85)	1.31 (1.23, 1.39)	NA
rosiglitazon _n	4 mg tek doz, d 1, 7, 17 (n=14)	400 mg QD, gün 2- 7, ardından 300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 8-17 (n=14)	1.08 (1.03, 1.13) 0.97 (0.91, 1.04)	1.35 (1.26, 1.44) 0.83 (0.77, 0.89)	NA NA
rosuvastatin	10 mg tek doz	300 mg QD/ ritonavir 100 mg 7 gün boyunca QD	↑7 katö	↑3 katö	NA
sakinavir _p (yumuşak jelatin kapsüller)	1200 mg QD, gün 1-13 (n=7)	400 mg QD, g 7-13 (n=7)	4.39 (3.24, 5.95)	5.49 (4.04, 7.47)	6.86 (5.29, 8.91)
telaprevir	750 mg q8h 10 gün için (n=14)	300 mg QD/ ritonavir 100 mg 20 gün boyunca QD (n=14)	0.79 (0.74, 0.84)	0.80 (0.76, 0.85)	0.85 (0.75, 0.98)
tenofovir _q	300 mg QD, gün 9-16 (n=33) ve gün 24-30 (n=33)	400 mg QD, d 2-16 (n=33)	1.14 (1.08, 1.20)	1.24 (1.21, 1.28)	1.22 (1.15, 1.30)
	300 mg QD, gün 1-7 (pm) (n=14) gün 25-34 (pm) (n=12)	300 mg QD/ritonavir 100 mg QD, gün 25-34 (am) (n=12) _r	1.34 (1.20, 1.51)	1.37 (1.30, 1.45)	1.29 (1.21, 1.36)
vorikonazol (ile olan konular en az bir işlevsel CYP2C19 aleli)	200 mg BID, d 2-3, 22-30; 400 mg BID, g 1, 21 (n=20)	300 mg/ritonavir 100 mg QD, d 11-30 (n=20)	0.90 (0.78, 1.04)	0.67 (0.58, 0.78)	0.61 (0.51, 0.72)
vorikonazol (Olmayan konular işlevsel CYP2C19 aleli)	50 mg BID, d 2-3, 22-30; 100 mg BID, d1, 21 (n=8)	300 mg/ritonavir 100 mg QD, gün 11-30 (n=8)	4.38 (3.55, 5.39)	5.61 (4.51, 6.99)	7.65 (5.71, 10.2)
lamivudin + zidovudin	150 mg lamivudin + 300 mg zidovudin BID, d 1-12 (n=19)	400 mg QD, g 7-12 (n=19)	lamivudin: 1.04 (0.92, 1.16) zidovudin: 1.05 (0.88, 1.24) zidovudin	lamivudin: 1.03 (0.98, 1.08) zidovudin: 1.05 (0.96, 1.14) zidovudin	lamivudin: 1.12 (1.04, 1.21) zidovudin: 0.69 (0.57, 0.84)

			glukuronid: 0.95 (0.88, 1.02)	glukuronid: 1.00 (0.97, 1.03)	zidovudin glukuronid: 0,82 (0.62, 1.08)
<p>^aSağlanan veriler, aksi belirtilmedikçe besleme koşulları altındadır.</p> <p>^bTüm ilaçlar aç karnına verildi.</p> <p>^c8. ve 19. Günlerde 400 mg ddI EC ve atazanavir yemekle birlikte uygulandı.</p> <p>^dEtinil estradiol 35 mcg'ye göre atazanavir ile 25 mcg etinil estradiol dozunun daha fazla normalleştirilmesi üzerine atazanavir olmadan, C için geometrik ortalamaların oranı (%90 güven aralığı)_{maksimum}, EAA ve C_d sırasıyla 0,82 (0,73, 0,92), 1,06 (0,95, 1,17) ve 1,35 (1,11, 1,63) idi.</p> <p>^eEtinil estradiole göre atazanavir/ritonavir ile 35 mcg etinil estradiol dozunun daha da normalleştirilmesi üzerine atazanavir/ritonavir olmadan 25 mcg, C için geometrik ortalamaların oranı (%90 güven aralığı)_{maksimum}, EAA ve C_d sırasıyla 1.17 (1.03, 1.34), 1.13 (1.05, 1.22) ve 0.88 (0.77, 1.00) idi.</p> <p>^fTüm denekler 28 günlük bir giriş periyodundaydı.</p> <p>^g17-deasetil norgestimat, norgestimatın aktif bileşenidir.</p> <p>^h(R)-metadon, metadonun aktif izomeridir.</p> <p>ⁱHIV ile enfekte bireylerde çalışma yapılmıştır.</p> <p>^jDenekler, çalışmaya başlamadan önce nevirapin ile tedavi edildi.</p> <p>^kOmeprazol, CYP2C19 için bir metabolik prob olarak kullanıldı. Atazanavir'den 2 saat sonra omeprazol verildi. 7. Gün; ve 20. Günde hafif bir yemekten 2 saat sonra tek başına verildi.</p> <p>^lben Atazanavir'in önerilen terapötik dozu değil.</p> <p>^mTek başına rifabutin 150 mg QD ile karşılaştırıldığında d1-10 (n=14). Toplam Rifabutin + 25-O-desasetil-rifabutin: EAA 2,19 (1,78, 2,69).</p> <p>ⁿCYP2C8 için bir prob substratı olarak kullanılan rosiglitazon.</p> <p>^oOrtalama oran (ilaçla birlikte/ilaçsız). ↑rosuvastatin maruziyetinde bir artışı gösterir.</p> <p>^pAtazanavir ve sakonavir 1200 mg QD kombinasyonu, günlük sakonavir maruziyetlerine benzer 1200 mg TID'de sakonavirin standart terapötik dozlaması tarafından üretilen değerler. Bununla birlikte, C_{maksimum} 1200 mg TID'de tek başına sakonavirin (yumuşak jelatin kapsüller) standart dozuna göre yaklaşık %79 daha yüksektir.</p> <p>^qTenofovir ve atazanavir uygulamasının ayrıldığı bir çalışmada benzer sonuçların gözlemlendiğine dikkat edin. 12 saate kadar.</p> <p>^rTenofovir ve atazanavir uygulaması geçici olarak 12 saat arayla ayrılmıştır. NA = mevcut değil.</p>					

12.4 Mikrobiyoloji

Hareket mekanizması

Atazanavir:Atazanavir (ATV), bir azapeptit HIV-1 proteaz inhibitörüdür (PI). Bileşik, HIV-1 ile enfekte olmuş hücrelerde viral Gag ve Gag-Pol poliproteinlerinin virüse özgü işlenmesini seçici olarak inhibe ederek olgun viryonların oluşumunu engeller.

Ritonavir:Ritonavir, HIV-1 proteazın bir peptidomimetik inhibitörüdür. HIV proteazın inhibisyonu, enzimi, HIV proteazını işleyemez hale getirir. *gag-pol* bulaşıcı olmayan olgunlaşmamış HIV parçacıklarının üretimine yol açan poliprotein öncüsü.

Hücre Kültüründe Antiviral Aktivite

Atazanavir:Atazanavir, ortalama %50 etkili konsantrasyonla (EC₅₀) periferik kan mononükleer hücrelerinde, makrofajlarda, CEM-SS hücrelerinde ve MT-2 hücrelerinde yetiştirilen çeşitli laboratuvar ve klinik HIV-1 izolatlarına karşı 2 ila 5 nM'lik insan serumunun yokluğunda. ATV'de

hücre kültüründe HIV-1 Grup M alt tip virüsler A, B, C, D, AE, AG, F, G ve J izolatlarına karşı aktivite. ATV, EC ile HIV-2 izolatlarına (1.9 ila 32 nM) karşı değişken aktiviteye sahiptir.⁵⁰EC'nin üzerindeki değerler⁵⁰ başarısızlık değerleri izole edilir. ATV ile iki ilaç kombinasyonlu antiviral aktivite çalışmaları, NNRTI'ler (delavirdin, efavirenz ve nevirapin), PI'ler (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir ve sakinavir), NRTI'ler (abacavir, didanosine, emtricitabine) ile hücre kültüründe antagonizma göstermedi. lamivudin, stavudin, tenofovir, zalcitabin ve zidovudin), HIV-1 füzyon inhibitörü enfuvirtid ve sitotoksitesiyi artırmadan viral hepatit tedavisinde kullanılan iki bileşik, adefovir ve ribavirin.

Ritonavir:Ritonavirin aktivitesi, akut olarak enfekte olmuş lenfoblastoid hücre dizilerinde ve periferik kan lenfositlerinde değerlendirildi. Viral replikasyonun %50 (EC50) değerini inhibe eden ilacın konsantrasyonu, HIV-1 izolatına ve kullanılan hücrelere bağlı olarak 3.8 ila 153 nM arasında değişmiştir. Düşük geçişli klinik izolatlar için ortalama EC50 değeri 22 nM'dir (n = 13). MT4 hücrelerinde ritonavir, didanosin (ddI) veya zidovudin (ZDV) ile kombinasyon halinde HIV-1'e karşı ilave etkiler göstermiştir. Birkaç hücre hattında ritonavirin sitotoksitesiyini ölçen çalışmalar, hücresel büyümeyi %50 oranında inhibe etmek için 20 uM'den fazlasının gerekli olduğunu ve bunun sonucunda en az 1000 hücre kültürü terapötik indeksi elde edildiğini göstermiştir.

Direnç

Hücre Kültüründe:

Atazanavir:ATV'ye duyarlılığı azalmış HIV-1 izolatları hücre kültüründe seçilmiş ve ATV veya atazanavir/ritonavir (ATV/RTV) ile tedavi edilen hastalardan elde edilmiştir. Üç farklı viral suştan ATV'ye 93 ila 183 kat azaltılmış duyarlılığa sahip HIV-1 izolatları, hücre kültüründe 5 ayda seçildi. ATV direncine katkıda bulunan bu HIV-1 virüslerindeki ikameler arasında I50L, N88S, I84V, A71V ve M46I bulunur. İlaç seçimini takiben proteaz bölünme bölgelerinde de değişiklikler gözlemlendi. Diğer majör PI ikameleri olmaksızın I50L ikamesini içeren rekombinant virüsler, büyümeyi bozmuş ve hücre kültüründe diğer PI'lere (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir ve sakinavir) karşı artan duyarlılık sergilemiştir. I50L ve I50V ikameleri, ATV ve amprenavire seçici direnç verdi,

Ritonavir:Ritonavirin aktivitesi, akut olarak enfekte olmuş lenfoblastoid hücre dizilerinde ve periferik kan lenfositlerinde değerlendirildi. Viral replikasyonun %50 (EC50) değerini inhibe eden ilacın konsantrasyonu, HIV-1 izolatına ve kullanılan hücrelere bağlı olarak 3.8 ila 153 nM arasında değişmiştir. Düşük geçişli klinik izolatlar için ortalama EC50 değeri 22 nM'dir (n = 13). MT4 hücrelerinde ritonavir, didanosin (ddI) veya zidovudin (ZDV) ile kombinasyon halinde HIV-1'e karşı ilave etkiler göstermiştir. Birkaç hücre hattında ritonavirin sitotoksitesiyini ölçen çalışmalar, hücresel büyümeyi %50 oranında inhibe etmek için 20 uM'den fazlasının gerekli olduğunu ve bunun sonucunda en az 1000 hücre kültürü terapötik indeksi elde edildiğini göstermiştir.

*Daha Önce Tedavi Görmemiş Hastaların Klinik Çalışmaları: Ritonavir ile Güçlendirilmiş atazanavir ile Güçlendirilmemiş atazanavir karşılaştırması:*AI424-089 çalışması, HIV ile daha önce tedavi görmemiş hastalarda lamivudin ve uzatılmış salımlı stavudin ile uygulandığında günde bir kez 300 mg atazanavir ile 100 mg ritonavir ile günde bir kez 400 mg atazanavir'i karşılaştırdı. Her kolda ATV direnci olan virolojik başarısızlık ve virolojik başarısızlık izolatlarının sayısının bir özeti Tablo 13'te gösterilmektedir.

Tablo 13: Virolojik Başarısızlıkların Özeti, AI424-089 Çalışmasında 96. Haftada:

Ritonavir Güçlendirilmiş atazanavir ve Güçlendirilmemiş atazanavir: Randomize Hastalar

	atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg	atazanavir 400 mg
--	---	-------------------

	(n=95)	(n=105)
96. Haftada Virolojik Başarısızlık (≥50 kopya/mL)	15 (%16)	34 (%32)
Genotip ve Fenotip Verileri ile Virolojik Başarısızlık	5	17
96. Haftada ATV Dirençli Virolojik Başarısızlık İzolatları	0/5 (%0) ^b	4/17 (%24) ^b
96. Haftada I50L Ortaya Çıkan Virolojik Başarısızlık İzolatları ^c	0/5 (%0) ^b	2/17 (%12) ^b
96. Haftada Lamivudin Direnci Olan Virolojik Başarısızlık İzolatları	2/5 (%40) ^b	11/17 (%65) ^b
<p>^aVirolojik başarısızlık, 96. Hafta boyunca hiçbir zaman baskılanmayan ve 96. Haftada çalışma üzerinde olan, virolojik geri tepme olan veya yetersiz viral yük yanıtı nedeniyle devam edilmeyen hastaları içerir.</p> <p>^bGenotipik ve fenotipik verilerle Virolojik Başarısızlık İzolatlarının Yüzdesi.</p> <p>^cATV 400 mg ile tedavi edilen diğer 2 hastada I50I/L karışımı ortaya çıktı. Her iki izolat da ATV'ye fenotipik olarak dirençli değildi.</p>		

*Ritonavir 100 mg ile birlikte 300 mg atazanavir alan Tedavi-Naif Hastaların Klinik Çalışmaları:*Faz III çalışması AI424-138'de, virolojik başarısızlık yaşayan (HIV-1 RNA'sı 400 kopya/mL'ye eşit veya daha büyük) olan veya ATV/RTV'de supresyon elde edilmeden önce bırakılan hastalardan alınan numuneler üzerinde tedavi edildiği gibi bir genotipik ve fenotipik analiz yapılmıştır. (n=39; %9) ve LPV/RTV (n=39; %9) 96 haftalık tedavi boyunca. ATV/RTV kolunda, virolojik başarısızlık izolatlarından birinde, PI direnci ile ilişkili ikamelerin gelişmesiyle tedavide ortaya çıkan ATV duyarlılığında 56 kat azalma vardı L10F, V32I, K43T, M46I, A71I, G73S, I85I/V, ve L90M. NRTI direnciyle ilişkili ikame M184V, emtrisitabin direnci veren bu izolatta tedavide de ortaya çıktı. İki ATV/RTVvirolojik başarısızlık izolatında başlangıç fenotipik ATV direnci ve başlangıçta IAS tarafından tanımlanan majör PI direnci ile ilişkili ikameler vardı. I50L ikamesi, bu başarısızlık izolatlarından birinde yapılan çalışmada ortaya çıkmıştır ve ATV duyarlılığında başlangıca göre 17 kat azalma ile ilişkilendirilmiştir ve başlangıç ATV direncine sahip diğer başarısızlık izolatı ve PI ikameleri (M46M/I ve I84I/V) ek IAS'ye sahiptir. ATV tedavisinde başlangıca göre ATV duyarlılığında 3 kat azalma ile ilişkili olarak tanımlanmış majör PI ikameleri (V32I, M46I ve I84V) ortaya çıkar. ATV/RTV kolundaki tedavi başarısızlığı izolatlarından beşi, tedavide M184I (n=1) veya M184V (n=4) ikamesinin ortaya çıkmasıyla fenotipik emtrisitabin direnci geliştirdi ve hiçbir fenotipik tenofovir disoproksil direnci geliştirmede. LPV/RTV kolunda, virolojik başarısızlık hasta izolatlarından birinin LPV duyarlılığında 69 kat azalma vardı ve tedavide PI ikameleri L10V, V11I, Temel PI ikameleri L10L/I, V32I, I54I/V, A71I, G73G/S, V82V/A, L89V ve L90M'ye ek olarak I54V, G73S ve V82A. Altı LPV/RTV virolojik başarısızlık izolatı M184V ikamesi ve fenotipik emtrisitabin direnci geliştirdi ve iki fenotipik tenofovir disoproksil direnci geliştirdi.

*Tedavi Deneyimli Hastaların Klinik Çalışmaları:*ATV veya ATV/RTV ile tedavi edilen tedavi deneyimli hastalarla yapılan çalışmalarda, virolojik başarısızlık yaşayan hastalardan alınan ATV'ye dirençli izolatların çoğu, çoklu PI'lere dirençle ilişkili ikameler geliştirdi ve çoklu PI'lere karşı azalmış duyarlılık sergiledi. Günde bir kez 300 mg ATV ve günde bir kez 100 mg RTV (tenofovir ve bir NRTI ile birlikte) tedavisi başarısız olan hastaların viral izolatlarında gelişen en yaygın proteaz ikameleri arasında V32I, L33F/V/I, E35D/G, M46I yer alır. /L, I50L, F53L/V, I54V, A71V/T/I, G73S/T/C, V82A/T/L, I85V ve L89V/Q/M/T. E34K/A/Q, G48V, I84V, N88S/D/T ve L90M dahil ATV/RTV tedavisinde gelişen diğer ikameler hasta izolatlarının %10'undan azında meydana geldi. Genel olarak, başlangıçta hastanın HIV-1 virüsünde birden fazla PI direnci ikamesi mevcutsa, ATV direnci, diğer PI'lere dirençle ilişkili ikameler yoluyla geliştirildi ve I50L ikamesinin gelişimini içerebilir. I50L ikamesi, uzun süreli tedaviden sonra virolojik başarısızlık yaşayan tedavi deneyimli hastalarda tespit edilmiştir. ATV tedavisinde proteaz bölünme bölgesi değişiklikleri de ortaya çıktı, ancak bunların varlığı seviye ile korele değildi.

ATV direnci.

Ritonavir:Hücre kültüründe ritonavire duyarlılığı azaltılmış HIV-1 izolatları seçilmiştir. Bu izolatların genotipik analizi, HIV-1 proteaz geninde I84V, V82F, A71V ve M46I amino asit ikamelerine yol açan mutasyonlar gösterdi. Ritonavir ile tedavi edilen seçilmiş hastalardan alınan HIV-1 izolatlarındaki fenotipik (n = 18) ve genotipik (n = 48) değişiklikler, 3 ila 32 haftalık bir süre boyunca faz I/II çalışmalarında izlendi. 43 hastadan elde edilen izolatlarda HIV-1 viral proteaz ile ilişkili ikamelerin V82A/F/T/S, I54V, A71V/T ve I36L pozisyonlarında adım adım ve düzenli bir şekilde meydana geldiği ve ardından bir ilave 5 spesifik amino asit pozisyonu (M46I/L, K20R, I84V, L33F ve L90M). Plazmadan izole edilen serbest virüs üzerinde hem fenotipik hem de genotipik analiz yapılan 18 hastadan, 12 hücre kültüründe ritonavire karşı azaltılmış duyarlılık gösterdi. 18 hastanın tamamı, viral proteaz geninde bir veya daha fazla ikameye sahipti. V82A/F ikamesi gerekli görünüyordu, ancak fenotipik direnç sağlamak için yeterli değildi. Fenotipik direnç, hücre kültüründe viral duyarlılıkta başlangıca göre 5 kattan büyük veya buna eşit bir azalma olarak tanımlandı.

Çapraz Direnç

Atazanavir: PI'ler arasında çapraz direnç gözlemlenmiştir. PI deneyimli hastalarda ATV klinik çalışmalarından elde edilen klinik izolatların temel fenotipik ve genotipik analizleri, çoklu PI'lere çapraz dirençli izolatların ATV'ye çapraz dirençli olduğunu göstermiştir. I84V veya G48V içeren ikameli izolatların %90'undan fazlası ATV'ye dirençliydi. L90M, G73S/T/C, A71V/T, I54V, M46I/L veya V82'de bir değişiklik içeren izolatların %60'undan fazlası ATV'ye dirençliydi ve diğer değişikliklere ek olarak D30N ikamesi içeren izolatların %38'i ATV'ye dayanıklı. ATV'ye dirençli izolatlar ayrıca diğer PI'lere çapraz dirençliydi ve izolatların %90'undan fazlası indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir ve sakonavire ve %80'i amprenavire dirençliydi. Tedavi deneyimi olan hastalarda,

Ritonavir:Proteaz inhibitörleri arasında değişken çapraz direnç tanınmıştır. Altı hastadan ritonavir tedavisi sırasında elde edilen seri HIV-1 izolatları, hücre kültüründe ritonavir duyarlılığında bir azalma gösterdi, ancak eşleşen başlangıç izolatları ile karşılaştırıldığında hücre kültüründe sakonavire duyarlılıkta uyumlu bir azalma göstermedi. Bununla birlikte, bu hastaların ikisinden elde edilen izolatlar, hücre kültüründe indinavire duyarlılığın azaldığını gösterdi (8 kat). 5 hastadan alınan izolatlar ayrıca amprenavir ve nelfinavire çapraz direnç açısından test edildi; 3 hastadan elde edilen izolatların nelfinavir duyarlılığında (6-14 kat) bir azalma vardı ve amprenavire hiçbirinde azalma olmadı. Ritonavir ve ters transkriptaz inhibitörleri arasında çapraz direnç, dahil olan farklı enzim hedefleri nedeniyle olası değildir.

Temel Genotip/Fenotip ve Virolojik Sonuç Analizleri

Atazanavir

Bazal virüsün genotipik ve/veya fenotipik analizi, ATV/RTV tedavisine başlamadan önce ATV duyarlılığının belirlenmesine yardımcı olabilir. 48 haftada virolojik yanıt ile günde bir kez ATV/RTV veya günde iki kez lopinavir (LPV)/RTV alan antiretroviral deneyimli hastalardan alınan başlangıç HIV-1 izolatlarında saptanan birincil PI direnci ile ilişkili ikamelerin sayısı ve tipi arasında bir ilişki AI424-045, Tablo 14'te gösterilmektedir.

Genel olarak, başlangıçtaki PI ikamelerinin hem sayısı hem de türü, tedavi deneyimli hastalarda yanıt oranlarını etkilemiştir. ATV/RTV grubunda, 36, 71, 77, 82 veya 90. pozisyondaki bir ikame de dahil olmak üzere 3 veya daha fazla bazal PI ikamesi mevcut olduğunda, 1 ila 2 PI ikamesi olan hastalara kıyasla hastalar daha düşük yanıt oranlarına sahipti. bu ikamelerin.

**Tablo 14: Temel PI İkamemesinin Sayısı ve Türüne Göre HIV RNA Tepkisi, Antiretroviral-
AI424-045 Çalışmasındaki Deneyimli Hastalar, Tedavi Edilen Analiz**

Temel PI Değişimlerinin Sayısı ve Türü ^a	Virolojik Yanıt = HIV RNA <400 kopya/mL ^b	
	ATV/RTV (n=110)	LPV/RTV (n=113)
Aşağıdakiler dahil 3 veya daha fazla birincil PI ikamesi:		
D30N	%75 (6/8)	%50 (3/6)
M36I/D	%19 (3/16)	%33 (6/18)
M46I/L/T	%24 (4/17)	%23 (5/22)
I54V/L/T/M/A	%31 (5/16)	%31 (5/16)
A71V/T/I/G	%34 (10/29)	%39 (12/31)
G73S/A/C/T	%14 (1/7)	%38 (3/8)
V77I	%47 (7/15)	%44 (7/16)
V82A/F/T/S/I	%29 (6/21)	%27 (7/26)
I84V/A	%11 (1/9)	%33 (2/6)
N88D	%63 (5/8)	%67 (4/6)
L90M	%10 (2/21)	%44 (11/25)
Temel birincil PI ikamelerinin sayısı^a		
Tüm hastalar, tedavi edildiği gibi	%58 (64/110)	%59 (67/113)
0-2 PI ikameleri	%75 (50/67)	%75 (50/67)
3-4 PI ikamesi	%41 (14/34)	%43 (12/28)
5 veya daha fazla PI ikamesi	%0 (0/9)	%28 (5/18)
^a Birincil ikameler, D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, I54, A71, G73, V77, V82, I84, N88 ve L90'daki değişiklikleri içerir. ^b Alt gruplar küçük olduğu için sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. ^c PI ikameleri V32I, I47V, G48V, I50V ve F53L için yetersiz veri (n 3'ten az) vardı.		

Çalışma AI424-045'teki antiretroviral deneyimli hastaların yanıt oranları, başlangıç fenotipi ile analiz edildi (referansa göre hücre kültüründe duyarlılıktaki kayma, Tablo 15). Analizler, çalışmaya başlamadan önce NNRTI bazlı bir rejim alan hastaların %62'si ile PI bazlı bir rejim alan hastaların %35'i ile seçilmiş bir hasta popülasyonuna dayanmaktadır. Atazanavir için klinik olarak anlamlı kırılma noktalarını belirlemek için ek verilere ihtiyaç vardır.

**Tablo 15: Sonuca Göre Temel Fenotip, AI424- Çalışmasındaki Antiretroviral Deneyimli Hastalar
045, Muamele Edilen Analiz**

Temel Fenotip ^a	Virolojik Yanıt = HIV RNA <400 kopya/mL ^b	
	ATV/RTV (n=111)	LPV/RTV (n=111)
0-2	%71 (55/78)	%70 (56/80)

> 2-5	%53 (8/15)	%44 (4/9)
> 5-10	%13 (1/8)	%33 (3/9)
> 10	%10 (1/10)	%23 (3/13)
^a Yabani tip referansa göre hücre kültüründe kat değişim duyarlılığı. ^b Alt gruplar küçük olduğu için sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.		

13 KLİNİK OLMAYAN TOKSİKOLOJİ

13.1 Karsinojenез, Mutajenez, Doğurganlığın Bozulması

karsinojenез

Atazanavir:Farelerde ve sıçanlarda uzun süreli karsinojenisite çalışmaları, iki yıl süreyle atazanavir ile gerçekleştirilmiştir. yıllar. Fare çalışmasında, kadınlarda 360 mg/kg/gün dozunda hepatosellüler adenomlarda ilaca bağlı artışlar bulundu. NOAEL'de (gözlemlenebilir yan etki seviyesi yok) sistemik ilaç maruziyeti (EAA) kadınlarda (120 mg/kg/gün) 2,8 kat ve erkeklerde (80 mg/kg/gün) insanlara göre 2,9 kat daha yüksekti. klinik dozda (300 mg/gün atazanavir ile 100 mg/gün ritonavir, hamile olmayan hastalar). Sıçan çalışmasında, EAA'ların insanlarda klinik dozda ölçülenin 1.1 (erkek) veya 3.9 (dişi) katı olduğu 1200 mg/kg/gün'e kadar dozlarda tümör insidansında ilaca bağlı artışlar gözlenmemiştir.

Ritonavir:Ritonavir üzerinde farelerde ve sıçanlarda karsinojenisite çalışmaları yapılmıştır. Erkek farelerde, günde kg başına 50, 100 veya 200 mg seviyelerinde, karaciğerde hem adenomların hem de kombine adenomların ve karsinomların insidansında doza bağlı bir artış olmuştur. EAA ölçümlerine dayalı olarak, yüksek dozdaki maruziyet, erkekler için önerilen terapötik dozdaki (günde iki kez 600 mg) insanlarda maruziyetin yaklaşık 0.3 katı olmuştur. Test edilen dozlarda kadınlarda kanserojen etkiler görülmedi. Kadınlarda yüksek dozda maruziyet, insanlarda maruziyetin yaklaşık 0.6 katıydı. Günde kg başına 7, 15 veya 30 mg seviyelerinde dozlanan sıçanlarda kanserojen etki görülmemiştir. Bu çalışmada, yüksek dozdaki maruziyet, tavsiye edilen terapötik dozdaki insanlarda maruziyetin yaklaşık %6'sı kadardı.

mutajenez

Atazanavir:Atazanavir'in testi pozitif çıktı/*laboratuvar ortamında*Metabolik aktivasyonun yokluğunda ve varlığında birincil insan lenfositleri kullanılarak klastojenisite testi. Atazanavir'in testi negatif çıktı/*laboratuvar ortamında*Ames ters mutasyon deneyi,*canlıda*sıçanlarda mikronükleus ve DNA onarım testleri *vecanlıda*Sıçan on iki parmak bağırsağında DNA hasar testi (kuyruklu yıldız tahlili).

Ritonavir:Bununla birlikte, ritonavir'in 1 yıl içinde mutajenik veya klastojenik aktivite için negatif olduğu bulundu.*laboratuvar ortamında**vecanlıda*kullanılarak Ames bakteriyel ters mutasyon tahlilini içeren tahliller.*S. typhimurium* ve *E. coli*, fare lenfoma testi, fare mikronükleus testi ve insan lenfositlerinde kromozomal sapma testleri.

Doğurganlık Bozulması

Atazanavir:İnsan klinik dozunun (100 mg/gün ritonavir ile desteklenen 300 mg/gün atazanavir) 0,9 (erkek sıçanlarda) veya 2,3 (dişi sıçanlarda) sistemik ilaç maruziyet seviyelerinde (EAA) çiftleşme, doğurganlık üzerinde önemli etkiler veya erken embriyonik gelişim gözlenmedi.

Ritonavir:Ritonavir, önerilen terapötik dozla elde edilenin yaklaşık %40'ı (erkek) ve %60'ı (dişi) ilaca maruz kaldığında sıçanlarda doğurganlık üzerinde hiçbir etki oluşturmadı. Hepatik toksisite nedeniyle daha yüksek dozlar mümkün değildi.

14 KLİNİK ÇALIŞMALAR

14.1 Daha Önce Antiretroviral Tedavi Almamış Yetişkin Hastalar

Çalışma AI424-138: Her biri sabit doz tenofovir-emtrisitabin ile kombinasyon halinde atazanavir/ritonavir ile lopinavir/ritonavirin antiviral etkinliğini ve güvenliğini HIV-1 ile enfekte, tedavi görmemiş hastalarda karşılaştıran 96 haftalık bir çalışma.Bu çalışma, atazanavir (günde bir kez 300 mg) ile ritonavir (günde bir kez 100 mg) ile lopinavir ve ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ile her biri ile kombinasyon halinde karşılaştıran 96 haftalık, açık etiketli, randomize, çok merkezli bir çalışmadır. Daha önce antiretroviral tedavi görmemiş 878 hastada emtrisitabin ile sabit doz tenofovir (günde bir kez 300/200 mg). Hastaların ortalama yaşı 36 (dağılım: 19-72), %49'u Kafkas, %18'i Siyah, %9'u Asyalı, %23'ü Hispanik/Mestizo/karma ırk ve %68'i erkekti. Medyan başlangıç plazma CD4+ hücre sayısı 204 hücre/mm² idi.³(aralık: 2 ila 810 hücre/mm³) ve ortalama başlangıç plazma HIV-1 RNA seviyesi 4,94 log₁₀kopya/mL (aralık: 2,60 - 5,88 log₁₀ kopya/mL). Tedavi yanıtı ve 96. Haftadaki sonuçlar Tablo 16'da sunulmaktadır.

Tablo 16: 96. Hafta Boyunca Tedavinin Sonuçları (Çalışma AI424-138)

Sonuç	atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg (günde bir kez) ile tenofovir/emtrisitabin (günde bir kez) ^a (n=441)	lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg (günde iki kez) ile tenofovir/emtrisitabin (günde bir kez) ^a (n=437)
	96 Hafta	96 Hafta
yanıt veren ^{b,c,d}	%75	%68
Virolojik başarısızlık ^e	%17	%19
Sekme	%8	%10
96. Hafta boyunca asla bastırılmadı	%9	%9
Ölüm	%1	%1
Olumsuz olay nedeniyle durduruldu	%3	%5
Başka nedenlerle durduruldu	%4	%7

^aSabit doz kombinasyonu olarak: 300 mg tenofovir, günde bir kez 200 mg emtrisitabin.
^bHastalar 96. Haftada 50 kopya/mL'den daha az HIV RNA elde etti. Roche Amplicor®, v1.5 ultra hassas tahlil.
^cRastgele kohort kullanılarak 48. Haftada önceden belirlenmiş ITT analizi: ATV/RTV %78 ve LPV/RTV %76 [fark tahmini: %1,7 (%95 güven aralığı: -%3,8, %7,1)].

^dRastgele kohort kullanılarak 96. Haftada önceden belirlenmiş ITT analizi: ATV/RTV %74 ve LPV/RTV %68 [fark tahmini: %6,1 (%95 güven aralığı: %0,3, %12,0)].

^eViral geri tepme ve Hafta boyunca 50 kopya/mL'den daha az doğrulanmış HIV RNA elde edilememesi dahildir 96.

^fTakipten çıkma, hastanın geri çekilmesi, uyumsuzluk, protokol ihlali ve diğer nedenleri içerir.

96 haftalık tedavi boyunca, yüksek viral yüke (yani, başlangıç HIV RNA'sı 100.000 kopya/mL'ye eşit veya daha yüksek) olan hastalar arasında yanıt verenlerin oranı, atazanavir/ritonavir (165'i 223 hasta, %74) ve lopinavir için karşılaştırılabilir olmuştur. /ritonavir (222 hastanın 148'i, %67) kolları. 96 haftada, CD4+ hücre sayısında başlangıca göre medyan artış 261 hücre/mm² idi. atazanavir/ritonavir kolu için ve 273 hücre/mm³ lopinavir/ritonavir kolu için.

14.2 Daha Önce Antiretroviral Tedavi Görmüş Yetişkin Hastalar

Çalışma AI424-045: Günde bir kez Atazanavir + günde bir kez ritonavir ile günde bir kez atazanavir + günde bir kez sakonavir (yumuşak jelatin kapsüller) ve her biri tenofovir + bir NRTI ile kombinasyon halinde günde iki kez lopinavir + ritonavir ile karşılaştırıldığında. AI424-045 çalışması, atazanavir (günde bir kez 300 mg) ile ritonavir (günde bir kez 100 mg) ile atazanavir (günde bir kez 400 mg) ile sakonavir yumuşak jelatin kapsülleri (günde bir kez 1200 mg) ve PI'ler, NRTI'ler ve NNRTI'ler içeren HAART rejimlerinde virolojik başarısızlık yaşayan 347 hastada (358 randomize) lopinavir + ritonavir (günde iki kez 400/100 mg), her biri tenofovir ve bir NRTI ile kombinasyon halinde. Antiretrovirallere önceden maruz kalmanın ortalama süresi PI'ler için 139 hafta, NRTI'ler için 283 hafta ve NNRTI'ler için 85 haftaydı. Ortalama yaş 41 idi (aralık: 24 ila 74); %60'ı Kafkasyalı ve %78'i erkekti. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayısı 338 hücre/mm³ idi. (aralık: 14 ila 1543 hücre/mm³) ve ortalama başlangıç plazma HIV-1 RNA seviyesi 4.4 log₁₀kopya/mL (aralık: 2,6 - 5,88 günlük₁₀kopya/mL).

Atazanavir/ritonavir ve lopinavir/ritonavir tedavi kolları için 48. Hafta boyunca tedavi sonuçları Tablo 17'de sunulmuştur. Atazanavir/ritonavir ve lopinavir/ritonavir, HIV RNA düzeyinde başlangıca göre değişimde zaman ortalamalı farkın birincil etkililik sonuç ölçüsü için benzerdi. Bu çalışma, atazanavir/ritonavir ve lopinavir/ritonavirin, HIV RNA alt saptama sınırının altındaki oranların ikincil etkililik sonuç ölçüsünde eşdeğer olduğu konusunda kesin bir sonuca varmak için yeterince büyük değildi.

Tablo 17: Çalışma AI424-045'te 48. Hafta Boyunca Tedavinin Sonuçları (Önceki Hastalar Antiretroviral Deneyim)

Sonuç	atazanavir 300 mg + ritonavir bir kez 100 mg günlük + tenofovir + 1 NRTI	lopinavir/ritonavir (400/100 mg) iki kez günlük + tenofovir + 1 NRTI	Fark ^a (atazanavir- lopinavir/ritonavir)
	(n=119)	(n=118)	(CI)
HIV RNA Değişimi Temel (log ₁₀ kopya/mL) ^b	- 1.58	- 1.70	+ 0.12 ^c (-0,17, 0,41)
CD4+ Değişir Temel (hücre/mm ³) ^d	116	123	-7 (-67, 52)
Yanıt Veren Hastaların Yüzdesi ^e			
HIV RNA'sı <400 kopya/mL ^b	%55	%57	- %2.2 (-%14,8, %10,5)

HIV RNA <50 kopya/mL ^b	%38	%45	- %7,1 (-19,6, %5,4)
<p>^aHIV RNA için 48. Hafta boyunca zaman ortalamalı fark; HIV RNA yüzdelerinde 48. Hafta farkı ve CD4+ ortalama değışiklikler, atazanavir/ritonavir ve lopinavir/ritonavir; CI = HIV RNA'sındaki değışiklik için %97.5 güven aralığı; Aksi takdirde %95 güven aralığı.</p> <p>^bRoche Amplikor®HIV-1 Monitor™ Testi, test sürümü 1.5.</p> <p>^cProtokol tanımlı birincil etkinlik sonuç ölçüsü.</p> <p>^dBaşlangıç ve 48. Hafta CD4+ hücre sayısı ölçümleri olan hastalara dayalıdır (atazanavir/ritonavir, n=85; lopinavir/ritonavir, n=93).</p> <p>^eHastalar doğrulanmış HIV-1 RNA'sını 400 kopya/mL'den az (50 kopya/mL'den az) elde etti ve korudu 48. Haftaya kadar.</p>			

Atazanavir/ritonavir tedavi kolundaki hiçbir hasta ve lopinavir/ritonavir tedavi kolundaki üç hasta, çalışma sırasında yeni başlayan bir CDC Kategori C olayı yaşamamıştır.

14.3 Pediatrik Hastalar

Atazanavir'in farmakokinetiği, güvenliği, tolere edilebilirliği ve etkinliğinin değerlendirilmesi, 3 aylıktan 21 yaşına kadar hastalarda yürütülen açık etiketli, çok merkezli klinik araştırmadan elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu çalışmada, 193 hasta (86 antiretroviral deneyimi olmayan ve 107 antiretroviral deneyimi olan) iki NRTI ile kombinasyon halinde ritonavir ile birlikte veya ritonavir olmadan günde bir kez atazanavir almıştır.

Ritonavir olsun veya olmasın, atazanavir kapsül formülasyonu ile tedavi edilen yüz beş hasta (6 ila 18 yaş altı) değerlendirildi. Bir ITT analizi kullanılarak, 96. Haftada HIV RNA'sı 400 kopya/mL'den az olan antiretroviral deneyime sahip ve deneyimli hastaların genel oranları sırasıyla %51 (22/43) ve %34 (21/62) idi. 96. Haftada HIV RNA'sı 50 kopya/mL'den az olan antiretroviral deneyimi olmayan ve deneyimli hastaların genel oranları sırasıyla %47 (20/43) ve %24 (15/62) idi. 96 haftalık tedavide mutlak CD4 sayısında başlangıca göre medyan artış 335 hücre/mm³ idi. antiretroviral tedavi görmemiş hastalarda ve 220 hücre/mm³ antiretroviral deneyimli hastalarda.

16 SAĞLANMA ŞEKLİ/SAKLAMA VE TAŞIMA

Atazanavir ve ritonavir tabletleri 300 mg atazanavir ve 100 mg ritonavir içerir. Tabletler, sarı renkli, kapsül şeklinde, bikonveks, bir yüzünde "SVN" baskılı, diğer yüzünde düz film kaplı tabletlerdir.

Aşağıdaki gibi paketlenirler:

Kurutucu, indüksiyon contalı ve çocuklara dayanıklı olmayan kapaklı 30 tabletlik HDPE şişeler (NDC 69097-633-01).

10 alüminyum-alüminyum blister kart içeren 100 tabletlik birim doz kutuları; 10 ayrı tablet tutan her kart (NDC 69097-633-21).

30°C'nin (86°F) altında saklayın.

17 HASTA DANIŞMANLIK BİLGİLERİ FDA onaylı hasta etiketlemesine bakın (Hasta Bilgileri)

Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri HIV enfeksiyonu için bir tedavi değildir ve hastalar HIV enfeksiyonu yaşamaya devam edebilir.

fırsatçı enfeksiyonlar dahil olmak üzere HIV-1 enfeksiyonu ile ilişkili hastalıklar.

Hastalara HIV-1 enfeksiyonunu başkalarına bulaştırabilecek şeyler yapmaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

- **İğneleri veya diğer enjeksiyon ekipmanlarını paylaşmayın.**
- **Diş fırçası ve tıraş bıçağı gibi üzerinde kan veya vücut sıvıları olabilecek kişisel eşyaları paylaşmayın.**
- **Korunmasız hiçbir şekilde cinsel ilişkiye girmeyin.** Meni, vajinal salgılar veya kanla cinsel temas olasılığını azaltmak için her zaman lateks veya poliüretan prezervatif kullanarak güvenli seks yapın.
- **Emzirmeyin.** Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerin anne sütüyle bebeğinize geçip geçemeyeceği ve bebeğinize zarar verip vermeyeceği bilinmiyor. Ayrıca HIV-1 bebeğe anne sütüyle geçebileceği için HIV-1'li anneler emzirmemelidir.

Dozaj Talimatları

Hastalara, plazma HIV RNA'sındaki sürekli düşüşlerin, AIDS'e ilerleme ve ölüm riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu söylenmelidir. Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri kullanırken hastalar doktor kontrolünde kalmalıdır. Hastalara Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri her gün yemekle birlikte almaları ve reçete edildiği gibi diğer eşzamanlı antiretroviral tedavileri almaları tavsiye edilmelidir. Atazanavir sulfat ve Ritonavir Tabletler her zaman diğer antiretroviral ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır. Hastalar, doktorlarına danışmadan dozu değiştirmemeli veya tedaviyi bırakmamalıdır. Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerin bir dozu atlanırsa, hastalar dozu mümkün olan en kısa sürede almalı ve ardından normal programlarına dönmelidir. Bununla birlikte, bir doz atlanırsa, hasta bir sonraki dozu iki katına çıkarmamalıdır.

İlaç etkileşimleri

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler bazı ilaçlarla etkileşime girebilir; bu nedenle hastalara, özellikle sarı kantaron olmak üzere başka herhangi bir reçeteli, reçetesiz ilaç veya bitkisel ürün kullanımını doktorlarına bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Bir PDE5 inhibitörü ve Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri alan hastalara, hipotansiyon, senkop, görme bozuklukları ve priapizm dahil olmak üzere PDE5 inhibitörü ile ilişkili advers olaylar açısından yüksek bir risk altında olabilecekleri konusunda bilgi verilmeli ve herhangi bir semptomu derhal doktorlarına bildirmeleri gerekmektedir.

Hastalar REVATIO'nun®(sildenafil) (pulmoner arteriyel hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılır) Atazanavir ve Ritonavir Tabletler ile kontrendikedir ve Atazanavir ve Ritonavir Tabletler CIALIS ile birlikte kullanıldığında doz ayarlamaları gereklidir.®(tadalafil), LEVITRA®(vardenafil) veya VIAGRA®(sildenafil) (erektil disfonksiyonu tedavi etmek için kullanılır) veya ADCIRCA®(tadalafil) (pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılır).

Östrojen bazlı hormonal kontraseptifler alıyorsa, oral kontraseptif dozunun ayarlanması gerekebilir veya Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri ile tedavi sırasında ek veya alternatif kontraseptif önlemler kullanılmalıdır.

Kardiyak İletim Anormallikleri

Hastalar, Atazanavir ve Ritonavir tabletlerinin elektrokardiyogramda değişiklikler (örn. PR uzaması) oluşturabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalar baş dönmesi, sersemlik, anormal kalp ritmi veya bilinç kaybı gibi semptomlar yaşıyorsa doktorlarına danışmalıdır.

Döküntü

Hastalar, Atazanavir ve Ritonavir Tablet kullanımı ile başka semptomlar olmaksızın hafif döküntülerin bildirildiği konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalara, tedaviye devam edilip edilmeyeceğini veya alternatif bir antiretroviral rejimin kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için sağlık uzmanlarıyla iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir. Birkaç ciddi cilt reaksiyonu raporu vardır (örneğin, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme ve toksik cilt döküntüleri). Şiddetli cilt reaksiyonları veya aşırı duyarlılık reaksiyonları (şiddetli döküntü veya döküntü dahil, ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının eşlik ettiği: ateş, genel halsizlik, kas veya eklem ağrıları, su toplaması, ağız lezyonları, konjunktivit, yüz ödemi, hepatit, eozinofili, granülositopeni, lenfadenopati,

hiperbilirubinemi

Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri alan hastalarda dolaylı bilirubinde asemptomatik yükselmeler meydana geldiği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Buna cildin veya gözlerin beyazlarının sararması eşlik edebilir ve hastanın kozmetik endişeleri varsa alternatif antiretroviral tedavi düşünülebilir.

Yağ Yeniden Dağılımı

Hastalar, proteaz inhibitörleri dahil antiretroviral tedavi alan hastalarda vücut yağının yeniden dağılımının veya birikmesinin meydana gelebileceği ve bu durumların nedeninin ve uzun vadeli sağlık etkilerinin şu anda bilinmediği konusunda bilgilendirilmelidir. Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerin uzun süreli kullanımının diğer proteaz inhibitörlerine göre daha düşük lipodistrofi insidansı ile sonuçlanıp sonuçlanmadığı bilinmemektedir.

Hepatik Reaksiyonlar

Hepatit B veya C dahil önceden var olan karaciğer hastalığı Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerinin kullanımı ile kötüleşebilir. Bu, transaminaz yükselmelerinin kötüleşmesi veya hepatik dekompanasyon olarak görülebilir. Hastalara, özellikle tedavinin ilk birkaç ayında karaciğer fonksiyon testlerinin yakından izlenmesi gerektiği ve iştahsızlık, karın ağrısı, sarılık ve kaşıntılı cilt.

pankreatit

Atazanavir ve ritonavir alan hastalarda bazı ölümler dahil pankreatit gözlenmiştir. Hastalarınız pankreatiti düşündürebilecek belirti ve semptomları (bulantı, kusma ve karın ağrısı) size bildirmelidir.

Lipid Yükselmeleri

Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri ile tedavi, konsantrasyonunda artışlara neden olabilir.

toplam kolesterol ve trigliseritler.

Diabetes Mellitus/Hiperglisemi

Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri, yeni diyabet başlangıcı veya önceden var olan diyabetes mellitus ve hipergliseminin alevlenmesi bildirilmiştir. Hastalara, Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri kullanırken sık idrara çıkma, aşırı susama, aşırı açlık veya olağandışı kilo kaybı ve/veya kan şekeri yükselme dahil olmak üzere diyabetes mellitus belirti ve semptomları geliştirirlerse sağlık uzmanlarına bildirmeleri tavsiye edilmelidir, çünkü diyabet tedavisinde veya yeni tedavide değişiklik.

Bağışıklık Yeniden Yapılandırma Sendromu

Atazanavir ve ritonavir dahil olmak üzere kombinasyon antiretroviral tedavi ile tedavi edilen HIV ile enfekte hastalarda immün rekonstitüsyon sendromu bildirilmiştir.

Nefrolitiazis ve Koletitiazis

Hastalar, Atazanavir ve Ritonavir Tablet kullanımı ile böbrek taşı ve/veya safra taşı rapor edildiği konusunda bilgilendirilmelidir. Böbrek taşı ve/veya safra taşı olan bazı hastaların ek tedavi için hastaneye yatırılması gerekti ve bazılarında komplikasyonlar oldu. Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerin kesilmesi, bu advers olayların tıbbi yönetiminin bir parçası olarak gerekli olabilir.

Hemofili

Hemofili hastaları, proteaz inhibitörleri ile tedavi edildiğinde kanama artışı yaşayabilir.

Sorumluluk Reddi:Listelenen diğer markalar, ilgili sahiplerinin tescilli ticari markalarıdır ve Cipla Limited'in ticari markaları değildir.

Tarafından üretildi:

Çipla Ltd.
Arsa No A – 42 (Birim II), MIDC,
Patalganga, Raigad Bölgesi,
Maharashtra,
Pin kodu: 410 220.
Hindistan.

Revize:10/2017

Hasta bilgisi

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg

Kullanmaya başlamadan önce ve her tekrar doldurduğunuzda Atazanavir ve Ritonavir Tablet 300 mg/100 mg ile birlikte gelen Hasta Bilgilerini okuyun. Yeni bilgiler olabilir. Bu broşür 300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletler hakkında bir özet sağlar ve ilacınız hakkında bilinmesi gereken her şeyi içermez. Bu bilgiler, sağlık hizmeti sağlayıcınızla tıbbi durumunuz veya tedaviniz hakkında konuşmanın yerine geçmez.

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg nedir?

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olan 6 yaş ve üzeri ve en az 35 kg ağırlığındaki kişileri tedavi etmek için diğer HIV karşıtı ilaçlarla birlikte kullanılan reçeteli bir ilaçtır. HIV, edinilmiş immün yetmezlik sendromuna (AIDS) neden olan virüstür. Atazanavir ve ritonavir, proteaz inhibitörleri olarak adlandırılan anti-HIV ilacı türüdür. HIV enfeksiyonu, bağışıklık sistemi için önemli olan CD4+ (T) hücrelerini yok eder. Bağışıklık sistemi enfeksiyonla savaşmaya yardımcı olur. Çok sayıda (T) hücresi yok edildikten sonra AIDS gelişir. Atazanavir ve ritonavir, HIV virüsünün çoğalması için gerekli olan bir enzim olan HIV proteazını bloke etmeye yardımcı olur. Atazanavir ve ritonavir, kanınızdaki HIV virüsü yükünü azaltabilir, vücudunuzun CD4+ (T) hücre arzını sürdürmesine yardımcı olabilir,

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg HIV veya AIDS'i tedavi eder mi?

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg, HIV enfeksiyonunu veya AIDS'i tedavi etmez ve fırsatçı enfeksiyonlar da dahil olmak üzere HIV-1 enfeksiyonu ile ilişkili hastalıkları yaşamaya devam edebilirsiniz. Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri 300 mg/100 mg kullanırken doktor kontrolünde kalmalısınız.

HIV-1 enfeksiyonunu yayabilecek şeyler yapmaktan kaçınin.

- **İğneleri veya diğer enjeksiyon ekipmanlarını paylaşmayın.**
- **Diş fırçası ve tıraş bıçağı gibi üzerinde kan veya vücut sıvıları olabilecek kişisel eşyaları paylaşmayın.**
- **Korunmasız hiçbir şekilde cinsel ilişkiye girmeyin.** Meni, vajinal salgılar veya kanla cinsel temas olasılığını azaltmak için her zaman lateks veya poliüretan prezervatif kullanarak güvenli seks yapın.

300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri kimler almamalıdır?

Aşağıdaki durumlarda 300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri almayın:

- **bazı ilaçları alıyor**(Bkz. "Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri, 300 mg/100 mg diğer ilaçlarla birlikte alma konusunda bilmem gereken önemli bilgiler nelerdir?") Ciddi yaşamı tehdit eden yan etkiler veya ölüm meydana gelebilir. 300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri almadan önce, aldığınız veya almayı planladığınız tüm ilaçları sağlık uzmanınıza bildirin. Bunlara diğer reçeteli ve reçetesiz ilaçlar, vitaminler ve bitkisel takviyeler dahildir.
- **atazanavir, ritonavir veya tablet bileşenlerinden herhangi birine alerjiniz varsa.**Aktif maddeler atazanavir ve ritonavirdir. Atazanavir'deki bileşenlerin tam listesi için bu broşürün sonuna bakın ve

Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg. Bu bileşenlerden herhangi birine karşı alerjik reaksiyonunuz olduğunu düşünüyorsanız, sağlık uzmanınıza söyleyin.

300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri almadan önce sağlık uzmanıma ne söylemeliyim?

Sağlık uzmanınıza şunları söyleyin:

- **Hamileyseniz veya hamile kalmayı planlıyorsanız.**300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerin doğmamış bebeğinize zarar verip vermeyeceği bilinmiyor. Hamile kadınlar, Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri nükleozid analogları adı verilen diğer HIV ilaçları ile birlikte alırken ciddi yan etkiler yaşamıştır. Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerin 300 mg/100 mg'in sizin için uygun olup olmadığına siz ve sağlık uzmanınız karar vermeniz gerekecektir. Hamileliğiniz sırasında 300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tablet aldığınız, doktorunuz veya sağlık uzmanınız çocuğunuzun gelişimini izlemek için düzenli ziyaretler isteyebilir. Bu tür ziyaretler, kan testleri ve diğer teşhis testlerini içerebilir.
- **Bebeğiniz doğduktan sonra,**Bebeğinizin cildinin veya gözlerinin beyaz kısmının sararması durumunda sağlık uzmanınıza söyleyin.
- **Emziriyorsanız. Emzirmeyin.**Atazanavir ve ritonavirin anne sütüyle bebeğinize geçip geçmediği ve bebeğinize zarar verip vermeyeceği bilinmiyor. Ayrıca HIV-1 bebeğe anne sütüyle geçebileceği için HIV-1'li anneler emzirmemelidir.
- **Karaciğer problemlerinizi varsa veya hepatit B veya C virüsü ile enfekte iseniz.**"300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerinin olası yan etkileri nelerdir?" bölümüne bakın.
- **Son dönem böbrek hastalığınız varsa**hemodiyaliz ile tedavi edildi.
- **Şeker hastalığınız varsa.**"300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerinin olası yan etkileri nelerdir?" bölümüne bakın.
- **Hemofiliniz varsa.**"300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerinin olası yan etkileri nelerdir?" bölümüne bakın.
- **Kalp probleminiz varsa.**
- **Aldığınız tüm ilaçlar hakkında** reçeteli ve reçetesiz ilaçlar, vitaminler ve bitkisel takviyeler dahil. Sağlık uzmanınıza göstermek için ilaçlarınızın bir listesini yanınızda bulundurun. Daha fazla bilgi için bkz. "Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri 300 mg/100 mg diğer ilaçlarla birlikte kullanma konusunda hangi önemli bilgileri bilmeliyim?" ve "Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri 300 mg/100 mg kimler almamalıdır?" Bazı ilaçlar, 300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri ile birlikte alındığında ciddi yan etkilere neden olabilir.

300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri nasıl almalıyım?

- **Atazanavir ve ritonavir tabletlerini her gün bir kez tam olarak sağlık uzmanınızın talimatına göre alın.**
- **Atazanavir ve ritonavir tabletlerini her zaman yemekle birlikte alınız.**(bir yemek veya atıştırma) daha iyi çalışmasına yardımcı olmak için. Atazanavir ve ritonavir tabletlerini her gün aynı saatte alın.
- Tabletler bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, kırılmamalı veya ezilmemelidir.

- **Antasitler veya didanosin alıyorsanız** Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri, 300 mg/100 mg tableti bu ilaçlardan 2 saat önce veya 1 saat sonra alınız.
- **Hazımsızlık için ilaç alıyorsanız, göğüste ağrılı yanma hissi, veya nizatidin gibi ülserler, famotidin, simetidin, ranitidin, rabeprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, veya pantoprazol,** sağlık uzmanınızla konuşun.
- **İlk önce sağlık uzmanınızla konuşmadan dozunuzu değiştirmeyin veya 300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri almayı bırakmayın.** Atazanavir ve ritonavir tabletleri alırken bir sağlık hizmeti sağlayıcısının bakımı altında kalmak önemlidir.
- **Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri tedarik ettiğinizde, 300 mg/100 mg azalmaya başlar,** sağlık hizmeti sağlayıcınızdan veya eczanenizden daha fazlasını alın. Atazanavir ve ritonavir tabletlerinin tükenmemesi önemlidir. İlaç kısa bir süreliğine de olsa kesilirse kanınızdaki HIV miktarı artabilir.
- **Atazanavir ve Ritonavir Tablet dozunuzu kaçırırsanız, 300 mg/100 mg,** mümkün olan en kısa sürede alınız ve ardından bir sonraki programlanmış dozunuzu normal zamanında alınız. Ancak bir sonraki dozunuzdan sonraki 6 saat içindeyse, unuttuğunuz dozu almayınız. Bekleyin ve bir sonraki dozu normal zamanında alın. Bir sonraki dozu ikiye katlamayın. **Atazanavir ritonavir tabletinizin veya diğer HIV karşıtı ilaçlarınızın hiçbir dozunu atlamamanız önemlidir.**
- **Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerin reçete edilen dozundan fazlasını alırsanız, 300 mg/100 mg,** hemen sağlık kuruluşu veya zehir kontrol merkezini arayın veya hemen en yakın hastanenin acil servisine gidin.

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg'in olası yan etkileri nelerdir?

Aşağıdaki yan etkiler listesi **olumsuzluk** tamamlamak. Yeni veya devam eden semptomları sağlık uzmanınıza bildirin. Yan etkiler hakkında sorularınız varsa, sağlık uzmanınıza sorun. Sağlık uzmanınız bu yan etkileri yönetmenize yardımcı olabilir.

"Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri, 300 mg/100 mg diğer ilaçlarla birlikte kullanma konusunda hangi önemli bilgileri bilmeliyim?" bölümüne bakın.

Aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir:

- **hafif kızarıklık** (kızarıklık ve kaşıntı) bazen başka semptomlar olmadan ortaya çıkar, çoğunlukla ilaç başladıktan sonraki ilk birkaç hafta içinde. Döküntüler genellikle tedavide herhangi bir değişiklik olmaksızın 2 hafta içinde kaybolur. Döküntü oluşursa sağlık uzmanınıza söyleyin.
- **şiddetli döküntü:** Döküntü, ciddi olabilecek ve potansiyel olarak ölüme neden olabilecek diğer semptomlarla birlikte gelişebilir.

Aşağıdaki belirtilerden herhangi biriyle birlikte bir döküntü geliştirirseniz, 300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri kullanmayı bırakın ve hemen sağlık uzmanınızı arayın:

- nefes darlığı
- genel hastalık hissi veya "grip benzeri" semptomlar
- ateş
- kas veya eklem ağrıları
- konjonktivit ("pembe göz" gibi kırmızı veya iltihaplı gözler)
- kabarcıklar

- ağız yaraları
 - yüzünün şişmesi
- **cilt veya gözlerin sararması.**Bu etkiler, kandaki bilirubin seviyelerindeki artışlardan kaynaklanabilir (bilirubin karaciğer tarafından yapılır). Bu etkiler karaciğerinize, cildinize veya gözlerinize zarar vermese de, cildiniz veya gözlerinizin beyaz kısmı sararırsa derhal sağlık uzmanınızı arayın.
 - **Kalbinizin atış şeklinde bir değişiklik (kalp ritmi değişikliği) veya PR uzaması olarak adlandırılan kalbinizin elektriksel aktivitesinde değişiklik.**Baş dönmesi, sersemlik, bayılma veya bayılma ve anormal kalp atışı hissederseniz hemen sağlık uzmanınızı arayın. Bunlar bir kalp probleminin belirtileri olabilir.
 - **diyabet ve yüksek kan şekeri (hiperglisemi)**atazanavir ve ritonavir gibi proteaz inhibitörü ilaçları alan bazı hastalarda kan şekeri yükselebilir, diyabet gelişebilir veya diyabetiniz kötüleşebilir. Bazı hastalarda proteaz inhibitörleri almadan önce şeker hastalığı vardı, bazılarında ise yoktu. Bazı hastaların diyabet ilaçlarında değişikliğe ihtiyacı olabilir.
 - **karaciğer hastalığı.**Hepatit B veya C dahil karaciğer hastalığınız varsa, atazanavir ve ritonavir gibi anti-HIV ilaçları aldığınızda karaciğer hastalığınız kötüleşebilir. Ritonavir'i diğer anti-HIV ilaçları ile birlikte alan bazı kişilerde, yaşamı tehdit edebilecek karaciğer sorunları gelişmiştir. Atazanavir ve ritonavir ile kombinasyon tedaviniz sırasında doktorunuz düzenli kan testleri yapmalıdır. Kronik hepatit B veya C enfeksiyonunuz varsa, karaciğer sorunları geliştirme şansınız yüksek olduğundan doktorunuz kan testlerinizi daha sık kontrol etmelidir. Aşağıdaki karaciğer problemlerinden herhangi birine sahipseniz doktorunuza söyleyiniz:
 - iştah kaybı
 - kaburgalarınızın altında sağ tarafınızda ağrı veya hassasiyet
 - cildinizin veya gözlerinizin beyazlarının sararması
 - kaşınan cilt
 - **böbrek taşı**atazanavir alan hastalarda bildirilmiştir. belirtileri veya semptomları geliştirirseniz böbrek taşları (yan tarafınızda ağrı, idrarınızda kan, idrar yaparken ağrı) derhal doktorunuza söyleyiniz.
 - **safra kesesi bozuklukları**(atazanavir ve ritonavir tabletleri alan hastalarda safra taşı ve safra kesesi iltihabı içerebilir) bildirilmiştir. Safra taşı belirtileri veya semptomları (karnın sağ veya orta üst kısmında ağrı, ateş, mide bulantısı ve kusma veya cilt ve göz beyazlarının sararması) geliştirirseniz, derhal sağlık uzmanınıza bildirin.
 - **pankreasınızın şişmesi (pankreatit).**atazanavir ve ritonavir tabletleri, ölüme yol açabilecek ciddi pankreas sorunlarına neden olabilir. Aşağıdakiler gibi pankreatit belirtileriniz veya semptomlarınız varsa hemen doktorunuza bildirin:
 - Mide bulantısı
 - Kusma
 - mide (karın) ağrısı
 - **bazı hemofili hastaları**atazanavir ve ritonavir gibi proteaz inhibitörleri ile artan kanama sorunları vardır.
 - **vücut yağındaki değişiklikler.**Bu değişiklikler, üst sırt ve boyunda ("buffalo kambur"), göğüste ve gövde çevresinde artan miktarda yağ içerebilir. Bacaklar, kollar ve yüzdeki yağ kaybı da olabilir. Bu koşulların nedeni ve uzun vadeli sağlık etkileri şu anda bilinmemektedir.
 - **bağışıklık yeniden yapılandırma sendromu.**HIV ilaçları almaya başladığınızda bağışıklık sisteminizde değişiklikler olabilir. Bağışıklık sisteminiz güçlenebilir ve enfeksiyon kapmış enfeksiyonlarla savaşmaya başlayabilir.

uzun zamandır vücudunda saklı. HIV ilacınıza başladıktan sonra yeni semptomlar yaşamaya başlarsanız hemen doktorunuzu arayın. İlerlemiş HIV enfeksiyonu (AIDS) olan ve fırsatçı enfeksiyon öyküsü olan bazı hastalarda, anti-HIV tedavisine başlandıktan hemen sonra önceki enfeksiyonlardan kaynaklanan iltihaplanma belirtileri ve semptomları ortaya çıkabilir.

- **Kolesterol ve trigliserit seviyelerinde artış.**Atazanvir ve ritonavir tabletleri ile tedavi, kandaki kolesterol ve trigliserit seviyenizi artırabilir. Atazanvir ve ritonavir tabletleri ile tedavinize başlamadan önce ve kolesterol ve trigliserit seviyelerinizde bir artış olup olmadığını kontrol etmek için doktorunuz düzenli olarak kan testleri yapmalıdır.
- **alerjik reaksiyonlar.**Bazen bu alerjik reaksiyonlar şiddetli hale gelebilir ve hastanede tedavi gerektirebilir. Döküntü gelişirse hemen doktorunuzu aramalısınız. Almayı bırakmak**Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg**ve aşağıdaki şiddetli alerjik reaksiyon belirtilerinden herhangi birine sahipseniz hemen tıbbi yardım alın:
 - nefes almada zorluk
 - hırıltı
 - baş dönmesi veya bayılma
 - boğazda sıkışma veya ses kısıklığı
 - hızlı kalp atışı veya göğsünüzde çarpma (taşikardi)
 - terlemek
 - yüzünüzün, dudaklarınızın veya dilinizin şişmesi
 - kas veya eklem ağrısı
 - kabarcıklar veya cilt lezyonları
 - ağız yaraları veya ülserler

Atazanavir ve ritonavir tabletlerinin diğer anti-HIV ilaçlarıyla birlikte alınmasının diğer yaygın yan etkileri arasında mide bulantısı; baş ağrısı; karın ağrısı; kusma; ishal; depresyon; ateş; baş dönmesi; uyku problemi; ellerde veya ayaklarda veya dudak çevresinde uyuşma, karıncalanma veya yanma; kas ağrısı; zayıf veya yorgun hissetmek; döküntü; ve üst ve alt mide (karın) ağrıları.

300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri diğer ilaçlarla birlikte alma konusunda hangi önemli bilgileri bilmeliyim?

Aşağıdaki ilaçları alıyorsanız Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri 300 mg/100 mg kullanmayınız (aldığınız tüm ilaçları doktorunuza söyleyiniz). Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg, bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında ciddi, yaşamı tehdit eden yan etkilere veya ölüme neden olabilir.

- Ergot ilaçları: dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin ve ergotrat maleat gibi metilergonovin ve diğerleri (migren baş ağrıları için kullanılır).
- Pimozid (Tourette hastalığı için kullanılır).
- Sisaprid (belirli mide problemlerinde kullanılır).
- Triazolam (uykusuzluk için kullanılır).
- Midazolam (sedasyon için kullanılır), ağızdan alındığında.
- Lurasidon
- Amiodaron, dronedaron, flecainde, propafenon veya kinidin
- Kolşisin, böbrek ve/veya karaciğer problemlerin varsa

**Aşağıdaki ilaçları Atazanavir ve Ritonavir Tablet 300 mg/100 mg ile birlikte almayınız.
olası ciddi yan etkiler:**

- İrinotekan, kanser için kullanılır.
- HIV enfeksiyonu için kullanılan indinavir. Hem atazanavir hem de indinavir bazen kanda artan bilirubin seviyelerine neden olur.
- Kolesterol düşürücü ilaçlar lovastatin veya simvastatin.
- Alfuzosin, prostatın iyi huylu büyümesini tedavi etmek için kullanılır.
- Sildenafil, pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılır.

**Aşağıdaki ilaçları 300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri ile birlikte almayınız
çünkü bunlar kanınızdaki atazanavir miktarını azaltabilir.**Bu, HIV viral yükünün artmasına neden olabilir. Atazanavir'e direnç veya diğer HIV ilaçlarına çapraz direnç gelişebilir:

- Rifampin (tüberküloz için kullanılır).
- Sarı Kantaron (*hipericum perforatum*), diyet takviyesi olarak satılan bir bitkisel ürün veya St. John's wort içeren ürünler.
- Nevirapin, HIV enfeksiyonu için kullanılır.

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg ile birlikte aşağıdaki ilaçlar önerilmemektedir:

- KOAH olarak da bilinen astım, amfizem/kronik obstrüktif akciğer hastalığını tedavi etmek için kullanılan salmeterol ve flutikazonlu salmeterol.
- Mantar enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan vorikonazol.
- Boceprevir, yetişkinlerde kronik hepatit C enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılır.

Aşağıdaki ilaçlar, sağlık uzmanınızın tedavinizi daha yakından izlemesini gerektirebilir (bazı ilaçlar için doz veya doz programında değişiklik gerekebilir):

- Erektile disfonksiyonu tedavi etmek için kullanılan tadalafil, vardenafil veya sildenafil. Atazanavir, tadalafil, vardenafil veya sildenafil ile meydana gelebilecek ciddi yan etki olasılığını artırabilir. Sağlık uzmanınız size söylemediği sürece, atazanavir alırken tadalafil, vardenafil veya sildenafil kullanmayın.
- Pulmoner arteriyel hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılan tadalafil veya bosentan.
- Atorvastatin veya rosuvastatin. Atazanavir'i bu kolesterol düşürücü ilaçla birlikte alırsanız, ciddi yan etki olasılığı artar.
- Anormal kalp ritmi için ilaçlar: amiodaron, lidokain, kinidin
- Rifabutin, tüberküloz tedavisinde kullanılan bir antibiyotik.
- bedakuilin
- Ağrıyı ve narkotik ağrı kesicilere bağımlılığı tedavi etmek için kullanılan buprenorfin veya buprenorfin/nalokson.
- Bepridil, göğüs ağrısı için kullanılır.
- Varfarin.
- Amitriptilin, desipramin, doksepin, trimipramin, imipramin veya protriptilin gibi trisiklik antidepresanlar.

- Organ nakli reddini önleyen ilaçlar: siklosporin, sirolimus veya takrolimus.
- Antidepresan trazodon.
- Antipsikotik ketiapin.
- Alerjik semptomları veya astımı tedavi etmek için burundan verilen veya solunan flutikazon propiyonat. Doktorunuz sizi flutikazondan uzak tutmayı tercih edebilir.
- Gut hastalığını önlemek veya tedavi etmek veya ailevi Akdeniz ateşini tedavi etmek için kullanılan kolşisin.

Aşağıdaki ilaçlar, Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg veya diğer ilacın doz veya doz planında değişiklik gerektirebilir:

- Sakinavir.
- Ritonavir.
- Efavirenz.
- Antasitler veya tamponlu ilaçlar.
- Didanosin.
- Tenofovir disoproksil fumarat.
- Rifabutin.
- Diltiazem, verapamil ve diğerleri gibi kalsiyum kanal blokerleri.
- Klaritromisin.
- Hazımsızlık, mide ekşimesi veya nizatidin, famotidin, simetidin veya ranitidin gibi ülser ilaçları.
- Karbamazepin, fenitoin veya fenobarbital veya lamotrijin gibi antiepileptik ilaçlar.

Etkili bir doğum kontrol yöntemi seçme konusunda sağlık uzmanınızla konuşun.Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg, doğum kontrol hapları veya doğum kontrol bandı gibi hormonal kontraseptiflerin güvenliğini ve etkinliğini etkileyebilir. Hormonal kontraseptifler HIV'in başkalarına yayılmasını engellemez.

Unutma:

- 1. Aldığınız tüm ilaçları bilin.**
- 2. Aldığınız tüm ilaçları sağlık uzmanınıza bildirin.**
- 3. Sağlık uzmanınızla konuşmadan yeni bir ilaca başlamayın.**

300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri nasıl saklamalıyım?

- Atazanavir ve Ritonavir Tabletler, 300 mg/100 mg 30 °C'nin (86 °F) altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Yapmak **olumsuzluk**bu ilacı banyo ecza dolabı gibi nemli bir yerde veya mutfak lavabosunun yakınında saklayın.
- İlacınızı sıkıca kapatılmış bir kaptaki saklayın.
- Bu ürünün orijinal veya USP eşdeğeri sıkı kap (150 ml veya daha az) dışında 2 haftadan uzun süre yüksek neme maruz bırakılması önerilmez.
- Tüm ilaçları her zaman çocukların ve evcil hayvanların erişemeyeceği bir yerde saklayın. olan ilacı saklamayın

güncelliğini yitirmiş veya artık ihtiyacınız olmayan Kullanılmayan ilaçları, mümkün olduğunda topluluk geri alma imha programları aracılığıyla atın veya 300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri tanınmayan, kapalı bir kaptaki ev çöpüne atın.

Atazanavir ve Ritonavir Tabletler hakkında genel bilgiler, 300 mg/100 mg

Şişe ağzının üzerindeki conta kırık veya eksikse kabul etmeyin. Bu ilaç sizin özel durumunuz için reçete edilmiştir. Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri, 300 mg/100 mg başka bir durum için kullanmayınız. 300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri, sizinle aynı semptomlara sahip olsalar bile başkalarına vermeyin. Onlara zarar verebilir. **Atazanavir ve Ritonavir Tabletleri, 300 mg/100 mg ve tüm ilaçları çocukların ve evcil hayvanların erişemeyeceği bir yerde saklayın.**

Bu özet, 300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletler hakkında bilinmesi gereken her şeyi içermez. İlaçlar bazen hasta bilgilendirme broşürlerinde belirtilmeyen durumlar için reçete edilir. Hiçbir yazılı özeti sağlık uzmanınızla dikkatli bir tartışmanın yerini alamayacağını unutmayın. Daha fazla bilgi isterseniz, sağlık uzmanınızla görüşün veya www.cipla.com adresini ziyaret edin veya 1-866-604-3268 numaralı telefonu arayabilirsiniz.

300 mg/100 mg Atazanavir ve Ritonavir Tabletlerin içindekiler nelerdir?

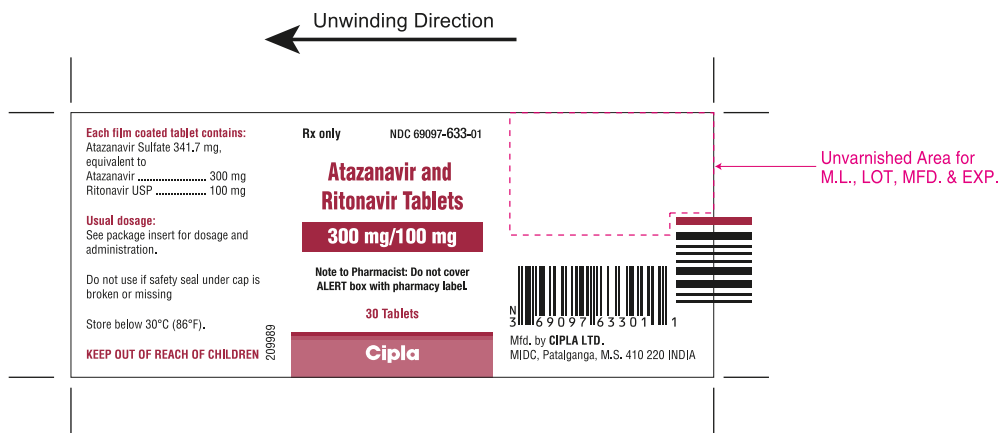
Aktif madde: atazanavir, ritonavir

Aktif Olmayan Malzemeler: susuz dibazik kalsiyum fosfat, kolloidal silikon dioksit, kopovidon, krosopovidon, hipromelloz, laktoz monohidrat, magnezyum stearat, sodyum stearil fumarat, sorbitan monolaurat, talk, sarı demir oksit. Tabletler, lesitin, makrogol (polietilen glikol), hidrolize polivinil alkol, talk, titanyum dioksit, sarı demir oksitten yapılmış bir film (opadry II 85G520033 sarı) ile kaplanmıştır.

Tarafından üretildi:

Çipla Ltd.
Arsa No A - 42 (Birim II), MIDC,
Patalganga, Raigad Bölgesi,
Maharashtra,
Pin kodu: 410 220.
Hindistan.

Revize: 10/2017



RAMA - D:\JOBS\PEPFAR\Atazanavir and Ritonavir Tablets 300-100mg\
209989 Atazanavir and Ritonavir Tablets 300-100mg Label USA.ai
Actual size: 85 x 35 mm
Date: 25-10-2017



Cipla

Note to Pharmacist:
Do not cover ALERT box with pharmacy label.
100 Tablets (10 blister cards of 10 tablets each)

300 mg/100 mg

Atazanavir and Ritonavir Tablets

NDC 69097-633-21

Rx only

21053296

Rx only

NDC 69097-633-21

Atazanavir and Ritonavir Tablets

300 mg/100 mg

Note to Pharmacist:
Do not cover ALERT box with pharmacy label.

100 Tablets (10 blister cards of 10 tablets each)

Cipla

Atazanavir and Ritonavir Tablets

300 mg/100 mg

Each film coated tablet contains:
Atazanavir Sulfate 341.7 mg, equivalent to
Atazanavir 300 mg
Ritonavir USP 100 mg

Usual dosage:
See package insert for dosage and administration.

Store below 30°C (86°F).

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

Rx only

NDC 69097-633-21

Atazanavir and Ritonavir Tablets

300 mg/100 mg

Note to Pharmacist:
Do not cover ALERT box with pharmacy label.

100 Tablets (10 blister cards of 10 tablets each)

Cipla

Atazanavir and Ritonavir Tablets

300 mg/100 mg



Mfd. by **CIPLA LTD.**
MIDC, Patalganga, M.S. 410 220 INDIA

Unvarnished Area for
M.L., LOT, MFG & EXP.

Unwinding Direction



RAMA - D:\JOBS\PEPFAR\Atazanavir and Ritonavir Tablets 300-100mg\
21054448 Atazanavir and Ritonavir Tablets 300-100mg Blister Foil USA.ai
Blister Size: 84 x 156 mm
date: 25-10-2017