TITLE - ATAZANAVIR + EMTRICITABINE + RITONAVIR + TENOFOVIR / REATIX MEDICATION PATIENT INFORMATION IN VIETNAMESE

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com

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

ĐIỂM NỔI BẬT CỦA THÔNG TIN PHÂN PHỐI
Những điểm nổi bật này không bao gồm tất cả thông tin cần thiết để sử dụng ATAZANAVIR VÀ RITONAVIR TABLETS, 300 mg / 100 mg một cách an toàn và hiệu quả. Xem thông tin kê đơn đầy đủ cho TABLETS ATAZANAVIR VÀ RITONAVIR.

ATAZANAVIR và RITONAVIR Viên nén, 300 mg / 100 mg để uống

---------- **CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG ----------** Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg, kết hợp giữa chất ức chế protease và chất ức chế CYP3A, được chỉ định sử dụng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV-1 (1)

- - - - - - - - - - - - - LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG ---------- Uống Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg với thức ăn.

- *Người lớn và bệnh nhi (ít nhất 6 tuổi và nặng 35 kg):*Atazanavir và Ritonavir Tablet, 300 mg / 100 mg x 1 lần / ngày với thức ăn. (2.1)
- *Thai kỳ:*Atazanavir và Ritonavir Tablet, 300 mg / 100 mg một lần mỗi ngày với thức ăn, có sửa đổi liều lượng đối với một số thuốc dùng đồng thời. (2.2)

- - - - - - - - - - HÌNH THỨC LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH MẠNH ----------
Máy tính bảng: 300 mg atazanavir (tương đương với 341,7 mg atazanavir sulfat) và 100 mg ritonavir (3)

- CHỐNG CHỈ ĐỊNH----------

Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg được chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn cảm (ví dụ: ban đỏ đa dạng, phát ban da nhiễm độc, hoặc hội chứng Stevens-Johnson) với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm này. (4)

Dùng chung với alfuzosin, triazolam, midazolam dùng đường uống, dẫn xuất ergot, rifampin, irinotecan, lurasidone, lovastatin, simvastatin, indinavir, cisapride, pimozide, St. John's wort, và sildenafil khi được dùng dưới dạng REVATIO®. (4)

- - - - - - - - - - - - - - - - CẢNH BÁO VÀ ĐỀ PHÒNG----------
*Bất thường dẫn truyền tim:*Sự kéo dài khoảng PR có thể xảy ra ở một số bệnh nhân. Thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân mắc bệnh hệ thống dẫn truyền từ trước hoặc khi dùng chung với các thuốc khác có thể kéo dài khoảng thời gian PR (5.2, 6.4, 7.3, 12.2, 17.3)
*Nhiễm độc gan:*Tử vong đã xảy ra. Theo dõi chức năng gan trước và trong khi điều trị, đặc biệt ở những bệnh nhân mắc bệnh gan tiềm ẩn, bao gồm cả viêm gan B và viêm gan C, hoặc tăng transaminase rõ rệt (5.3, 6.3, 6.4, 8.8)
*Viêm tụy:*Tử vong đã xảy ra; đình chỉ liệu pháp khi thích hợp về mặt lâm sàng (5.4)
*Phản ứng dị ứng / Quá mẫn cảm:*Phản ứng dị ứng đã được báo cáo và bao gồm sốc phản vệ, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, co thắt phế quản và phù mạch. Ngừng điều trị nếu các phản ứng nghiêm trọng, bao gồm phát ban, phát triển (5.5)
*Tăng bilirubin máu:*Hầu hết bệnh nhân bị tăng bilirubin gián tiếp không có triệu chứng, điều này có thể hồi phục khi ngừng thuốc. Không giảm liều. Nếu xảy ra đồng thời sự gia tăng transaminase, hãy đánh giá các nguyên nhân thay thế (5.6)
*Tăng cholesterol toàn phần và chất béo trung tính:*Theo dõi trước khi điều trị và định kỳ sau đó. (5,7)
*Bệnh sỏi thận và sỏi mật có*đã được báo cáo. Xem xét gián đoạn hoặc ngừng tạm thời (5.8)
Bệnh nhân có thể phát triển bệnh mới khởi phát hoặc đợt cấp của bệnh đái tháo đường, tăng đường huyết (5,9)
Bệnh nhân có thể xuất hiện hội chứng phục hồi miễn dịch. (5.10) Bệnh nhân có thể bị tái phân phối / tích tụ mỡ trong cơ thể. (5.11) *Bệnh máu khó đông:* Chảy máu tự phát có thể xảy ra và có thể cần thêm yếu tố VIII (5.12)

- PHẢN ỨNG TRÁI NGƯỢC---------- Atazanavir: Các phản ứng có hại thường gặp nhất (lớn hơn hoặc bằng 2%) là buồn nôn, vàng da / xơ cứng đốt sống, phát ban, nhức đầu, đau bụng, nôn mửa, mất ngủ, các triệu chứng thần kinh ngoại biên, chóng mặt, đau cơ, tiêu chảy, trầm cảm và sốt. (6.1, 6.2)
Ritonavir: Các phản ứng có hại thường gặp nhất là đường tiêu hóa (bao gồm tiêu chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng (trên và dưới)), rối loạn thần kinh (bao gồm dị cảm miệng và dị cảm miệng), phát ban, và mệt mỏi / suy nhược (6.1)

Để báo cáo CÁC PHẢN ỨNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN, hãy liên hệ với CIPLA theo số 1- 866-604-3268 hoặc FDA theo số 1-800-FDA-1088 hoặc www.fda.gov/medwatch.

- TƯƠNG TÁC THUỐC ---------- Sử dụng đồng thời Atazanavir và Viên nén Ritonavir, 300 mg / 100 mg có thể làm thay đổi nồng độ của các loại thuốc khác và các loại thuốc khác có thể làm thay đổi nồng độ của atazanavir, ritonavir. Các tương tác thuốc-thuốc tiềm ẩn phải được xem xét trước và trong khi điều trị (4, 5.1, 7, 12.3)

- - - - - - - - - - - - - - - SỬ DỤNG TRONG DÂN SỐ CỤ THỂ ---------- *Thai kỳ:* Dữ liệu hiện có trên người và động vật cho thấy atazanavir không làm tăng nguy cơ mắc các dị tật bẩm sinh lớn so với tỷ lệ nền. (8.1)

*Cho con bú:*Việc cho con bú không được khuyến khích. (8.2) Đồng nhiễm viêm gan B hoặc C: Theo dõi men gan (5.3)
*Suy thận:*Không sử dụng cho bệnh nhân đã có kinh nghiệm điều trị bệnh thận giai đoạn cuối được chạy thận nhân tạo (2.3, 8.6)
*Suy gan:*không nên dùng cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan (2,4, 8,8)

Xem 17 để biết THÔNG TIN HỘI CHỨNG BỆNH NHÂN và ghi nhãn bệnh nhân được FDA chấp thuận.

Sửa đổi: 10/2017

THÔNG TIN PHÂN PHỐI ĐẦY ĐỦ: NỘI DUNG*
THÔNG TIN CÀI ĐẶT ĐẦY ĐỦ 1 CHỈ ĐỊNH VÀ CÁCH SỬ DỤNG
2 LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG
2.1 Liều lượng Khuyến nghị
2.2 Mang thai
2.3 Suy thận
2.4 Suy gan
3 HÌNH THỨC LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH MẠNH 4 CHỐNG CHỈ ĐỊNH
5 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG
5.1 Tương tác thuốc
5.2 Bất thường dẫn truyền tim / kéo dài khoảng thời gian PR
5.3 Độc tính trên gan / Các phản ứng ở gan
5.4 Viêm tụy
5.5 Phản ứng dị ứng / Quá mẫn / Phát ban
5.6 Tăng bilirubin máu
5.7 Rối loạn lipid
5.8 Bệnh sỏi thận và sỏi đường mật
5.9 Nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại nghiêm trọng do tương tác thuốc
5.10 Đái tháo đường / Tăng đường huyết
5.11 Hội chứng phục hồi miễn dịch
5.12 Phân phối lại chất béo
5.13 Bệnh máu khó đông
5.14 Kháng cự / Chống chéo
5.15 Kiểm tra trong phòng thí nghiệm
6 PHẢN ỨNG CÓ LỢI
6.1 Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng ở người lớn
6.2 Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhi
6.3 Bệnh nhân đồng nhiễm vi rút viêm gan B và / hoặc vi rút viêm gan C
6.4 Kinh nghiệm lâm sàng **7**
TƯƠNG TÁC THUỐC
7.1 Khả năng ảnh hưởng đến các loại thuốc khác
7.2 Khả năng các loại thuốc khác ảnh hưởng đến Atazanavir
7.3 Tương tác thuốc đã được thiết lập và có tiềm năng đáng kể khác
7.4 Thuốc không có tương tác được quan sát hoặc dự đoán với Atazanavir

8 CÁCH SỬ DỤNG TRONG DÂN SỐ CỤ THỂ
8.1 Mang thai
8.2 Cho con bú
8.3 Phụ nữ và Nam giới về Tiềm năng Sinh sản
8.4 Sử dụng cho Trẻ em
8.5 Sử dụng cho người già
8.6 Tuổi / Giới tính
8.7 Suy giảm chức năng thận
8.8 Suy giảm chức năng gan
10 LIỀU LƯỢNG
11 MÔ TẢ
12 DƯỢC LÂM SÀNG
12.1 Cơ chế hoạt động
12.2 Dược lực học
12.3 Dược động học
12.4 Vi sinh
13 ĐỘC TÍNH KHÔNG TIỂU HỌC
13.1 Phát sinh ung thư, Gây đột biến, Suy giảm khả năng sinh sản
14 NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG
14.1 Bệnh nhân người lớn không có điều trị bằng thuốc kháng vi rút trước
14.2 Bệnh nhân người lớn được điều trị bằng thuốc kháng vi rút trước đó
14.3 Bệnh nhi
16 CÁCH CUNG CẤP / LƯU TRỮ VÀ XỬ LÝ 17 THÔNG TIN XỬ LÝ BỆNH NHÂN

*** Các phần hoặc tiểu mục bị bỏ qua trong thông tin kê đơn đầy đủ sẽ không được liệt kê.**

THÔNG TIN PHÂN PHỐI ĐẦY ĐỦ

1 CHỈ ĐỊNH VÀ CÁCH SỬ DỤNG

Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg được chỉ định kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV-1.

Hạn chế sử dụng:

- Việc sử dụng atazanavir / ritonavir ở những bệnh nhân đã từng điều trị nên được hướng dẫn bởi số lượng các chất thay thế kháng chất ức chế protease ban đầu ban đầu [xem *Vi sinh (12.4)*].

2 LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Khuyến nghị về liều lượng chung:

- Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg phải được dùng với thức ăn ..
- Khi đồng hành với H_2- Thuốc đối kháng thụ thể hoặc thuốc ức chế bơm proton, có thể phải tách liều.
- Khi dùng đồng thời với các công thức đệm hoặc bao tan trong ruột didanosine, Atazanavir và Ritonavir Tablets, nên cho uống 300 mg / 100 mg (cùng với thức ăn) 2 giờ trước hoặc 1 giờ sau didanosine.

2.1 Liều lượng Khuyến nghị

Người lớn và bệnh nhi (ít nhất 6 tuổi và nặng 35 kg): Liều khuyến cáo là một viên mỗi ngày với thức ăn.

2,2 Thai kỳ

Liều lượng trong thời kỳ mang thai và sau khi sinh:

- Nó chỉ nên được dùng cho phụ nữ mang thai với các chủng HIV-1 nhạy cảm với atazanavir, một thành phần của Atazanavir và Viên nén Ritonavir.

- Không nên dùng cho phụ nữ mang thai có kinh nghiệm điều trị trong 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối thai kỳ, khi dùng chung với H_2- thuốc đối kháng thụ thể hoặc tenofovir vì liều atazanavir cao hơn được yêu cầu. Không có đủ dữ liệu để khuyến nghị một liều atazanavir để sử dụng với cả H_2-thuốc đối kháng thụ thể và tenofovir ở phụ nữ có thai đã được điều trị.

- Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân sau sinh. Tuy nhiên, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ về các tác dụng ngoại ý vì atazanavir, một thành phần của Atazanavir và Ritonavir Tablets, có thể tiếp xúc với thuốc cao hơn trong 2 tháng đầu sau khi sinh. [*Xem Sử dụng trong các quần thể cụ thể (8.1) và Dược lý lâm sàng (12.3).*]

2.3 Suy thận

Bệnh nhân chưa từng điều trị:
Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận, kể cả bệnh nhân chưa điều trị nhưng bệnh thận giai đoạn cuối được quản lý bằng thẩm phân máu.

Bệnh nhân đã có kinh nghiệm điều trị:
Atazanavir và Ritonavir Tablets không nên dùng cho bệnh nhân đã từng điều trị HIV bị bệnh thận giai đoạn cuối được chạy thận nhân tạo. [*Xem Sử dụng trong các Quần thể Cụ thể (8.7)*]. Không cần điều chỉnh liều đối với những bệnh nhân suy thận đã từng điều trị khác.

2,4 Suy gan

Atazanavir và Ritonavir Tablets không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân suy gan, vì atazanavir cùng với ritonavir chưa được nghiên cứu trong dân số đó. [Xem *Cảnh báo và Biện pháp phòng ngừa (5.3) và Sử dụng trong các Quần thể Cụ thể (8.8)*].

3 HÌNH THỨC LIỀU LƯỢNG VÀ SỨC MẠNH

Atazanavir và viên nén ritonavir chứa 300mg atazanavir (tương đương 341,7 mg atazanavir sulfat) và 100 mg ritonavir. Viên nén có màu vàng, hình viên nang, hai mặt lồi, viên nén bao phim có khắc chữ "SVN" ở một mặt và mặt còn lại là trơn.

4 CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg:

- ở những bệnh nhân đã biết quá mẫn cảm (ví dụ: ban đỏ đa dạng, phát ban da nhiễm độc, hoặc hội chứng Stevens-Johnson) với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm này.

- khi dùng chung với các thuốc phụ thuộc nhiều vào độ thanh thải CYP3A hoặc UGT1A1 và nồng độ thuốc trong huyết tương tăng cao có liên quan đến các biến cố nghiêm trọng và / hoặc đe dọa tính mạng. Những loại thuốc này và các loại thuốc chống chỉ định khác được liệt kê trong Bảng 1.

- khi dùng chung với các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A và có thể dẫn đến giảm phơi nhiễm và làm mất tác dụng của atazanavir (xem Bảng 1).

Bảng 1: Thuốc chống chỉ định với Atazanavir và viên nén Ritonavir

Nhóm thuốc	Thuốc trong nhóm chống chỉ định với atazanavir	Nhận xét lâm sàng
Alpha 1-Adrenoreceptor Đối kháng	Alfuzosin	Có khả năng tăng nồng độ alfuzosin, có thể dẫn đến hạ huyết áp.
Antianginal	Ranolazine	Có khả năng xảy ra các phản ứng nghiêm trọng và / hoặc đe dọa tính mạng.
Chống loạn nhịp	Amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, quinidine	Có khả năng mắc chứng loạn nhịp tim
Chống bệnh gút	Colchicinemột	Có khả năng xảy ra các phản ứng nghiêm trọng và / hoặc đe dọa tính mạng ở bệnh nhân suy thận và / hoặc gan
Vật liệu chống vi khuẩn	Rifampin	Rifampin làm giảm đáng kể nồng độ atazanavir trong huyết tương, có thể làm mất tác dụng điều trị và phát triển kháng thuốc.
Antineoplastics	Irinotecan	Atazanavir ức chế UGT1A1 và có thể cản trở sự chuyển hóa của irinotecan, dẫn đến tăng độc tính của irinotecan.
Thuốc chống loạn thần	Lurasidone Pimozide	Có thể xảy ra các phản ứng nghiêm trọng và / hoặc đe dọa tính mạng nếu dùng cùng với atazanavir và ritonavir. Có khả năng xảy ra các phản ứng nghiêm trọng và / hoặc đe dọa tính mạng như rối loạn nhịp tim.
Benzodiazepines	Triazolam, uống midazolam	Triazolam và midazolam dùng đường uống được chuyển hóa rộng rãi bởi CYP3A4. Dùng đồng thời triazolam hoặc uống midazolam với atazanavir có thể làm tăng nồng độ của các benzodiazepin này. Có khả năng xảy ra các biến cố nghiêm trọng và / hoặc đe dọa tính mạng như dùng thuốc an thần kéo dài hoặc gia tăng hoặc ức chế hô hấp.
Các phái sinh Ergot	Dihydroergotamine, ergotamine, ergonovine, methylergonovine	Có khả năng xảy ra các sự kiện nghiêm trọng và / hoặc đe dọa tính mạng như ngộ độc ergot cấp tính, đặc trưng bởi co thắt mạch ngoại vi và thiếu máu cục bộ ở các chi và các mô khác.
GI Motility Agent	Cisapride	Có khả năng xảy ra các phản ứng nghiêm trọng và / hoặc đe dọa tính mạng như rối loạn nhịp tim.
Những sản phẩm thảo dược	St. John's wort (*Hypericum perforatum*)	Có thể dẫn đến mất đáp ứng virus và có thể đề kháng với atazanavir và ritonavir.
HMG-CoA Reductase Chất ức chế	Lovastatin, simvastatin	Có khả năng xảy ra các phản ứng nghiêm trọng như bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân.
Chất ức chế PDE5	Sildenafilbkhi được sử dụng để điều trị phối tăng huyết áp động mạch	Có khả năng xảy ra các tác dụng ngoại ý liên quan đến sildenafil (bao gồm rối loạn thị giác, hạ huyết áp, choáng và ngất).
Chất ức chế protease	Indinavir	Cả atazanavir và indinavir đều liên quan đến

		tăng bilirubin máu gián tiếp (không liên hợp).
Thuốc ngủ ngủ an thần	Midazolam uống, triazolam	Kéo dài hoặc tăng cường an thần hoặc ức chế hô hấp.

[một]Xem *Tương tác thuốc, Bảng 8 (7)* đối với liều colchicine ở bệnh nhân có chức năng gan và thận bình thường.
[b]Xem *Tương tác thuốc, Bảng 8 (7)* để phối hợp với sildenafil khi dùng liều để điều trị rối loạn cương dương.

5 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

5.1 Tương tác thuốc

Atazanavir

Xem Bảng 1 để biết danh sách các loại thuốc được chống chỉ định sử dụng với atazanavir do các tác dụng phụ có thể đe dọa tính mạng, tương tác thuốc đáng kể hoặc mất hoạt tính virus [Xem *Chống chỉ định (4)*]. Vui lòng tham khảo Bảng 8 để biết các tương tác thuốc đã thiết lập và có khả năng xảy ra đáng kể khác [xem *Tương tác thuốc (7.3)*].

5.2 Bất thường dẫn truyền tim / kéo dài khoảng thời gian PR

Atazanavir

Atazanavir đã được chứng minh là có thể kéo dài khoảng PR của điện tâm đồ ở một số bệnh nhân. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh và ở bệnh nhân, những bất thường trong dẫn truyền nhĩ thất (AV) không có triệu chứng và thường giới hạn ở block nhĩ thất cấp độ một. Đã có báo cáo về block AV độ hai và các bất thường dẫn truyền khác [xem *Phản ứng có hại (6.4)* và *Quá liều lượng (10)*]. Trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm điện tâm đồ, block AV cấp độ 1 không có triệu chứng được quan sát thấy ở 5,9% bệnh nhân được điều trị atazanavirt (n = 920), 5,2% bệnh nhân được điều trị bằng lopinavir / ritonavir (n = 252), 10,4% bệnh nhân được điều trị bằng nelfinavir (n = 48), và 3,0% bệnh nhân được điều trị bằng efavirenz (n = 329). Trong Nghiên cứu AI424-045 khối AV đầu tiên không có triệu chứng được quan sát thấy ở 5% (6/118) bệnh nhân được điều trị atazanavir / ritonavir và 5% (6/116) bệnh nhân được điều trị bằng lopinavir / ritonavir có đo điện tâm đồ nghiên cứu. Do kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế ở những bệnh nhân mắc bệnh hệ thống dẫn truyền từ trước (ví dụ, block AV cấp độ một được đánh dấu hoặc block AV cấp độ thứ hai hoặc thứ ba), nên sử dụng atazanavir một cách thận trọng cho những bệnh nhân này. [Xem *Dược lâm sàng (12,2)*].

Ritonavir

Ritonavir kéo dài khoảng PR ở một số bệnh nhân. Các trường hợp blốc nhĩ thất độ hai hoặc độ ba đã được báo cáo ở bệnh nhân.

Ritonavir nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có bệnh tim cấu trúc cơ bản, bất thường hệ thống dẫn truyền từ trước, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh cơ tim, vì những bệnh nhân này có thể tăng nguy cơ phát triển các bất thường về dẫn truyền tim.

Tác động lên khoảng PR khi dùng đồng thời ritonavir với các thuốc kéo dài khoảng PR khác (bao gồm thuốc chẹn kênh canxi, thuốc chẹn beta-adrenergic, digoxin và atazanavir) chưa được đánh giá. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời ritonavir với những thuốc này, đặc biệt là với những thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A. Theo dõi lâm sàng được khuyến khích.

5.3 Độc tính trên gan / Phản ứng ở gan

Atazanavir

Cần thận trọng khi dùng atazanavir cho bệnh nhân suy gan vì nồng độ atazanavir có thể tăng lên. Bệnh nhân bị nhiễm virus viêm gan B hoặc C tiềm ẩn hoặc tăng rõ rệt transaminase trước khi điều trị có thể tăng nguy cơ phát triển thêm

tăng transaminase hoặc mất bù ở gan. Ở những bệnh nhân này, xét nghiệm trong phòng thí nghiệm gan nên được tiến hành trước khi bắt đầu điều trị bằng atazanavir và trong khi điều trị [Xem *Phản ứng có hại (6.3)* và *Sử dụng trong các quần thể cụ thể (8,8)*].

Ritonavir

Tăng transaminase trong gan vượt quá 5 lần giới hạn trên của bệnh viêm gan thông thường, viêm gan lâm sàng và vàng da đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng ritonavir một mình hoặc kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Có thể tăng nguy cơ tăng transaminase ở những bệnh nhân bị viêm gan B hoặc C. Do đó, cần thận trọng khi dùng ritonavir cho những bệnh nhân có bệnh gan từ trước, bất thường men gan hoặc viêm gan. Việc theo dõi AST / ALT tăng nên được xem xét ở những bệnh nhân này, đặc biệt là trong ba tháng đầu điều trị ritonavir [xem *Sử dụng trong các quần thể cụ thể (8,8)*].

Đã có báo cáo lâm sàng về rối loạn chức năng gan, bao gồm một số trường hợp tử vong. Những điều này thường xảy ra ở những bệnh nhân dùng nhiều loại thuốc đồng thời và / hoặc mắc bệnh AIDS giai đoạn cuối.

5.4 Viêm tụy

Viêm tụy đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân đang điều trị bằng ritonavir, bao gồm cả những người bị tăng triglycerid máu. Trong một số trường hợp, tử vong đã được quan sát thấy. Bệnh nhân mắc bệnh HIV giai đoạn nặng có thể có nguy cơ tăng triglycerid cao và viêm tụy [xem *Cảnh báo và Biện pháp phòng ngừa (5.7)]*. Viêm tụy nên được xem xét nếu các triệu chứng lâm sàng (buồn nôn, nôn, đau bụng) hoặc các bất thường về giá trị xét nghiệm (như tăng giá trị lipase hoặc amylase huyết thanh) gợi ý viêm tụy. Những bệnh nhân có các dấu hiệu hoặc triệu chứng này nên được đánh giá và nên ngừng điều trị bằng ritonavir nếu có chẩn đoán viêm tụy.

5.5 Phản ứng dị ứng / Quá mẫn / Phát ban

Atazanavir

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, phát ban (tất cả các mức độ, bất kể quan hệ nhân quả) xảy ra ở khoảng 20% bệnh nhân được điều trị bằng atazanavir. Thời gian bắt đầu phát ban trung bình trong các nghiên cứu lâm sàng là 7,3 tuần và thời gian phát ban trung bình là 1,4 tuần. Phát ban thường là các nốt ban dát sần trên da ở mức độ nhẹ đến trung bình. Các phản ứng phụ cấp cứu trong điều trị của phát ban vừa hoặc nặng (xảy ra với tỷ lệ lớn hơn hoặc bằng 2%) được trình bày cho các nghiên cứu lâm sàng riêng lẻ [xem *Phản ứng có hại (6.1)*]. Liều dùng với atazanavir thường được tiếp tục mà không bị gián đoạn ở những bệnh nhân phát ban. Tỷ lệ ngừng điều trị phát ban trong các thử nghiệm lâm sàng là dưới 1%. Atazanavir nên được ngưng nếu phát ban nghiêm trọng. Các trường hợp hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa dạng và phát ban da nhiễm độc, bao gồm phát ban do thuốc, tăng bạch cầu ái toan và hội chứng toàn thân (DRESS), đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng atazanavir [Xem *Chống chỉ định (4)*].

Ritonavir

Các phản ứng dị ứng bao gồm nổi mề đay, phát ban nhẹ trên da, co thắt phế quản và phù mạch đã được báo cáo với ritonavir. Các trường hợp sốc phản vệ, hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), và hội chứng Stevens-Johnson cũng đã được báo cáo. Ngừng điều trị nếu các phản ứng nghiêm trọng phát triển.

5.6 Tăng bilirubin máu

Hầu hết bệnh nhân dùng atazanavir bị tăng bilirubin gián tiếp (không liên hợp) không triệu chứng liên quan đến sự ức chế UDP-glucuronosyl transferase (UGT). Tình trạng tăng bilirubin máu này có thể hồi phục khi ngừng sử dụng atazanavir. Tăng transaminase trong gan xảy ra với tăng bilirubin máu nên được đánh giá để tìm nguyên nhân thay thế. Không có sẵn dữ liệu an toàn lâu dài cho những bệnh nhân bị tăng bilirubin liên tục trên 5 lần ULN. Liệu pháp kháng retrovirus thay thế atazanavir có thể được cân nhắc nếu bệnh vàng da hoặc viêm xơ cứng kết hợp với tăng bilirubin gây lo ngại về mặt thẩm mỹ cho bệnh nhân. Không khuyến cáo giảm liều atazanavir vì lâu dài

Hiệu quả của việc giảm liều chưa được xác định [Xem *Phản ứng có hại (6.1, 6.2)*].

5.7 Rối loạn lipid

Điều trị bằng liệu pháp ritonavir một mình hoặc kết hợp với saquinavir đã làm tăng đáng kể nồng độ cholesterol toàn phần và triglycerid [xem *Phản ứng có hại (6.1)*]. Kiểm tra chất béo trung tính và cholesterol nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị bằng ritonavir và trong những khoảng thời gian định kỳ trong khi điều trị. Rối loạn lipid nên được quản lý phù hợp về mặt lâm sàng, có tính đến mọi tương tác thuốc-thuốc có thể xảy ra với ritonavir
và các chất ức chế HMG CoA reductase [xem *Chống chỉ định (4)* và *Tương tác thuốc (7)*].

5.8 Bệnh sỏi thận và sỏi đường mật

Các trường hợp sỏi thận đã được báo cáo ở bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị bằng atazanavir. Một số bệnh nhân yêu cầu nhập viện để xử trí bổ sung và một số bị biến chứng. Vì những sự kiện này được báo cáo một cách tự nguyện trong quá trình thực hành lâm sàng, nên không thể ước tính tần suất. Nếu các dấu hiệu hoặc triệu chứng của sỏi thận và / hoặc sỏi đường mật xảy ra, có thể xem xét tạm thời ngừng hoặc ngừng điều trị [Xem *Phản ứng có hại (6.4)*].

5.9 Nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại nghiêm trọng do tương tác thuốc

Khởi đầu atazanavir với ritonavir, một chất ức chế CYP3A, ở những bệnh nhân đang dùng thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A hoặc bắt đầu với những thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A ở những bệnh nhân đã dùng atazanavir cùng với ritonavir, có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của những thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A. Việc bắt đầu sử dụng thuốc ức chế hoặc cảm ứng CYP3A có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ của atazanavir tương ứng với ritonavir. Những tương tác này có thể dẫn đến:

- phản ứng có hại nghiêm trọng về mặt lâm sàng, có khả năng dẫn đến các biến cố nghiêm trọng, đe dọa tính mạng hoặc tử vong do tiếp xúc nhiều hơn với các thuốc đồng thời.
- phản ứng có hại có ý nghĩa lâm sàng do phơi nhiễm atazanavir nhiều hơn với ritonavir.
- mất tác dụng điều trị của atazanavir với ritonavir và có thể xảy ra tình trạng kháng thuốc.

Xem Bảng 8 để biết các bước để ngăn ngừa hoặc quản lý các tương tác thuốc đáng kể có thể có và đã biết này, bao gồm cả các khuyến nghị về liều lượng *[xem Tương tác thuốc (7.3)]*. Xem xét khả năng tương tác thuốc trước và trong khi điều trị atazanavir / ritonavir; xem xét các thuốc dùng đồng thời trong khi điều trị atazanavir / ritonavir; và theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến các thuốc dùng đồng thời *[xem Chống chỉ định (4) và Tương tác thuốc (7)]*.

5.10 Đái tháo đường / Tăng đường huyết

Bệnh đái tháo đường mới khởi phát, đợt cấp của bệnh đái tháo đường đã có từ trước và tăng đường huyết đã được báo cáo ở những bệnh nhân nhiễm HIV đang điều trị bằng thuốc ức chế protease, bao gồm atazanavir và ritonavir. Một số bệnh nhân yêu cầu bắt đầu hoặc điều chỉnh liều lượng insulin hoặc thuốc uống hạ đường huyết để điều trị những trường hợp này. Trong một số trường hợp, nhiễm toan ceton do đái tháo đường đã xảy ra. Ở những bệnh nhân ngừng điều trị bằng thuốc ức chế protease, tình trạng tăng đường huyết vẫn tồn tại trong một số trường hợp. Vì những sự kiện này đã được báo cáo một cách tự nguyện trong quá trình thực hành lâm sàng, nên không thể ước tính tần suất và mối quan hệ nhân quả giữa liệu pháp ức chế protease và những sự kiện này chưa được thiết lập. Cân nhắc theo dõi tình trạng tăng đường huyết, bệnh đái tháo đường mới khởi phát hoặc đợt cấp của bệnh đái tháo đường [Xem *Phản ứng có hại (6.4)*].

5.11 Hội chứng phục hồi miễn dịch

Hội chứng phục hồi miễn dịch đã được báo cáo ở những bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị bằng liệu pháp kháng retrovirus kết hợp, bao gồm atazanavir và ritonavir. Trong giai đoạn đầu của điều trị kết hợp thuốc kháng vi-rút, những bệnh nhân có hệ thống miễn dịch đáp ứng có thể phát triển một chứng viêm

phản ứng với các bệnh nhiễm trùng cơ hội còn sót lại hoặc chậm chạp (chẳng hạn như *Mycobacterium avium* nhiễm trùng, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* viêm phổi, hoặc bệnh lao), có thể cần đánh giá và điều trị thêm.

Các rối loạn tự miễn dịch (chẳng hạn như bệnh Graves, viêm đa cơ và hội chứng Guillain-Barré) cũng đã được báo cáo là xảy ra trong quá trình phục hồi miễn dịch, tuy nhiên, thời gian khởi phát thay đổi nhiều hơn và có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

5.12 Phân phối lại chất béo

Sự phân bố lại / tích tụ mỡ trong cơ thể bao gồm béo phì trung tâm, phì đại mỡ cổ tử cung (bướu cổ trâu), gầy mòn ngoại vi, gầy còm trên khuôn mặt, phì đại vú và "xuất hiện cushing" đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân đang điều trị ARV. Cơ chế và hậu quả lâu dài của những sự kiện này hiện vẫn chưa được biết rõ. Mối quan hệ nhân quả chưa được thiết lập.

5.13 Bệnh máu khó đông

Đã có báo cáo về việc gia tăng chảy máu, bao gồm tụ máu da tự phát và bệnh di căn, ở những bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu loại A và B được điều trị bằng các chất ức chế protease, bao gồm atazanavir và ritonavir. Ở một số bệnh nhân được bổ sung thêm yếu tố VIII. Trong hơn một nửa số trường hợp được báo cáo, điều trị bằng thuốc ức chế protease được tiếp tục hoặc giới thiệu lại. Mối quan hệ nhân quả giữa liệu pháp ức chế protease và những sự kiện này chưa được thiết lập.

5.14 Kháng cự / Chống chéo

Đã quan sát thấy nhiều mức độ đề kháng chéo giữa các chất ức chế protease, bao gồm atazanavir và ritonavir. Đề kháng với atazanavir có thể không loại trừ việc sử dụng tiếp theo các chất ức chế protease khác [Xem *Dược lâm sàng (12.4)*].

5.15 Kiểm tra trong phòng thí nghiệm

Ritonavir đã được chứng minh là làm tăng triglycerid, cholesterol, SGOT (AST), SGPT (ALT), GGT, CPK và axit uric. Thử nghiệm thích hợp trong phòng thí nghiệm nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị ritonavir và trong các khoảng thời gian định kỳ hoặc nếu có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng nào xảy ra trong khi điều trị.

6 PHẢN ỨNG TRÁI NGƯỢC

Các phản ứng có hại sau đây sẽ được thảo luận chi tiết hơn trong các phần khác của nhãn.

- Tương tác thuốc [Xem *Cảnh báo và Biện pháp phòng ngừa (5.1)*]
- Bất thường dẫn truyền tim / kéo dài khoảng PR [Xem *Cảnh báo và Biện pháp phòng ngừa (5.2)*]
- Phản ứng dị ứng / Quá mẫn / Phát ban [Xem *Cảnh báo và Đề phòng (5.5)*]
- Độc tính trên gan / Phản ứng gan [Xem *Cảnh báo và Đề phòng (5.3)*]
- Tăng bilirubin máu [Xem *Cảnh báo và Đề phòng (5.6)*]
- Bệnh sỏi thận và sỏi đường mật [Xem *Cảnh báo và Đề phòng (5.8)*]
- Viêm tụy [Xem *Cảnh báo và Đề phòng (5.4)*]

Bởi vì các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện khác nhau, tỷ lệ phản ứng có hại quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

6.1 Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng ở người lớn

Phản ứng có hại ở bệnh nhân trưởng thành được điều trị

Hồ sơ an toàn của atazanavir ở người lớn chưa điều trị được dựa trên 1625 bệnh nhân nhiễm HIV-1 trong các thử nghiệm lâm sàng. 536 bệnh nhân được dùng atazanavir 300 mg với ritonavir 100 mg.

Các phản ứng phụ thường gặp nhất là buồn nôn, vàng da / viêm củng mạc và phát ban.

Các phản ứng có hại trên lâm sàng được chọn với cường độ trung bình hoặc nặng được báo cáo ở hơn hoặc bằng 2% bệnh nhân chưa điều trị bằng liệu pháp phối hợp bao gồm Atazanavir 300 mg với ritonavir 100 mg được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2: Phương pháp điều trị đã chọn-Các phản ứng có hại khẩn cấp[một]cường độ vừa phải hoặc nặng được báo cáo ở nhiều hơn hoặc bằng 2% bệnh nhân người lớn được điều trị-ngây thơ,[b]Nghiên cứu AI424-138

	96 tuần[c]	**96 tuần[c]**
	Atazanavir 300 mg với ritonavir 100 mg (một lần mỗi ngày) và tenofovir với emtricitabine[d]	**lopinavir 400 mg với ritonavir 100 mg (hai lần mỗi ngày) và tenofovir với emtricitabine[d]**
	(n = 441)	**(n = 437)**
Hệ thống tiêu hóa		
Buồn nôn	4%	số 8%
Vàng da / liệt cứng	5%	*
Bệnh tiêu chảy	2%	12%
Da và phần phụ		
Phát ban	3%	2%

***** Không có báo cáo nào trong nhánh điều trị này.

[một]Bao gồm các sự kiện có thể xảy ra, có thể xảy ra, mối quan hệ nhất định hoặc không xác định với phác đồ điều trị.

[b]Dựa trên phác đồ có chứa atazanavir.

[c]Thời gian trung bình trên liệu pháp.

[d]Dạng kết hợp liều cố định: 300 mg tenofovir, 200 mg emtricitabine một lần mỗi ngày.

Phản ứng có hại ở bệnh nhân người lớn có kinh nghiệm điều trị

Hồ sơ an toàn của atazanavir ở người lớn đã có kinh nghiệm điều trị dựa trên 119 bệnh nhân nhiễm HIV-1 trong các thử nghiệm lâm sàng.

Các phản ứng có hại thường gặp nhất là vàng da / liệt cứng và đau cơ.

Các phản ứng có hại trên lâm sàng được chọn với cường độ trung bình hoặc nặng được báo cáo ở hơn hoặc bằng 2% bệnh nhân đã từng điều trị dùng Atazanavir / ritonavir được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3: Phương pháp điều trị đã chọn-Các phản ứng có hại khẩn cấp[một]cường độ vừa phải hoặc nặng Được báo cáo ở nhiều hơn hoặc bằng 2% Bệnh nhân Người lớn Có kinh nghiệm Điều trị,[b] Nghiên cứu AI424-045

	48 tuần[c] atazanavir / ritonavir 300/100 mg mỗi ngày một lần + tenofovir + NRTI	**48 tuần[c] lopinavir / ritonavir 400/100 mg hai lần mỗi ngày[d] + tenofovir + NRTI**
	(n = 119)	**(n = 118)**

Toàn bộ cơ thể		
Sốt	2%	*
Hệ thống tiêu hóa		
Vàng da / liệt cứng	9%	*
Bệnh tiêu chảy	3%	11%
Buồn nôn	3%	2%
Hệ thần kinh		
Sự chán nản	2%	<1%
Hệ thống cơ xương		
Đau cơ	4%	*

* Không có báo cáo nào trong nhánh điều trị này.

mộtBao gồm các sự kiện có thể xảy ra, có thể xảy ra, mối quan hệ nhất định hoặc không xác định với phác đồ điều trị.

bDựa trên phác đồ có chứa atazanavir.

cThời gian trung bình trên liệu pháp.

Những bất thường trong phòng thí nghiệm ở những bệnh nhân đang điều trị

Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân trưởng thành chưa từng điều trị được điều trị bằng liệu pháp phối hợp bao gồm atazanavir 300 mg với ritonavir 100 mg có các bất thường trong phòng thí nghiệm từ độ 3 đến 4 được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4: Các bất thường trong phòng thí nghiệm từ lớp 3 đến lớp 4 được báo cáo ở mức cao hơn hoặc bằng 2% người lớn Điều trị-Bệnh nhân ngây thơ,mộtNghiên cứu AI424-138

Biến đổi	**Giới hạnc**	**96 tuầnbatazanavir 300 mg với ritonavir 100 mg (một lần hàng ngày) và tenofovir với emtricitabined (n = 441)**	**96 tuầnb lopinavir 400 mg với ritonavir 100 mg (hai lần mỗi ngày) và tenofovir với emtricitabined (n = 437)**
Hóa học	Cao		
SGOT / AST	≥5,1 x ULN	3%	1%
KHÔNG CÓ CÂU TRẢ LỜI	≥5,1 x ULN	3%	2%
Bilirubin toàn phần	≥2,6 x ULN	44%	<1%
Lipase	≥2,1 x ULN	2%	2%
Creatine Kinase	≥5,1 x ULN	số 8%	7%
Tổng lượng chất béo	≥240 mg / dL	11%	25%
Huyết học	Thấp		
Bạch cầu trung tính	<750 ô / mm3	5%	2%

mộtDựa trên phác đồ có chứa atazanavir.

bThời gian trung bình trên liệu pháp.

cULN = giới hạn trên của bình thường.

dDạng kết hợp liều cố định: 300 mg tenofovir, 200 mg emtricitabine một lần mỗi ngày.

Những bất thường trong phòng thí nghiệm ở những bệnh nhân có kinh nghiệm điều trị

Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân người lớn từng trải qua điều trị được điều trị bằng liệu pháp kết hợp bao gồm atazanavir / ritonavir có các bất thường trong phòng thí nghiệm từ độ 3 đến 4 được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5: Các bất thường trong phòng thí nghiệm cấp 3 đến 4 được báo cáo ở nhiều hơn hoặc bằng 2% bệnh nhân người lớn có kinh nghiệm điều trị, Nghiên cứu AI424-045một

Biến đổi	Giới hạnc	48 tuầnb atazanavir / ritonavir 300/100 mg x 1 lần / ngày + tenofovir + NRTI (n = 119)	48 tuầnb lopinavir / ritonavir 400/100 mg hai lần hằng ngàyd+ tenofovir + NRTI (n = 118)
Hóa học	Cao		
SGOT / AST	≥5,1 x ULN	3%	3%
KHÔNG CÓ CÂU TRẢ LỜI	≥5,1 x ULN	4%	3%
Bilirubin toàn phần	≥2,6 x ULN	49%	<1%
Lipase	≥2,1 x ULN	5%	6%
Creatine Kinase	≥5,1 x ULN	số 8%	số 8%
Tổng lượng chất béo	≥240 mg / dL	25%	26%
Chất béo trung tính	≥751 mg / dL	số 8%	12%
Đường glucoza	≥251 mg / dL	5%	<1%
Huyết học	Thấp		
Tiểu cầu	<50.000 ô / mm3	2%	3%
Bạch cầu trung tính	<750 ô / mm3	7%	số 8%

mộtDựa trên (các) phác đồ có chứa atazanavir.

bThời gian trung bình trên liệu pháp.

cULN = giới hạn trên của bình thường.

Lipid, thay đổi so với ban đầu ở bệnh nhân đang điều trị

Đối với Nghiên cứu AI424-138 và Nghiên cứu AI424-034, những thay đổi so với ban đầu về LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, cholesterol toàn phần và triglyceride được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6: **Giá trị lipid, Thay đổi trung bình so với ban đầu, Nghiên cứu AI424-138**

	Atazanavir / ritonavir[a, b]					lopinavir / ritonavir[b, c]				
	Baseline	Tuần 48		Tuần 96		Baseline	Tuần 48		Tuần 96	
	mg / dL	mg / dL	Changed	mg / dL	Changed	mg / dL	mg / dL	Changed	mg / dL	Changed
	(n = 42 số 8[e])	(n = 372[e])	(n = 372[e])	(n = 342[e])	(n = 342[e])	(n = 424[e])	(n = 335[e])	(n = 335[e])	(n = 291[e])	(n = 291[e])
LDL-Cholesterol[f]	92	105	+ 14%	105	+ 14%	93	111	+ 19%	110	+ 17%
HDL-Cholesterol[f]	37	46	+ 29%	44	+ 21%	36	48	+ 37%	46	+ 29%
Toàn bộ Cholesterol[f]	149	169	+ 13%	169	+ 13%	150	187	+ 25%	186	+ 25%
Chất béo trung tính[f]	126	145	+ 15%	140	+ 13%	129	194	+ 52%	184	+ 50%

[a] một Atazanavir 300 mg với ritonavir 100 mg một lần mỗi ngày với sự kết hợp liều cố định: 300 mg tenofovir, 200 mg emtricitabine một lần mỗi ngày.

[b] Các giá trị thu được sau khi bắt đầu sử dụng các chất làm giảm lipid huyết thanh không được đưa vào các phân tích này. Lúc đầu, các chất làm giảm lipid huyết thanh được sử dụng với tỷ lệ 1% trong nhóm điều trị lopinavir / ritonavir và 1% trong nhóm atazanavir / ritonavir. Qua Tuần 48, các chất làm giảm lipid huyết thanh được sử dụng với tỷ lệ 8% trong nhóm điều trị lopinavir / ritonavir và 2% trong nhóm atazanavir / ritonavir. Qua Tuần 96, các chất làm giảm lipid huyết thanh được sử dụng ở 10% ở nhóm điều trị lopinavir / ritonavir và 3% ở nhóm atazanavir / ritonavir.

[c] Lopinavir 400 mg với ritonavir 100 mg x 2 lần / ngày với sự kết hợp liều cố định 300 mg tenofovir, 200 mg emtricitabine x 1 lần / ngày.

[d] Sự thay đổi so với ban đầu là giá trị trung bình của những thay đổi bên trong bệnh nhân so với giá trị ban đầu đối với bệnh nhân có cả giá trị ban đầu và giá trị Tuần 48 hoặc Tuần 96 và không phải là sự khác biệt đơn giản của giá trị ban đầu và giá trị trung bình Tuần 48 hoặc Tuần 96 tương ứng.

[e] Số bệnh nhân đo được LDL-cholesterol. Ăn

[f] chay.

Lipid, thay đổi so với ban đầu ở bệnh nhân có kinh nghiệm điều trị

Đối với Nghiên cứu AI424-045, những thay đổi so với ban đầu về LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, tổng cholesterol và triglycerid được trình bày trong Bảng 7. Mức độ rối loạn lipid máu quan sát được với atazanavir / ritonavir ít hơn so với lopinavir / ritonavir. Tuy nhiên, tác động lâm sàng của những phát hiện này vẫn chưa được chứng minh.

Bảng 7: **Giá trị lipid, Thay đổi trung bình so với ban đầu, Nghiên cứu AI424-045**

	Atazanavir / ritonavir[a, b]			lopinavir / ritonavir[b, c]		
	Đường cơ sở mg / dL (n = 111[e])	Tuần 48 mg / dL (n = 75[e])	Tuần 48 Thay đổi[d] (n = 74[e])	Đường cơ sở mg / dL (n = 108[e])	Tuần 48 mg / dL (n = 76[e])	Tuần 48 Thay đổi[d] (n = 73[e])
LDL-Cholesterol[f]	108	98	- 10%	104	103	+ 1%
Chất béo	40	39	- 7%	39	41	+ 2%
Tổng lượng chất béo	188	170	- 8%	181	187	+ 6%
Chất béo trung tính[f]	215	161	- 4%	196	224	+ 30%

[a] Atazanavir 300 mg x 1 lần / ngày + ritonavir + tenofovir + 1 NRTI.

[b] Các giá trị thu được sau khi bắt đầu sử dụng các chất làm giảm lipid huyết thanh không được đưa vào các phân tích này. Lúc đầu, các chất làm giảm lipid huyết thanh được sử dụng với tỷ lệ 4% trong nhóm điều trị lopinavir / ritonavir và 4% trong nhóm atazanavir / ritonavir. Qua Tuần 48, các chất làm giảm lipid huyết thanh được sử dụng ở 19% ở nhóm điều trị lopinavir / ritonavir và 8% ở nhóm atazanavir / ritonavir.

[c] Lopinavir / ritonavir (400/100 mg) BID + tenofovir + 1 NRTI.

[d] Sự thay đổi so với ban đầu là giá trị trung bình của những thay đổi bên trong bệnh nhân so với giá trị ban đầu đối với những bệnh nhân có cả giá trị ban đầu và giá trị Tuần 48 và không phải là sự khác biệt đơn giản của giá trị trung bình ban đầu và Tuần 48.

[e] Số bệnh nhân đo được LDL-cholesterol. Ăn

[f] chay.

6.2 Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhi

Tính an toàn và khả năng dung nạp của viên nang atazanavir có và không có ritonavir đã được xác định ở bệnh nhi ít nhất 6 tuổi từ thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm nhãn mở. Việc sử dụng atazanavir ở bệnh nhi dưới 6 tuổi đang được điều tra.

Hồ sơ an toàn của atazanavir ở bệnh nhi (6 đến dưới 18 tuổi) nhìn chung tương tự như quan sát được trong các nghiên cứu lâm sàng về atazanavir ở người lớn. Các tác dụng ngoại ý cấp độ 2 đến độ 4 phổ biến nhất (lớn hơn hoặc bằng 5%, bất kể nguyên nhân) được báo cáo ở bệnh nhi là ho (21%), sốt (18%), vàng da / liệt cứng (15%), phát ban (14%), nôn (12%), tiêu chảy (9%), nhức đầu (8%), phù ngoại vi (7%), đau tứ chi (6%), nghẹt mũi (6%), đau hầu họng (6%), thở khò khè (6%), và đau bụng kinh (6%). Blốc nhĩ thất độ 2 không triệu chứng được báo cáo ở ít hơn 2% bệnh nhân. Các bất thường trong phòng thí nghiệm cấp 3 đến 4 phổ biến nhất xảy ra ở bệnh nhi là tăng bilirubin toàn phần (lớn hơn hoặc bằng 3,2 mg / dL, 58%), giảm bạch cầu trung tính (9%) và hạ đường huyết (4%).

Ritonavir, một thành phần của Atazanavir và Ritonavir Tablets, đã được nghiên cứu trên 265 bệnh nhi từ 1 tháng đến 21 tuổi. Hồ sơ tác dụng phụ được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em tương tự như đối với bệnh nhân người lớn.

Nôn mửa, tiêu chảy và phát ban / dị ứng da là những tác dụng ngoại ý liên quan đến thuốc duy nhất có cường độ từ trung bình đến nặng được quan sát thấy ở hơn hoặc bằng 2% bệnh nhi tham gia thử nghiệm lâm sàng ritonavir.

Các bất thường trong phòng thí nghiệm

Các bất thường trong phòng thí nghiệm cấp 3 đến 4 sau đây xảy ra ở hơn 3% bệnh nhân nhi được điều trị bằng ritonavir đơn độc hoặc kết hợp với thuốc ức chế men sao chép ngược: giảm bạch cầu trung tính (9%), tăng huyết áp (7%), giảm tiểu cầu (5%), thiếu máu (4%) và tăng AST

(3%).

6.3 Bệnh nhân đồng nhiễm vi rút viêm gan B và / hoặc vi rút viêm gan C

Các xét nghiệm chức năng gan nên được theo dõi ở những bệnh nhân có tiền sử viêm gan B hoặc C.

Trong nghiên cứu AI424-138, 60 bệnh nhân được điều trị bằng atazanavir / ritonavir 300 mg / 100 mg một lần mỗi ngày và 51 bệnh nhân được điều trị bằng lopinavir / ritonavir 400 mg / 100 mg hai lần mỗi ngày, mỗi người với tenofoviremtricitabine liều cố định, có huyết thanh dương tính với viêm gan B và / hoặc C ở mục nghiên cứu. Mức ALT lớn hơn 5 lần ULN phát triển ở 10% (6/60) bệnh nhân điều trị atazanavir / ritonavir và 8% (4/50) bệnh nhân điều trị lopinavir / ritonavir. Mức AST lớn hơn 5 lần ULN phát triển ở 10% (6/60) bệnh nhân điều trị atazanavir / ritonavir và không (0/50) bệnh nhân điều trị lopinavir / ritonavir.

Trong nghiên cứu AI424-045, 20 bệnh nhân được điều trị bằng atazanavir / ritonavir 300 mg / 100 mg một lần mỗi ngày, và 18 bệnh nhân được điều trị bằng lopinavir / ritonavir 400 mg / 100 mg hai lần mỗi ngày, có huyết thanh dương tính với viêm gan B và / hoặc C tại thời điểm đầu vào nghiên cứu. Mức ALT lớn hơn 5 lần ULN phát triển ở 25% (5/20) bệnh nhân điều trị atazanavir / ritonavir và 6% (1/18) bệnh nhân điều trị lopinavir / ritonavir. Mức AST lớn hơn 5 lần ULN phát triển ở 10% (2/20) bệnh nhân điều trị atazanavir / ritonavir và 6% (1/18) bệnh nhân điều trị lopinavir / ritonavir.

6.4 Kinh nghiệm lâm sàng

Atazanavir, một thành phần của Atazanavir và Ritonavir Tablets

Các sự kiện sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng atazanavir sau khi đưa ra thị trường. Bởi vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một quần thể không xác định, không phải lúc nào cũng có thể ước tính một cách đáng tin cậy tần suất của chúng hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc với thuốc.

*Toàn bộ cơ thể:*phù nề

*Hệ tim mạch:*block AV độ hai, block AV độ ba, block nhánh trái, kéo dài QTc [xem *Cảnh báo và Biện pháp phòng ngừa (5.2)*].

*Hệ tiêu hóa:*viêm tụy

*Hệ thống gan:*chức năng gan bất thường

*Rối loạn gan mật:*sỏi mật, viêm túi mật, ứ mật.

*Rối loạn hệ thống trao đổi chất và dinh dưỡng:*đái tháo đường, tăng đường huyết [xem *Cảnh báo và Đề phòng (5.10)*]

*Hệ thống cơ xương:*đau khớp

*Hệ thống thận:*bệnh sỏi thận [xem *Cảnh báo và Đề phòng (5.8)*], viêm thận kẽ

*Da và các phần phụ:*rụng tóc, phát ban dát sẩn [xem *Chống chỉ định (4)* và *Cảnh báo và Biện pháp phòng ngừa (5.5)],*ngứa, phù mạch

Ritonavir, một thành phần của Atazanavir và Ritonavir Tablets

Các tác dụng phụ sau đây (không được đề cập trước đó trong nhãn) đã được báo cáo trong quá trình sử dụng ritonavir sau khi đưa ra thị trường. Bởi vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một quần thể có quy mô không xác định, nên không thể ước tính một cách đáng tin cậy tần suất của chúng hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc phơi nhiễm ritonavir.

Toàn bộ cơ thể

Mất nước, thường liên quan đến các triệu chứng tiêu hóa, và đôi khi dẫn đến hạ huyết áp, hoặc suy thận đã được báo cáo. Ngất, hạ huyết áp thế đứng và suy thận cũng đã được báo cáo mà không có tình trạng mất nước.

Dùng chung ritonavir với ergotamine hoặc dihydroergotamine có liên quan đến ngộ độc ergot cấp tính, đặc trưng bởi co thắt mạch và thiếu máu cục bộ ở các chi và các mô khác bao gồm cả hệ thần kinh trung ương.

Hệ tim mạch

Block AV cấp độ một, block AV cấp độ hai, block AV cấp độ ba, block nhánh phải đã được báo cáo [*xem Cảnh báo và Đề phòng (5.2*)].

Các biến cố về tim và thần kinh đã được báo cáo khi dùng chung ritonavir với disopyramide, mexiletine, nefazodone, fluoxetine và thuốc chẹn beta. Không thể loại trừ khả năng xảy ra tương tác thuốc.

Hệ thống nội tiết

Hội chứng Cushing và ức chế tuyến thượng thận đã được báo cáo khi dùng chung ritonavir với fluticasone propionate hoặc budesonide.

Hệ thần kinh
Đã có báo cáo sau khi đưa ra thị trường về việc thu giữ. Ngoài ra, hãy xem Hệ thống tim mạch.

Rối loạn da và mô dưới da

Hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) đã được báo cáo.

7 TƯƠNG TÁC THUỐC
Xem thêm *Chống chỉ định (4)* và *Dược lâm sàng (12.3)*.

7.1 Khả năng ảnh hưởng đến các loại thuốc khác Atazanavir

Atazanavir là chất ức chế CYP3A và UGT1A1. Dùng đồng thời atazanavir và các thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A hoặc UGT1A1 có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc khác, có thể làm tăng hoặc kéo dài tác dụng phụ và điều trị của thuốc.

Khi atazanavir với ritonavir được dùng chung với các chất nền của CYP2C8, các tương tác có ý nghĩa lâm sàng không được mong đợi. [Xem *Dược lâm sàng, Bảng 12 (12.3)*.]

Mức độ tương tác thuốc qua trung gian CYP3A đối với thuốc dùng chung có thể thay đổi khi atazanavir được dùng chung với ritonavir. Xem thông tin kê đơn đầy đủ cho ritonavir cho

thông tin về tương tác thuốc với ritonavir.

Ritonavir

Ritonavir được phát hiện là chất ức chế cytochrom P450 3A (CYP3A) và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các chất được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A. Các tác nhân được chuyển hóa rộng rãi bởi CYP3A và có chuyển hóa lần đầu cao dường như dễ bị tăng AUC nhất (lớn hơn 3 lần) khi dùng đồng thời với ritonavir. Do đó, chống chỉ định dùng đồng thời ritonavir với các thuốc phụ thuộc nhiều vào CYP3A để thanh thải và nồng độ thuốc trong huyết tương tăng cao có liên quan đến các biến cố nghiêm trọng và / hoặc đe dọa tính mạng. Dùng chung với các chất nền CYP3A khác có thể yêu cầu điều chỉnh liều hoặc theo dõi thêm.

Ritonavir cũng ức chế CYP2D6 ở mức độ thấp hơn. Sử dụng đồng thời các chất nền của CYP2D6 với ritonavir có thể làm tăng AUC (lên đến 2 lần) trong AUC của tác nhân kia, có thể yêu cầu giảm liều lượng theo tỷ lệ. Ritonavir cũng xuất hiện để tạo ra CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2B6 cũng như các enzym khác, bao gồm glucuronosyl transferase.

7.2 Khả năng các loại thuốc khác ảnh hưởng đến Atazanavir

Atazanavir là chất nền CYP3A4; do đó, các thuốc cảm ứng CYP3A4 có thể làm giảm nồng độ atazanavir trong huyết tương và giảm tác dụng điều trị của atazanavir.

Độ hòa tan atazanavir giảm khi pH tăng. Dự kiến sẽ giảm nồng độ atazanavir trong huyết tương nếu thuốc ức chế bơm proton, thuốc kháng acid, thuốc đệm hoặc H_2- Thuốc đối kháng thụ thể được dùng với atazanavir.

7.3 Tương tác thuốc đã được thiết lập và có tiềm năng đáng kể khác

Bảng 8 đưa ra các khuyến cáo về liều lượng và lâm sàng ở người lớn do tương tác thuốc với một hoặc cả hai thành phần của Atazanavir và Ritonavir Tablets. Các khuyến nghị này dựa trên các nghiên cứu tương tác thuốc hoặc các tương tác được dự đoán do mức độ tương tác dự kiến và khả năng xảy ra các biến cố nghiêm trọng hoặc mất tác dụng.

Bảng 8: Các tương tác thuốc có tiềm năng đáng kể khác: Thay đổi liều lượng hoặc phác đồ có thể được khuyến nghị dựa trên các nghiên cứu về tương tác thuốc$_{một}$hoặc Tương tác dự đoán (Thông tin trong bảng áp dụng cho atazanavir có hoặc không có ritonavir, trừ khi có chỉ định khác)

Nhóm thuốc đồng thời: **Thuốc cụ thể**	**Tác dụng lên Nồng độ của Atazanavir hoặc Thuốc dùng đồng thời**	**Nhận xét lâm sàng**
Tác nhân chống vi rút HIV		
Nucleoside Đảo ngược Chất ức chế men chuyển (NRTI): Công thức đệm didanosine Viên nang bao trong ruột (EC)	↓ atazanavir ↓ didanosine	Dùng đồng thời atazanavir với viên đệm didanosine làm giảm rõ rệt phơi nhiễm atazanavir. Khuyến cáo rằng atazanavir được cho (cùng với thức ăn) 2 giờ trước hoặc 1 giờ sau công thức đệm didanosine. Dùng đồng thời didanosine EC và atazanavir với thức ăn

		dẫn đến giảm tiếp xúc với didanosine. Do đó, atazanavir và didanosine EC nên được dùng vào những thời điểm khác nhau.
Nucleotide Đảo ngược Chất ức chế men chuyển: tenofovir disoproxil fumarate	↓ atazanavir ↑ tenofovir	Tenofovir có thể làm giảm AUC và C_{min} của atazanavir. Khi dùng đồng thời với tenofovir ở người lớn, nên dùng atazanavir 300 mg với ritonavir 100 mg và tenofovir 300 mg (tất cả đều là một liều duy nhất hàng ngày với thức ăn). Atazanavir làm tăng nồng độ tenofovir. Cơ chế của sự tương tác này vẫn chưa được biết rõ. Nồng độ tenofovir cao hơn có thể làm tăng các tác dụng phụ liên quan đến tenofovir, bao gồm cả rối loạn thận. Bệnh nhân dùng atazanavir và tenofovir nên được theo dõi về các tác dụng ngoại ý liên quan đến tenofovir. Đối với phụ nữ có thai dùng atazanavir với ritonavir *và* tenofovir, hãy xem *Liều lượng và Cách dùng (2.2).*
Đảo ngược không nucleoside Chất ức chế men chuyển (NNRTI): efavirenz	↓ atazanavir	Efavirenz làm giảm phơi nhiễm atazanavir. Không dùng đồng thời atazanavir với efavirenz do làm giảm phơi nhiễm atazanavir.
Đảo ngược không nucleoside Chất ức chế men chuyển: nevirapine	↓ atazanavir ↑ nevirapine	Không dùng đồng thời atazanavir với nevirapine vì: • Nevirapine làm giảm đáng kể sự tiếp xúc với atazanavir. • Nguy cơ tiềm ẩn về độc tính liên quan đến nevirapine do tăng phơi nhiễm nevirapine.
Chất ức chế protease: saquinavir (viên nang gelatin mềm)	↑ saquinavir	Các khuyến nghị về liều lượng thích hợp cho sự kết hợp này, có hoặc không có ritonavir, về hiệu quả và độ an toàn vẫn chưa được thiết lập. Trong một nghiên cứu lâm sàng, saquinavir 1200 mg dùng chung với atazanavir 400 mg và tenofovir 300 mg (tất cả được dùng một lần mỗi ngày) cộng với các chất ức chế men sao chép ngược tương tự nucleoside không mang lại hiệu quả thích hợp [xem *Nghiên cứu lâm sàng (14,2)*].
Chất ức chế protease: ritonavir	↑ atazanavir	Nếu atazanavir được dùng đồng thời với ritonavir, thì nên dùng atazanavir 300 mg một lần mỗi ngày với ritonavir

		100 mg x 1 lần / ngày với thức ăn. Xem thông tin kê đơn đầy đủ cho ritonavir để biết thông tin về tương tác thuốc với ritonavir.
*Chất ức chế protease:*khác	↑ chất ức chế protease khác	***Atazanavir / ritonavir:***Mặc dù chưa được nghiên cứu, việc sử dụng đồng thời atazanavir / ritonavir và các chất ức chế protease khác sẽ làm tăng tiếp xúc với chất ức chế protease khác. Sự hợp tác như vậy không phải là khuyến khích.
Tác nhân chống vi rút HCV		
Chất ức chế protease: boceprevir	↓atazanavir ↓ritonavir	Sử dụng đồng thời boceprevir và atazanavir / ritonavir làm giảm phơi nhiễm ở trạng thái ổn định với atazanavir và ritonavir. Đồng quản trị của atazanavir / ritonavir và boceprevir không được khuyến cáo.
*Chất ức chế protease:*telaprevir	↓ telaprevir ↑ atazanavir	Sử dụng đồng thời telaprevir và atazanavir / ritonavir dẫn đến giảm phơi nhiễm telaprevir ở trạng thái ổn định, trong khi phơi nhiễm atazanavir ở trạng thái ổn định tăng lên.
Các đại lý khác		
Thuốc kháng axit và đệm thuốc men	↓ atazanavir	Dự kiến nồng độ atazanavir trong huyết tương sẽ giảm nếu dùng thuốc kháng acid, kể cả thuốc đệm, cùng với atazanavir. Atazanavir nên được dùng 2 giờ trước hoặc 1 giờ sau khi dùng các loại thuốc này.
Thuốc chống loạn nhịp tim: amiodaron, bepridil, lidocain (toàn thân), quinidin	↑ amiodarone, bepridil, lidocain (toàn thân), quinidine	Dùng chung với atazanavir có khả năng gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng và / hoặc đe dọa tính mạng và chưa được nghiên cứu. Cần thận trọng và khuyến cáo theo dõi nồng độ điều trị của những thuốc này nếu chúng được sử dụng đồng thời với atazanavir.
*Thuốc chống đông máu:*warfarin	↑ warfarin	Dùng chung với atazanavir có khả năng gây chảy máu nghiêm trọng và / hoặc đe dọa tính mạng và chưa được nghiên cứu. Chúng tôi khuyến nghị rằng INR (Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế) được theo dõi.
*Thuốc chống trầm cảm:*ba vòng	↑ ba vòng	Đồng quản trị với atazanavir có

thuốc chống trầm cảm	thuốc chống trầm cảm	tiềm năng tạo ra các sự kiện bất lợi nghiêm trọng và / hoặc đe dọa tính mạng và chưa được nghiên cứu. Theo dõi nồng độ của những loại thuốc này được khuyến cáo nếu chúng được sử dụng đồng thời với atazanavir.
trazodone	↑ trazodone	Sử dụng đồng thời trazodone và atazanavir có hoặc không có ritonavir có thể làm tăng nồng độ trazodone trong huyết tương. Các tác dụng phụ của buồn nôn, chóng mặt, hạ huyết áp và ngất đã được quan sát thấy sau khi dùng chung trazodone và ritonavir. Nếu trazodone được sử dụng với chất ức chế CYP3A4 như atazanavir, nên thận trọng khi sử dụng kết hợp và cân nhắc liều lượng thấp hơn của trazodone.
Thuốc chống động kinh: carbamazepine	↓atazanavir ↑carbamazepine	Ritonavir có thể làm tăng nồng độ carbamazepine trong huyết tương. Nếu bệnh nhân bắt đầu điều trị với atazanavir / ritonavir đã được điều chỉnh đến liều carbamazepine ổn định, có thể cần giảm liều carbamazepine.
phenytoin, phenobarbital	↓atazanavir ↓phenytoin ↓phenobarbital	Ritonavir có thể làm giảm nồng độ phenytoin và phenobarbital trong huyết tương. Khi atazanavir với ritonavir được dùng chung với phenytoin hoặc phenobarbital, có thể cần điều chỉnh liều của phenytoin hoặc phenobarbital.
lamotrigine	↓lamotrigine	Dùng chung lamotrigine và atazanavir với ritonavir có thể làm giảm nồng độ lamotrigine trong huyết tương. Có thể cần điều chỉnh liều lamotrigine khi dùng đồng thời với atazanavir và ritonavir.
*Thuốc chống nấm:*ketoconazole, itraconazole	***atazanavir / ritonavir:*** ↑ ketoconazole ↑ itraconazole	Sử dụng đồng thời ketoconazole chỉ được nghiên cứu với atazanavir mà không có ritonavir (tăng không đáng kể AUC và C của atazanavir$_{tối\ đa}$). Do tác dụng của ritonavir trên ketoconazole, nên thận trọng khi sử dụng liều cao ketoconazole và itraconazole (> 200 mg / ngày) với atazanavir / ritonavir.
*Thuốc chống nấm:*voriconazole	**Atazanavir / ritonavir**	Voriconazole không nên dùng cho

	ở các đối tượng có CYP2C19 chức năng alen: ↓voriconazole ↓atazanavir **Atazanavir / ritonavir ở các đối tượng không có CYP2C19 chức năng alen:** ↑ voriconazole ↓atazanavir	bệnh nhân đang dùng atazanavir / ritonavir, trừ khi đánh giá lợi ích / nguy cơ đối với bệnh nhân chứng minh cho việc sử dụng voriconazole. Bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận về các tác dụng ngoại ý liên quan đến voriconazole và mất tác dụng của voriconazole hoặc atazanavir trong thời gian dùng chung voriconazole và atazanavir / ritonavir.
*Antigout:*colchicine	↑ colchicine	Atazanavir không nên dùng đồng thời với colchicine cho bệnh nhân suy thận hoặc gan. ***Liều lượng đề nghị của colchicine khi dùng với atazanavir:*** ***Điều trị bùng phát bệnh gút:*** 0,6 mg (1 viên) cho 1 liều, tiếp theo là 0,3 mg (nửa viên) 1 giờ sau đó. Không được lặp lại trước 3 ngày. ***Dự phòng bùng phát bệnh gút:*** Nếu phác đồ ban đầu là 0,6 mg*hai lần*một ngày, chế độ nên được điều chỉnh thành 0,3 mg *một lần một ngày*. Nếu phác đồ ban đầu là 0,6 mg*Một lần*một ngày, chế độ nên được điều chỉnh thành 0,3 mg*cách ngày một lần*. ***Điều trị sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình (FMF):*** Liều tối đa hàng ngày 0,6 mg (có thể cho 0,3 mg hai lần một ngày).
*Vật liệu chống vi khuẩn:*rifabutin	↑ rifabutin	Khuyến cáo giảm liều rifabutin lên đến 75% (ví dụ: 150 mg cách ngày hoặc 3 lần mỗi tuần). Tăng theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến rifabutin bao gồm giảm bạch cầu trung tính là được bảo hành.
bedaquiline	↑ bedaquiline	Bedaquiline chỉ nên được sử dụng với ritonavir nếu lợi ích của việc dùng chung

		lớn hơn rủi ro.
*Thuốc chống loạn thần:*quetiapine và lurasidone	↑ quetiapine ↑ lurasidone	***Khởi đầu atazanavir với ritonavir ở bệnh nhân dùng quetiapine:*** Cân nhắc liệu pháp điều trị ARV thay thế để tránh tăng phơi nhiễm quetiapine. Nếu cần dùng chung, giảm liều quetiapine xuống 1/6 liều hiện tại và theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến quetiapine. Tham khảo đến thông tin kê đơn quetiapine cho các khuyến nghị về theo dõi phản ứng có hại. ***Khởi đầu quetiapine ở bệnh nhân dùng atazanavir với ritonavir:*** Tham khảo thông tin kê đơn quetiapine để biết liều lượng ban đầu và chuẩn độ quetiapine. Chống chỉ định sử dụng lurasidone.
*Benzodiazepine:*tiêm midazolam[b]	↑ midazolam	Sử dụng đồng thời midazolam đường tiêm với atazanavir có thể làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương. Việc dùng chung phải được thực hiện trong một cơ sở đảm bảo theo dõi lâm sàng chặt chẽ và quản lý y tế thích hợp trong trường hợp ức chế hô hấp và / hoặc an thần kéo dài. Cần cân nhắc việc giảm liều dùng midazolam, đặc biệt nếu dùng nhiều hơn một liều midazolam. CHỐNG CHỈ ĐỊNH dùng đồng thời midazolam đường uống với atazanavir.
Thuốc chặn canxi: diltiazem	↑ diltiazem và desacetyl-diltiazem	Thận trọng được bảo hành. Cần xem xét giảm 50% liều dùng của diltiazem. Theo dõi điện tâm đồ được khuyến khích. Việc dùng đồng thời atazanavir / ritonavir với diltiazem chưa được nghiên cứu.
felodipine, nifedipine, nicardipine và verapamil	↑ kênh canxi người chặn	Thận trọng được bảo hành. Chuẩn độ liều của thuốc chẹn kênh canxi nên được xem xét. Theo dõi điện tâm đồ là khuyến khích.
Thuốc đối kháng thụ thể endothelin: bosentan	↓ atazanavir ↑ bosentan	***Dùng chung bosentan ở bệnh nhân đang điều trị atazanavir / ritonavir:*** Đối với những bệnh nhân đã và đang nhận

		atazanavir / ritonavir trong ít nhất 10 ngày, bắt đầu bosentan với 62,5 mg x 1 lần / ngày hoặc cách ngày dựa trên khả năng dung nạp của từng cá nhân. ***Dùng đồng thời atazanavir / ritonavir ở bệnh nhân đang dùng bosentan:*** Ngừng bosentan ít nhất 36 giờ trước khi bắt đầu atazanavir / ritonavir. Ít nhất 10 ngày sau khi bắt đầu dùng atazanavir / ritonavir, tiếp tục bosentan với liều 62,5 mg một lần mỗi ngày hoặc cách ngày dựa trên khả năng dung nạp của từng cá nhân.
Chất ức chế HMG-CoA reductase: atorvastatin, rosuvastatin	↑ atorvastatin ↑ rosuvastatin	Chuẩn độ liều atorvastatin cẩn thận và dùng liều thấp nhất cần thiết. Liều Rosuvastatin không được vượt quá 10 mg / ngày. Nguy cơ mắc bệnh cơ, bao gồm Tiêu cơ vân, có thể tăng lên khi các chất ức chế protease HIV, bao gồm atazanavir, được sử dụng kết hợp với các thuốc này.
H_2- Thuốc đối kháng thụ thể	↓ atazanavir	***Ở những bệnh nhân chưa điều trị:*** atazanavir 300 mg với ritonavir 100 mg một lần mỗi ngày với thức ăn nên được được dùng đồng thời với, và / hoặc ít nhất 10 giờ sau, một liều H_2- chất đối kháng thụ thể. An H_2- Liều đối kháng thụ thể tương đương với famotidine 20 mg x 1 lần / ngày cho đến liều tương đương với famotidine 40 mg x 2 lần / ngày có thể được sử dụng với atazanavir 300 mg với ritonavir 100 mg ở những bệnh nhân chưa điều trị. ***Ở những bệnh nhân đã từng điều trị:*** Bất cứ khi nào một H_2- chất đối kháng thụ thể được đưa ra cho một bệnh nhân đang dùng atazanavir với ritonavir, H_2- Liều đối kháng thụ thể không được vượt quá liều tương đương với famotidine 20 mg hai lần mỗi ngày, và các liều atazanavir và ritonavir nên được dùng đồng thời với, và / hoặc ít nhất 10 giờ sau, liều H_2- chất đối kháng thụ thể. • Atazanavir 300 mg với ritonavir 100 mg một lần mỗi ngày (tất cả đều là một liều duy nhất với

		thức ăn) nếu dùng với H_2- chất đối kháng thụ thể. Đối với phụ nữ có thai dùng atazanavir với ritonavir và một H_2- chất đối kháng thụ thể. • Viên nén atazanavir và ritonavir không nên được dùng với cả tenofovir và H_2- chất đối kháng thụ thể vì cần dùng liều atazanavir cao hơn. • Atazanavir 400 mg với ritonavir 100 mg một lần mỗi ngày (tất cả là một liều duy nhất với thức ăn) nếu dùng chung với cả tenofovir và H_2- chất đối kháng thụ thể. Đối với phụ nữ có thai dùng atazanavir với ritonavir và cả tenofovir và H_2- chất đối kháng thụ thể, xem *Sử dụng trong các quần thể cụ thể (8.1)*.
Thuốc tránh thai nội tiết: ethinyl estradiol và norgestimate hoặc norethindrone	↓ ethinyl estradiol ↑ norgestimate[c] ↑ ethinyl estradiol	Thận trọng khi sử dụng đồng thời atazanavir / ritonavir với đường uống các biện pháp tránh thai được xem xét. Nếu dùng thuốc tránh thai bằng atazanavir cùng với ritonavir, thì khuyến cáo rằng thuốc tránh thai uống chứa ít nhất 35 mcg ethinyl estradiol. Rủi ro tiềm ẩn về an toàn bao gồm sự gia tăng đáng kể mức độ phơi nhiễm progesterone. Tác động lâu dài của việc tăng nồng độ của tác nhân tạo thai chưa được biết và có thể làm tăng nguy cơ kháng insulin, rối loạn lipid máu và mụn trứng cá. Dùng chung atazanavir / ritonavir với các biện pháp tránh thai nội tiết khác (ví dụ: miếng dán tránh thai, vòng âm đạo tránh thai, hoặc thuốc tránh thai dạng tiêm) hoặc thuốc tránh thai có chứa progestogen không phải là norethindrone hoặc norgestimate, hoặc dưới 25 mcg ethinyl estradiol, chưa được nghiên cứu; do đó, các phương pháp tránh thai thay thế là khuyến khích.
Thuốc ức chế miễn dịch: cyclosporin, sirolimus, tacrolimus	↑ chất ức chế miễn dịch	Theo dõi nồng độ điều trị được khuyến cáo đối với các thuốc ức chế miễn dịch khi dùng chung với atazanavir.
*Chất chủ vận beta dạng hít:*salmeterol	↑ salmeterol	Không khuyến cáo dùng đồng thời salmeterol với atazanavir.

		Sử dụng đồng thời salmeterol và atazanavir có thể làm tăng nguy cơ các tác dụng phụ tim mạch liên quan đến salmeterol, bao gồm cả QT kéo dài, đánh trống ngực và nhịp tim nhanh xoang.
Steroid dạng hít / mũi: fluticasone	***atazanavir / ritonavir*** ↑ fluticasone	Sử dụng đồng thời fluticasone propionate và atazanavir / ritonavir có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của fluticasone propionate, dẫn đến giảm đáng kể nồng độ cortisol trong huyết thanh. Tác dụng của corticosteroid toàn thân, bao gồm hội chứng Cushing và tuyến thượng thận ức chế, đã được báo cáo trong quá trình sử dụng lâm sàng ở những bệnh nhân dùng ritonavir và fluticasone propionate dạng hít hoặc đường mũi. Sử dụng đồng thời fluticasone propionate và atazanavir / ritonavir không được khuyến cáo trừ khi lợi ích tiềm năng cho bệnh nhân lớn hơn nguy cơ toàn thân tác dụng phụ của corticosteroid [xem *Cảnh báo và Biện pháp phòng ngừa (5.2)*].
Kháng sinh macrolide: clarithromycin	↑ clarithromycin ↓ 14-OH clarithromycin ↑ atazanavir	Sử dụng đồng thời atazanavir / ritonavir với clarithromycin chưa được nghiên cứu.
Thuốc phiện: Buprenorphine	↑ buprenorphine ↑ norbuprenorphine	Dùng đồng thời Buprenorphine và atazanavir có hoặc không có ritonavir làm tăng nồng độ trong huyết tương của Buprenorphine và norbuprenorphine. Dùng đồng thời atazanavir cùng với ritonavir với buprenorphine đảm bảo theo dõi lâm sàng về tác dụng an thần và nhận thức. Có thể xem xét giảm liều Buprenorphine. Sử dụng đồng thời Buprenorphine và atazanavir với ritonavir dự kiến sẽ không làm giảm nồng độ atazanavir trong huyết tương. Dùng đồng thời Buprenorphine và atazanavir không kèm theo ritonavir có thể làm giảm nồng độ atazanavir trong huyết tương. Atazanavir không có ritonavir không nên dùng chung với Buprenorphine.
Chất ức chế PDE5: sildenafil,	↑ sildenafil	Không dùng chung với atazanavir

tadalafil, vardenafil	↑ tadalafil ↑ vardenafil	đã được nghiên cứu nhưng có thể làm tăng các tác dụng ngoại ý liên quan đến chất ức chế PDE5, bao gồm hạ huyết áp, ngất, rối loạn thị giác và choáng váng. ***Sử dụng chất ức chế PDE5 cho tăng huyết áp động mạch phổi (PAH):*** Chống chỉ định sử dụng sildenafil để điều trị tăng huyết áp động mạch phổi (PAH) với atazanavir [xem *Chống chỉ định (4)*]. Các điều chỉnh liều sau đây được khuyến nghị để sử dụng tadalafil với atazanavir: Dùng đồng thời tadalafil ở những bệnh nhân đang điều trị atazanavir (có hoặc không có ritonavir): • Đối với bệnh nhân dùng atazanavir (có hoặc không có ritonavir) trong ít nhất một tuần, bắt đầu dùng tadalafil với liều 20 mg x 1 lần / ngày. Tăng lên 40 mg một lần mỗi ngày dựa trên khả năng dung nạp cá nhân. Dùng chung atazanavir (với hoặc không có ritonavir) ở bệnh nhân đang dùng tadalafil: • Tránh sử dụng tadalafil khi bắt đầu atazanavir (với hoặc không có ritonavir). Ngừng tadalafil ít nhất 24 giờ trước khi bắt đầu atazanavir (có hoặc không ritonavir). Ít nhất một tuần sau khi bắt đầu dùng atazanavir (có hoặc không có ritonavir), tiếp tục dùng tadalafil với liều 20 mg một lần mỗi ngày. Tăng lên 40 mg x 1 lần / ngày dựa trên khả năng dung nạp của từng cá nhân.
		Sử dụng chất ức chế PDE5 cho chứng rối loạn cương dương: Sử dụng sildenafil một cách thận trọng với liều giảm 25 mg mỗi 48 giờ và tăng cường theo dõi các tác dụng ngoại ý. Sử dụng tadalafil một cách thận trọng với liều giảm 10 mg mỗi 72 giờ và tăng cường theo dõi các tác dụng ngoại ý. ***atazanavir / ritonavir:*** Sử dụng vardenafil một cách thận trọng với liều giảm không quá 2,5 mg mỗi 72 giờ và tăng dần

		giám sát các sự kiện bất lợi. ***atazanavir:*** *Sử* dụng vardenafil một cách thận trọng với liều giảm không quá 2,5 mg mỗi 24 giờ và tăng cường theo dõi các tác dụng ngoại ý.
Thuốc ức chế bơm proton: omeprazole	↓ atazanavir	Nồng độ atazanavir trong huyết tương giảm đáng kể khi dùng atazanavir 400 mg hoặc atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg một lần mỗi ngày cùng với omeprazole 40 mg một lần mỗi ngày, có thể làm mất tác dụng điều trị và phát triển kháng thuốc.
		Ở những bệnh nhân chưa điều trị: Liều ức chế bơm proton không được vượt quá liều tương đương với omeprazole 20 mg và phải được dùng khoảng 12 giờ trước khi dùng atazanavir 300 mg với liều ritonavir 100 mg.
		Ở những bệnh nhân đã từng điều trị: Thuốc ức chế bơm proton không nên dùng cho những bệnh nhân đã từng điều trị bằng atazanavir.

[một]Để biết độ lớn của các tương tác, hãy xem *Dược lâm sàng, Bảng 11 và 12 (12.3).*
[b]Xem *Chống chỉ định (4), Bảng 1* đối với midazolam dùng đường uống.
[c]Kết hợp với atazanavir 300 mg và ritonavir 100 mg x 1 lần / ngày.

7.4 Thuốc không có tương tác với Atazanavir

Không có tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng nào được ghi nhận khi atazanavir được dùng chung với methadone, fluconazole, acetaminophen, atenolol hoặc các chất ức chế men sao chép ngược nucleoside lamivudine hoặc zidovudine *[xem Dược lý lâm sàng, (12.3)].*

8 SỬ DỤNG TRONG DÂN SỐ CỤ THỂ

8.1 Mang thai

Viên nén Atazanavir và Ritonavir, 300 mg / 100 mg:

Atazanavir:

Tóm tắt rủi ro

Atazanavir đã được đánh giá ở một số ít phụ nữ trong thời kỳ mang thai. Dữ liệu có sẵn trên người và động vật cho thấy atazanavir không làm tăng nguy cơ mắc các dị tật bẩm sinh lớn nói chung so với tỷ lệ nền *[xem Dữ liệu].* Trong dân số Hoa Kỳ, nguy cơ cơ bản ước tính của các dị tật bẩm sinh lớn và sẩy thai trong các thai kỳ được công nhận lâm sàng lần lượt là 2-4% và 15-20%. Không có dị tật liên quan đến điều trị nào được quan sát thấy ở chuột và thỏ, mà atazanavir tiếp xúc với

gấp 0,7-1,2 lần so với liều dùng trên người (300 mg / ngày atazanavir được tăng cường với 100 mg ritonavir / ngày). Khi atazanavir được sử dụng cho chuột trong thời kỳ mang thai và trong suốt thời kỳ cho con bú, sự chậm phát triển ở trẻ sơ sinh có thể hồi phục được đã được quan sát thấy*[xem Dữ liệu]*.

Cân nhắc lâm sàng

Điều chỉnh liều lượng trong thời kỳ mang thai và sau sinh

- Atazanavir phải được dùng cùng với ritonavir ở phụ nữ có thai.
- Đối với bệnh nhân mang thai, không cần điều chỉnh liều lượng atazanavir với những điều sau đây ngoại lệ:
  - Đối với phụ nữ mang thai đã từng điều trị trong 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối, khi atazanavir được dùng đồng thời với một chất đối kháng thụ thể H2 **hoặc** tenofovir DF, atazanavir 400 mg với ritonavir 100 mg một lần mỗi ngày được khuyến cáo. Có không đủ dữ liệu để khuyến nghị một liều atazanavir để sử dụng với cả thuốc đối kháng thụ thể H2 *và* tenofovir DF ở phụ nữ có thai đã được điều trị.
- Không cần điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân sau sinh. Tuy nhiên, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ về các tác dụng ngoại ý vì phơi nhiễm atazanavir có thể cao hơn trong 2 tháng đầu sau khi sinh*[xem Liều lượng và Cách dùng (2.2) và Dược lý lâm sàng (12.3)]*.

Phản ứng có hại của người mẹ

Các trường hợp mắc hội chứng nhiễm axit lactic, đôi khi gây tử vong và có triệu chứng tăng axit lactic trong máu đã xảy ra ở phụ nữ có thai sử dụng atazanavir kết hợp với các chất tương tự nucleoside, có liên quan đến tăng nguy cơ hội chứng nhiễm axit lactic.

Tăng bilirubin máu thường xuyên xảy ra ở những bệnh nhân dùng atazanavir*[xem Cảnh báo và Đề phòng (5.6)]* , kể cả phụ nữ mang thai*[xem Dữ liệu]*.

Tư vấn cho phụ nữ có thai về những nguy cơ tiềm ẩn của hội chứng nhiễm toan lactic và tăng bilirubin máu.

Phản ứng có hại của thai nhi / trẻ sơ sinh

Tất cả trẻ sơ sinh, bao gồm cả trẻ sơ sinh tiếp xúc với atazanavir *trong tử cung*, nên được theo dõi sự phát triển của tăng bilirubin máu nghiêm trọng trong vài ngày đầu sau sinh*[xem Dữ liệu].*

Dữ liệu

Dữ liệu con người

Trong thử nghiệm lâm sàng AI424-182, atazanavir / ritonavir (300/100 mg hoặc 400/100 mg) kết hợp với zidovudine / lamivudine được sử dụng cho 41 phụ nữ mang thai nhiễm HIV trong ba tháng thứ hai hoặc thứ ba. Trong số 39 phụ nữ đã hoàn thành nghiên cứu, 38 phụ nữ đạt HIV RNA dưới 50 bản sao / mL tại thời điểm sinh nở. Sáu trong số 20 (30%) phụ nữ dùng atazanavir / ritonavir 300/100 mg và 13 trong số 21 (62%) phụ nữ dùng atazanavir / ritonavir 400/100 mg bị tăng bilirubin trong máu (tổng bilirubin lớn hơn

lớn hơn hoặc bằng 2,6 lần ULN). Không có trường hợp nhiễm toan lactic nào được quan sát trong thử nghiệm lâm sàng AI424-182.

Nồng độ thuốc atazanavir trong máu cuống rốn của thai nhi xấp xỉ 12% đến 19% nồng độ thuốc ở người mẹ. Trong số 40 trẻ sinh ra có 40 phụ nữ mang thai nhiễm HIV, tất cả đều có kết quả xét nghiệm âm tính với HIV-1 DNA tại thời điểm sinh và / hoặc trong 6 tháng đầu sau sinh. Tất cả 40 trẻ sơ sinh được điều trị dự phòng bằng thuốc kháng vi rút có chứa zidovudine. Không có bằng chứng về tăng bilirubin máu nghiêm trọng (mức bilirubin toàn phần lớn hơn 20 mg / dL) hoặc bệnh não cấp tính hoặc mãn tính tăng bilirubin ở trẻ sơ sinh trong nghiên cứu này. Tuy nhiên, 10/36 (28%) trẻ sơ sinh (6 trẻ lớn hơn hoặc bằng 38 tuần tuổi thai và 4 trẻ nhỏ hơn 38 tuần tuổi) có mức bilirubin 4 mg / dL hoặc cao hơn trong ngày đầu tiên sau sinh.

Thiếu đa dạng sắc tộc là một hạn chế của nghiên cứu. Trong dân số nghiên cứu, 33/40 (83%) trẻ sơ sinh là người Mỹ da đen / gốc Phi, có tỷ lệ tăng bilirubin sơ sinh thấp hơn người da trắng và người châu Á. Ngoài ra, những phụ nữ không tương thích Rh cũng bị loại trừ, cũng như những phụ nữ đã từng sinh con trước đó bị bệnh tan máu và / hoặc bị vàng da bệnh lý ở trẻ sơ sinh (cần chiếu đèn).

Ngoài ra, trong số 38 trẻ được lấy mẫu glucose trong ngày đầu tiên sau sinh, 3 trẻ đã được thu thập đầy đủ các mẫu glucose huyết thanh có giá trị dưới 40 mg / dL mà không thể được cho là do mẹ không dung nạp glucose, đẻ khó hoặc nhiễm trùng huyết.

Dựa trên các báo cáo tiềm năng từ APR của khoảng 1600 ca sinh sống sau khi tiếp xúc với phác đồ chứa atazanavir (bao gồm 1037 ca sinh sống ở trẻ sơ sinh tiếp xúc trong tam cá nguyệt đầu tiên và 569 ca sinh sống tiếp xúc trong tam cá nguyệt thứ hai / thứ ba), không có sự khác biệt giữa atazanavir và tổng thể sinh dị tật so với tỷ lệ dị tật bẩm sinh nền. Trong dân số Hoa Kỳ, nguy cơ cơ bản ước tính của các dị tật bẩm sinh lớn trong các trường hợp mang thai được công nhận lâm sàng là 2-4%.

Dữ liệu động vật

Trong các nghiên cứu về sinh sản trên động vật, không có bằng chứng về tỷ lệ tử vong hoặc gây quái thai ở con cái sinh ra từ động vật ở mức độ tiếp xúc với thuốc toàn thân (AUC) 0,7 (ở thỏ) đến 1,2 (ở chuột) so với những gì được quan sát ở liều lâm sàng trên người (300 mg / ngày atazanavir tăng cường với ritonavir 100 mg / ngày). Trong các nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh ở chuột, atazanavir gây ra sự chậm phát triển ở trẻ sơ sinh trong thời kỳ cho con bú và sau khi cai sữa. Mức độ phơi nhiễm thuốc của người mẹ ở liều lượng này cao gấp 1,3 lần mức phơi nhiễm của con người ở mức độ phơi nhiễm được khuyến cáo trên lâm sàng. Độc tính tối thiểu đối với mẹ xảy ra ở mức độ phơi nhiễm này.

Ritonavir:

Tóm tắt rủi ro

Dữ liệu về thai kỳ tiềm năng từ Cơ quan đăng ký mang thai kháng vi rút (APR) không đủ để đánh giá đầy đủ nguy cơ dị tật bẩm sinh hoặc sẩy thai. Dữ liệu hiện có từ APR cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ dị tật bẩm sinh tổng thể đối với ritonavir so với tỷ lệ nền của các dị tật bẩm sinh nặng là 2,7% trong dân số tham chiếu của Hoa Kỳ thuộc Chương trình Khuyết tật bẩm sinh Metropolitan Atlanta (MACDP)*[xem Dữ liệu].*

Trong các nghiên cứu về sinh sản trên động vật, không có bằng chứng về kết quả phát triển bất lợi được ghi nhận khi dùng ritonavir cho chuột và thỏ đang mang thai. Trong quá trình hình thành cơ quan ở chuột và thỏ, phơi nhiễm toàn thân (AUC) thấp hơn khoảng 1/3 so với phơi nhiễm ở người ở liều khuyến cáo hàng ngày. Trong nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh của chuột, mức độ phơi nhiễm toàn thân của người mẹ với ritonavir bằng khoảng 1/2 mức độ phơi nhiễm ở người ở liều khuyến cáo hàng ngày, dựa trên hệ số chuyển đổi diện tích bề mặt cơ thể*[xem Dữ liệu]*.

Nguy cơ cơ bản của các dị tật bẩm sinh lớn và sẩy thai đối với dân số được chỉ định là không rõ. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ cơ bản về dị tật bẩm sinh, mất thai hoặc các kết quả bất lợi khác. Trong dân số Hoa Kỳ, nguy cơ cơ bản ước tính của các dị tật bẩm sinh lớn và sẩy thai trong các thai kỳ được công nhận lâm sàng lần lượt là 2-4% và 15-20%.

Dữ liệu

Dữ liệu con người

Dựa trên các báo cáo tiềm năng về APR của khoảng 6100 trẻ sinh sống sau khi tiếp xúc với các phác đồ có ritonavir (bao gồm hơn 2800 trẻ sơ sinh sống tiếp xúc trong tam cá nguyệt đầu tiên và hơn 3200 trẻ sinh sống tiếp xúc trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba), không có sự khác biệt về tỷ lệ dị tật bẩm sinh tổng thể đối với ritonavir so với tỷ lệ dị tật bẩm sinh nền là 2,7% trong dân số tham chiếu của MACDP tại Hoa Kỳ. Tỷ lệ dị tật bẩm sinh ở trẻ đẻ sống là 2,3% (KTC 95%: 1,7% -2,9%) sau khi tiếp xúc với phác đồ có ritonavir trong tam cá nguyệt đầu tiên và 2,9% (KTC 95%: 2,3% -3,5%) sau khi tiếp xúc thứ hai và thứ ba tiếp xúc với phác đồ có ritonavir trong tam cá nguyệt.

Trong khi nồng độ ritonavir truyền qua nhau thai và nồng độ ritonavir của thai nhi nói chung là thấp, nồng độ có thể phát hiện được đã được quan sát thấy trong các mẫu máu cuống rốn và tóc của trẻ sơ sinh.

Dữ liệu động vật

Ritonavir được dùng đường uống cho chuột mang thai (0, 15, 35 và 75 mg / kg / ngày) và thỏ (0, 25, 50, và 110 mg / kg / ngày) trong thời kỳ hình thành cơ quan (vào các ngày mang thai từ 6 đến 17 và 6 đến 19, tương ứng). Không có bằng chứng về khả năng gây quái thai do ritonavir được quan sát thấy ở chuột và thỏ ở liều tạo ra phơi nhiễm toàn thân (AUC) tương đương với thấp hơn khoảng 1/3 so với phơi nhiễm ở người ở liều khuyến cáo hàng ngày. Độc tính phát triển được quan sát thấy ở chuột (biến đổi sớm, giảm trọng lượng cơ thể thai nhi và chậm phát triển hóa chất và các biến thể phát triển) xảy ra ở liều gây độc cho mẹ, ở mức phơi nhiễm tương đương với thấp hơn khoảng 1/3 so với mức phơi nhiễm ở người ở liều khuyến cáo hàng ngày. Sự gia tăng nhẹ tỷ lệ mắc chứng ăn thịt chuột cũng được ghi nhận ở chuột (với liều gây độc cho mẹ) với mức phơi nhiễm thấp hơn khoảng 1/5 so với mức phơi nhiễm ở người ở liều khuyến cáo hàng ngày. Độc tính phát triển được quan sát thấy ở thỏ (thay đổi cấu trúc, giảm kích thước lứa đẻ và giảm trọng lượng thai nhi) ở liều gây độc cho mẹ cao hơn khoảng 1,8 lần so với liều khuyến cáo hàng ngày, dựa trên hệ số chuyển đổi diện tích bề mặt cơ thể. Trong nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh ở chuột, ritonavir được dùng với liều 0, 15, 35 và 60 mg / kg / ngày từ ngày mang thai thứ 6 đến ngày sau sinh 20. Với liều 60 mg / kg / ngày, không phát triển. độc tính được ghi nhận với liều ritonavir tương đương 1/2 liều khuyến cáo hàng ngày, dựa trên hệ số chuyển đổi diện tích bề mặt cơ thể. Độc tính phát triển được quan sát thấy ở thỏ (thay đổi cấu trúc, giảm kích thước lứa đẻ và giảm trọng lượng thai nhi) ở liều gây độc cho mẹ cao hơn khoảng 1,8 lần so với liều khuyến cáo hàng ngày, dựa trên hệ số chuyển đổi diện tích bề mặt cơ thể. Trong nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh ở chuột, ritonavir được dùng với liều 0, 15, 35 và 60 mg / kg / ngày từ ngày mang thai thứ 6 đến ngày sau sinh 20. Với liều 60 mg / kg / ngày, không phát triển. độc tính được ghi nhận với liều ritonavir tương đương 1/2 liều khuyến cáo hàng ngày, dựa trên hệ số chuyển đổi diện tích bề mặt cơ thể. Độc tính phát triển được quan sát thấy ở thỏ (thay đổi cấu trúc, giảm kích thước lứa đẻ và giảm trọng lượng thai nhi) ở liều gây độc cho mẹ cao hơn khoảng 1,8 lần so với liều khuyến cáo hàng ngày, dựa trên hệ số chuyển đổi diện tích bề mặt cơ thể. Trong nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh ở chuột, ritonavir được dùng với liều 0, 15, 35 và 60 mg / kg / ngày từ ngày mang thai thứ 6 đến ngày sau sinh 20. Với liều 60 mg / kg / ngày, không phát triển. độc tính được ghi nhận với liều ritonavir tương đương 1/2 liều khuyến cáo hàng ngày, dựa trên hệ số chuyển đổi diện tích bề mặt cơ thể.

8.2 Cho con bú

Atazanavir và ritonavir:

Tóm tắt rủi ro

Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh khuyến cáo các bà mẹ nhiễm HIV-1 không nên cho con bú sữa mẹ để tránh nguy cơ lây truyền HIV-1 sau sinh. Atazanavir đã được phát hiện trong sữa mẹ và các báo cáo dữ liệu được công bố hạn chế cho thấy ritonavir có trong sữa mẹ. Không có sẵn dữ liệu về tác dụng của atazanavir và ritonavir đối với sản xuất sữa. Atazanavir có trong sữa của chuột đang cho con bú và có liên quan đến sự chậm phát triển ở trẻ sơ sinh có thể đảo ngược sau khi cai sữa.

Vì cả khả năng lây truyền HIV-1 và khả năng gây ra các phản ứng có hại nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh bú sữa mẹ, khuyên phụ nữ không nên cho con bú.

8.3 Phụ nữ và Nam giới về Tiềm năng Sinh sản

Ritonavir:

Sự ngừa thai

Sử dụng ritonavir có thể làm giảm hiệu quả của các biện pháp tránh thai nội tiết tố kết hợp. Khuyên người bệnh sử dụng các biện pháp tránh thai nội tiết kết hợp sử dụng một biện pháp tránh thai thay thế hiệu quả hoặc một biện pháp tránh thai bổ sung*[xem Tương tác thuốc (7.3)].*

8.4 Sử dụng cho Trẻ em

Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg chỉ nên dùng cho bệnh nhi ít nhất 6 tuổi và nặng 35 kg.

Ritonavir:Ở bệnh nhân nhiễm HIV trên 1 tháng đến 21 tuổi, hoạt tính kháng vi rút và hồ sơ tác dụng ngoại ý được thấy trong các thử nghiệm lâm sàng và qua kinh nghiệm lâm sàng tương tự như ở bệnh nhân trưởng thành.

8.5 Sử dụng cho người già

Các nghiên cứu lâm sàng về atazanavir và ritonavir không bao gồm đủ số lượng bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên để xác định xem họ có phản ứng khác với bệnh nhân trẻ hơn hay không.

Dựa trên sự so sánh các giá trị dược động học liều đơn trung bình đối với $C_{tối\ đa}$và AUC, không khuyến cáo điều chỉnh liều theo tuổi. Nói chung, nên thận trọng khi sử dụng và theo dõi Atazanavir và Viên nén Ritonavir, 300 mg / 100 mg ở bệnh nhân cao tuổi phản ánh tần suất giảm chức năng gan, thận hoặc tim và bệnh đồng thời hoặc điều trị bằng thuốc khác.

8.6 Tuổi / Giới tính

Một nghiên cứu về dược động học của atazanavir, một thành phần của Atazanavir và Ritonavir Tablets, đã được thực hiện ở người trẻ (n = 29; 18 đến 40 tuổi) và người già (n = 30; lớn hơn hoặc bằng 65 tuổi) đối tượng khỏe mạnh. Không có sự khác biệt quan trọng về mặt lâm sàng về mặt dược động học do tuổi tác hoặc giới tính.

8.7 Suy giảm chức năng thận

Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg không nên dùng cho bệnh nhân có kinh nghiệm điều trị HIV bị bệnh thận giai đoạn cuối được quản lý bằng chạy thận nhân tạo. [Xem*Liều lượng và Cách dùng (2.1)*].

8.8 Suy giảm chức năng gan

Atazanavir / ritonavir không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan ở bất kỳ mức độ nào vì atazanavir cùng với ritonavir chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan. [Xem *Liều lượng và Cách dùng (2.4) và Cảnh báo và Thận trọng (5.3)*.]

10 LIỀU LƯỢNG

Atazanavir

Kinh nghiệm của con người về quá liều cấp tính với atazanavir còn hạn chế. Những người tình nguyện khỏe mạnh đã dùng liều duy nhất lên đến 1200 mg mà không có tác dụng phụ không có triệu chứng. Một lần dùng quá liều 29,2 g atazanavir duy nhất ở bệnh nhân nhiễm HIV (gấp 73 lần liều khuyến cáo 400 mg) có liên quan đến khối hai mặt không triệu chứng và kéo dài khoảng PR. Những sự kiện này được giải quyết một cách tự phát. Ở liều cao dẫn đến phơi nhiễm thuốc nhiều, có thể quan sát thấy vàng da do tăng bilirubin gián tiếp (không liên hợp) (không kèm theo thay đổi xét nghiệm chức năng gan) hoặc kéo dài khoảng PR.

Điều trị quá liều atazanavir nên bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung, bao gồm theo dõi các dấu hiệu sinh tồn và điện tâm đồ, và quan sát tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Nếu được chỉ định, cần loại bỏ atazanavir không được hấp thu bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Sử dụng than hoạt tính cũng có thể được sử dụng để hỗ trợ loại bỏ thuốc không được hấp thu. Không có thuốc giải độc cụ thể cho quá liều với atazanavir. Vì atazanavir được chuyển hóa nhiều ở gan và liên kết nhiều với protein, nên lọc máu không có lợi trong việc loại bỏ đáng kể thuốc này.

Ritonavir

Quá liều cấp tính - Trải nghiệm quá liều ở người

Kinh nghiệm của con người về quá liều cấp tính với ritonavir, một thành phần của Atazanavir và Viên nén Ritonavir, còn hạn chế. Một bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng đã dùng ritonavir 1500 mg / ngày trong hai ngày. Bệnh nhân cho biết dị cảm hết sau khi giảm liều. Một trường hợp suy thận sau tiếp thị với tăng bạch cầu ái toan đã được báo cáo khi dùng quá liều ritonavir.

Liều gây chết gần đúng của ritonavir được phát hiện là lớn hơn 20 lần so với liều lượng liên quan ở người ở chuột và 10 lần so với liều ở người có liên quan ở chuột.

Quản lý quá liều lượng

Điều trị quá liều bằng ritonavir, một thành phần của Atazanavir và Ritonavir Tablets, bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung bao gồm theo dõi các dấu hiệu sinh tồn và điện tâm đồ, và theo dõi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Không có thuốc giải độc cụ thể cho quá liều atazanavir và ritonavir. Nếu được chỉ định, cần loại bỏ thuốc chưa hấp thu bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày; các biện pháp phòng ngừa thông thường cần được tuân thủ để duy trì đường thở. Sử dụng than hoạt tính cũng có thể được sử dụng để hỗ trợ loại bỏ thuốc chưa được hấp thu. Vì atazanavir và ritonavir được chuyển hóa nhiều ở gan và liên kết nhiều với protein, nên lọc máu không có lợi trong việc loại bỏ đáng kể thuốc. Nên tham khảo ý kiến của Trung tâm Kiểm soát Chất độc được Chứng nhận để có thông tin cập nhật về việc quản lý quá liều với loại thuốc này.

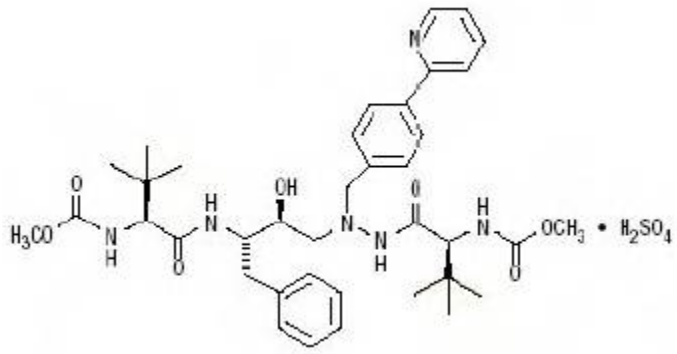
11 MÔ TẢ

Các thành phần hoạt tính trong atazanavir và ritonavir tablet là atazanavir và ritonavir, là những chất ức chế protease HIV-1.

Atazanavir

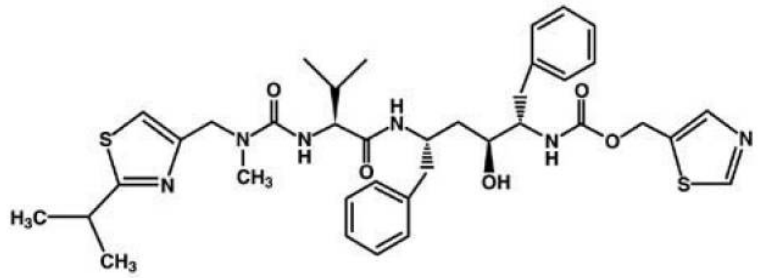
Tên hóa học của dược chất atazanavir sulfat là (3*S*,số 8*S*, 9*S*, 12*S*) -3,12-Bis (1,1- đimetyletyl) -8-hydroxy-4,11-dioxo-9- (phenylmetyl) -6 - [[4 - (2-pyridinyl) phenyl] metyl] -2,5 , 6,10,13- axit pentaazatetradecanedioic đimetyl este, sunfat (1: 1). Công thức phân tử của nó là $C_{38}H_{52}N_6O_7$• H_2VÌ THẾ$_4$,

tương ứng với trọng lượng phân tử là 802,9 (muối axit sunfuric). Khối lượng phân tử cơ bản tự do là 704,9. Atazanavir sulfate có công thức cấu tạo sau:



Atazanavir sulfat là bột kết tinh màu trắng đến vàng nhạt. Nó ít hòa tan trong nước (4–5 mg / mL, đương lượng bazơ tự do) với độ pH của dung dịch bão hòa trong nước là khoảng 1,9 ở 24 ± 3 ° C.

Ritonavir
Ritonavir được chỉ định về mặt hóa học là 10-Hydroxy-2-metyl-5- (1-metylethyl) -1- [2- (1-metylethyl) -4--thiazolyl] -3,6-dioxo-8,11-bis (phenylmetyl) -2,4,7,12- axit tetraazatridecan-13-oic, 5-thiazolylmetyl este, [5S- (5R *, 8R *, 10R *, 11R *)]. Công thức phân tử của nó là $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, và trọng lượng phân tử của nó là 720,95. Ritonavir có công thức cấu tạo sau:



Ritonavir là một loại bột trắng sáng. Ritonavir có vị đắng kim loại. Nó hòa tan tự do trong metanol và etanol, tan trong isopropanol và thực tế không tan trong nước.

Atazanavir và ritonavir viên nén có sẵn để uống, bao gồm 300 mg atazanavir (tương đương với 341,7 mg atazanavir sulfate) và 100 mg ritonavir. Máy tính bảng cũng chứa các thành phần không hoạt động sau: canxi photphat dibasic khan, silicon dioxide dạng keo, copovidone, crospovidone, hypromellose, lactose monohydrat, magie stearat, natri stearyl fumarate, sorbitan monolaurat, talc và oxit sắt màu vàng. Các viên nén được bao phủ bởi một bộ phim (opadry II 85G520033 màu vàng) được làm bằng lecithin, macrogol (polyethylene glycol), polyvinyl alcohol thủy phân một phần, talc, titanium dioxide, oxit sắt màu vàng.

12 DƯỢC LÂM SÀNG

12.1 Cơ chế hoạt động
Atazanavir và ritonavir là thuốc kháng vi-rút [xem *Dược lâm sàng (12.4)*].

12.2 Dược lực học

Ảnh hưởng đến điện tâm đồ

Atazanavir

Việc kéo dài khoảng PR trên điện tâm đồ phụ thuộc nồng độ và phụ thuộc vào liều lượng đã được quan sát thấy ở những người tình nguyện khỏe mạnh dùng atazanavir. Trong một nghiên cứu có đối chứng với giả dược (AI424-076), sự thay đổi trung bình (± SD) tối đa trong khoảng PR so với giá trị trước là 24 (± 15) mili giây sau khi uống với 400 mg atazanavir (n = 65) so với 13 (± 11) mili giây sau khi dùng thuốc với giả dược (n = 67). Việc kéo dài khoảng PR trong nghiên cứu này không có triệu chứng. Có thông tin hạn chế về khả năng xảy ra tương tác dược lực học ở người giữa atazanavir và các thuốc khác làm kéo dài khoảng PR của điện tâm đồ. [Xem *Cảnh báo và Biện pháp phòng ngừa (5.2)*].

Tác dụng điện tim của atazanavir đã được xác định trong một nghiên cứu dược lý học lâm sàng trên 72 đối tượng khỏe mạnh. Liều uống 400 mg và 800 mg được so sánh với giả dược; không có tác dụng phụ thuộc tập trung của atazanavir trên khoảng QTc (sử dụng hiệu chỉnh của Fridericia). Trong 1793 bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị bằng phác đồ kháng retrovirus, sự kéo dài QTc có thể so sánh được ở phác đồ atazanavir và phác đồ so sánh. Không có đối tượng khỏe mạnh nào được điều trị bằng atazanavir hoặc bệnh nhân nhiễm HIV trong các thử nghiệm lâm sàng có khoảng QTc lớn hơn 500 msec [Xem *Cảnh báo và Biện pháp phòng ngừa (5.2)*].

Ritonavir: Khoảng QTcF được đánh giá trong một nghiên cứu chéo ngẫu nhiên, giả dược và hoạt động (moxifloxacin 400 mg x 1 lần / ngày) ở 45 người trưởng thành khỏe mạnh, với 10 phép đo trong 12 giờ vào Ngày 3. Thời gian trung bình tối đa (giới hạn tin cậy trên 95%) phù hợp sự khác biệt về QTcF so với giả dược sau khi hiệu chỉnh ban đầu là 5,5 (7,6) mili giây (mili giây) đối với ritonavir 400 mg x 2 lần / ngày. Ritonavir 400 mg x 2 lần / ngày dẫn đến phơi nhiễm ritonavir ngày thứ 3 cao hơn khoảng 1,5 lần so với quan sát thấy với ritonavir 600 mg liều 2 lần / ngày ở trạng thái ổn định.

Sự kéo dài khoảng PR cũng được ghi nhận ở những đối tượng nhận ritonavir trong cùng một nghiên cứu vào ngày thứ 3. Sự khác biệt trung bình tối đa (khoảng tin cậy 95%) so với giả dược trong khoảng PR sau khi hiệu chỉnh cơ bản là 22 (25) mili giây đối với 400 mg ritonavir hai lần mỗi ngày *[xem Cảnh báo và Đề phòng (5.2)]*.

12.3 Dược động học

Dược động học ở người lớn

Viên nén Atazanavir và Ritonavir: Tiếp xúc với atazanavir sau khi dùng viên nén kết hợp atazanavir và ritonavir (300 mg / 100 mg) có thể so sánh với tiếp xúc sau khi dùng Viên nang Reyataz (atazanavir) và Viên nén Norvir (ritonavir), khi dùng cho người tình nguyện khỏe mạnh trong điều kiện nhịn ăn và cho ăn.

Atazanavir

Dược động học của atazanavir được đánh giá ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh và bệnh nhân nhiễm HIV sau khi dùng atazanavir 300 mg và ritonavir 100 mg một lần mỗi ngày (xem Bảng 9).

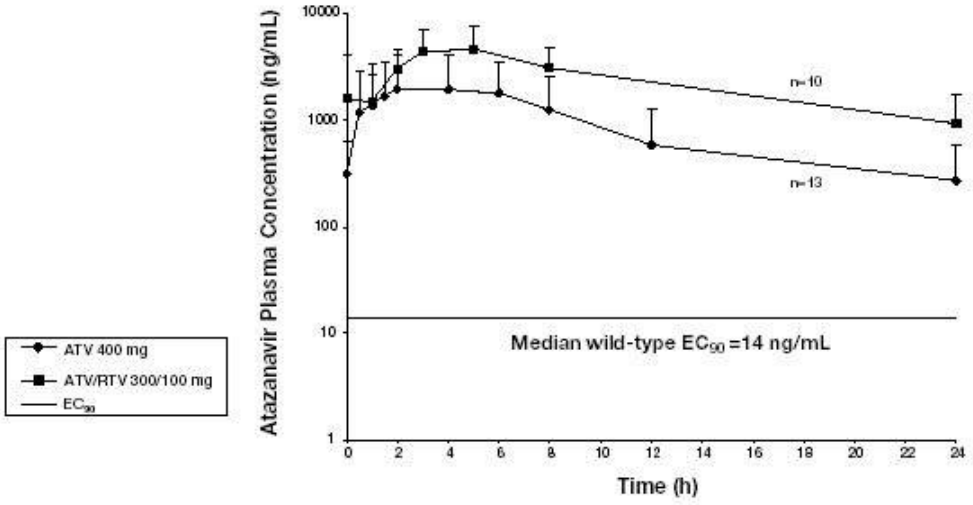
Bảng 9: Dược động học ở trạng thái ổn định của Atazanavir ở đối tượng khỏe mạnh hoặc bệnh nhân nhiễm HIV ở Bang Fed

	atazanavir 300 mg và ritonavir 100 mg x 1 lần / ngày	
Tham số	**Mạnh khỏe Đối tượng (n = 28)**	**Bệnh nhân nhiễm HIV (n = 10)**
$C_{tối\ đa}$ (ng / mL)		
Trung bình hình học (CV%)	6129 (31)	4422 (58)

Trung bình (SD)	6450 (2031)	5233 (3033)
$T_{tối đa}$(h)		
Trung bình	2,7	3.0
AUC (ng • h / mL)		
Trung bình hình học (CV%)	57039 (37)	46073 (66)
Trung bình (SD)	61435 (22911)	53761 (35294)
T-nửa (h)		
Trung bình (SD)	18,1 (6,2)một	8,6 (2,3)
C_{min}(ng / mL)		
Trung bình hình học (CV%)	1227 (53)	636 (97)
Trung bình (SD)	1441 (757)	862 (838)
mộtn = 26.		

Hình 1 hiển thị nồng độ trung bình trong huyết tương của atazanavir ở trạng thái ổn định sau khi dùng atazanavir 400 mg một lần mỗi ngày (hai viên nang 200 mg) với một bữa ăn nhẹ và sau khi atazanavir 300 mg (hai viên nang 150 mg) với ritonavir 100 mg một lần mỗi ngày với một bữa ăn nhẹ ở bệnh nhân người lớn nhiễm HIV.

Hình 1: Nồng độ trung bình (SD) trong huyết tương ở trạng thái ổn định của Atazanavir 400 mg (n = 13) và 300 mg với Ritonavir (n = 10) cho bệnh nhân người lớn nhiễm HIV



Sự hấp thụ

Atazanavir được hấp thu nhanh chóng với $T_{tối đa}$khoảng 2,5 giờ. Atazanavir thể hiện dược động học phi tuyến tính với sự gia tăng AUC và C theo tỷ lệ liều cao hơn$_{tối đa}$trị số trong phạm vi liều 200–800 mg một lần mỗi ngày. Trạng thái ổn định đạt được từ Ngày 4 đến Ngày 8, với mức tích lũy khoảng 2,3 lần.

Hiệu ứng thực phẩm

Atazanavir: Dùng atazanavir cùng với thức ăn làm tăng sinh khả dụng và giảm biến đổi dược động học.

Phân bổ

Atazanavir liên kết 86% với protein huyết thanh người và liên kết với protein không phụ thuộc vào nồng độ. Atazanavir liên kết với cả alpha-1-acid glycoprotein (AAG) và albumin ở mức độ tương tự (tương ứng 89% và 86%).

Sự trao đổi chất

Atazanavir được chuyển hóa nhiều ở người. Các con đường chuyển đổi sinh học chính của atazanavir ở người bao gồm monooxygenation và dioxygenation. Các con đường chuyển đổi sinh học nhỏ khác cho atazanavir hoặc các chất chuyển hóa của nó bao gồm quá trình glucuronid hóa, N-dealkyl hóa, thủy phân và oxy hóa với quá trình dehydro hóa. Hai chất chuyển hóa nhỏ của atazanavir trong huyết tương đã được đặc trưng. Không có chất chuyển hóa nào được chứng minh *trong ống nghiệm* hoạt động chống vi rút. *Trong ống nghiệm* các nghiên cứu sử dụng microsome gan người cho thấy atazanavir được chuyển hóa bởi CYP3A.

Loại bỏ

Sau một liều duy nhất 400 mg ^{14}C-atazanavir, 79% và 13% tổng hoạt độ phóng xạ được thu hồi tương ứng trong phân và nước tiểu. Thuốc không thay đổi lần lượt chiếm khoảng 20% và 7% liều dùng trong phân và nước tiểu. Thời gian bán thải trung bình của atazanavir ở người tình nguyện khỏe mạnh (n = 214) và bệnh nhân người lớn nhiễm HIV (n = 13) là khoảng 7 giờ ở trạng thái ổn định sau khi dùng liều 400 mg mỗi ngày với bữa ăn nhẹ.

Trong một nghiên cứu về năm đối tượng nhận được liều 600 mg ^{14}Dung dịch uống C-ritonavir, 11,3 ± 2,8% liều dùng được bài tiết vào nước tiểu, với 3,5 ± 1,8% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi. Trong nghiên cứu đó, 86,4 ± 2,9% liều dùng được bài tiết qua phân với 33,8 ± 10,8% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi. Khi dùng nhiều liều, sự tích lũy ritonavir ít hơn dự đoán từ một liều duy nhất có thể do sự gia tăng độ thanh thải liên quan đến thời gian và liều lượng.

Ảnh hưởng đến điện tâm đồ

Ritonavir: Khoảng QTcF được đánh giá trong một nghiên cứu chéo ngẫu nhiên, giả dược và hoạt động (moxifloxacin 400 mg x 1 lần / ngày) ở 45 người trưởng thành khỏe mạnh, với 10 phép đo trong 12 giờ vào Ngày 3. Thời gian trung bình tối đa (giới hạn tin cậy trên 95%) phù hợp sự khác biệt về QTcF so với giả dược sau khi hiệu chỉnh ban đầu là 5,5 (7,6) mili giây (mili giây) đối với ritonavir 400 mg x 2 lần / ngày. Ritonavir 400 mg x 2 lần / ngày dẫn đến phơi nhiễm ritonavir ngày thứ 3 cao hơn khoảng 1,5 lần so với quan sát thấy với ritonavir 600 mg liều 2 lần / ngày ở trạng thái ổn định.

Sự kéo dài khoảng PR cũng được ghi nhận ở những đối tượng nhận ritonavir trong cùng một nghiên cứu vào ngày thứ 3. Sự khác biệt trung bình tối đa (khoảng tin cậy 95%) so với giả dược trong khoảng PR sau khi hiệu chỉnh cơ bản là 22 (25) mili giây đối với 400 mg ritonavir hai lần mỗi ngày *[xem Cảnh báo và Đề phòng (5.2)]*.

Quần thể đặc biệt

Khoa nhi

Atazanavir và Ritonavir Tablets không nên dùng cho bệnh nhi nhiễm HIV-1 dưới 6 tuổi và cân nặng dưới 35 kg.

Thai kỳ

Atazanavir và Ritonavir: Dữ liệu dược động học từ phụ nữ mang thai nhiễm HIV dùng atazanavir viên nang với ritonavir được trình bày trong Bảng 10.

Bảng 10: Dược động học ở trạng thái ổn định của Atazanavir với ritonavir ở phụ nữ có thai nhiễm HIV Phụ nữ trong Bang Fed

	Atazanavir 300 mg với ritonavir 100 mg		
Thông số dược động học	**Tam cá nguyệt thứ hai (n = 5một)**	**Tam cá nguyệt thứ 3 (n = 20)**	**Hậu sảnb (n = 34)**
Cmax ng / mL	3078,85	3291,46	5721,21
Trung bình hình học (CV%)	(50)	(48)	(31)
AUC ng · h / mL	27657,1	34251,5	61990,4
Trung bình hình học (CV%)	(43)	(43)	(32)
Cmin ng / mLc	538,70	668,48	1462,59
Trung bình hình học (CV%)	(46)	(50)	(45)

một Dữ liệu có sẵn trong tam cá nguyệt thứ 2 bị hạn chế.

b Nồng độ đỉnh atazanavir và AUC được tìm thấy cao hơn khoảng 28 đến 43% trong thời gian thời kỳ hậu sản (4 đến 12 tuần) so với thời kỳ quan sát trong lịch sử ở bệnh nhân nhiễm HIV, không mang thai. Nồng độ đáy trong huyết tương của atazanavir cao hơn khoảng 2,2 lần trong thời kỳ hậu sản khi so sánh với nồng độ được quan sát trong lịch sử ở bệnh nhân nhiễm HIV, không mang thai.

c Cmin là nồng độ 24 giờ sau liều.

Suy thận

Ở những người khỏe mạnh, sự thải trừ atazanavir không thay đổi qua thận là khoảng 7% liều dùng. Atazanavir đã được nghiên cứu ở đối tượng người lớn bị suy thận nặng (n = 20), kể cả những người đang thẩm tách máu, với nhiều liều 400 mg x 1 lần / ngày. Atazanavir C trung bình tối đa thấp hơn 9%, AUC cao hơn 19% và Cmin cao hơn 96% ở những người suy thận nặng không chạy thận nhân tạo (n = 10), cao hơn 96% so với những người phù hợp về tuổi, cân nặng và giới tính có chức năng thận bình thường. Trong một đợt thẩm tách kéo dài 4 giờ, 2,1% liều dùng đã được loại bỏ. Khi atazanavir được sử dụng trước hoặc sau khi thẩm tách máu (n = 10), giá trị hình học của Cmax, AUC và Cmin thấp hơn khoảng 25% đến 43% so với những người có chức năng thận bình thường. Cơ chế của sự sụt giảm này vẫn chưa được biết rõ. Atazanavir không được khuyến cáo sử dụng cho những bệnh nhân có kinh nghiệm điều trị HIV bị bệnh thận giai đoạn cuối được quản lý bằng chạy thận nhân tạo *[xem Liều lượng và Cách dùng (2.3)]*.

Suy gan

Dược động học của atazanavir kết hợp với ritonavir chưa được nghiên cứu ở người suy gan; do đó, không khuyến cáo dùng đồng thời atazanavir với ritonavir cho bệnh nhân suy gan ở bất kỳ mức độ nào. *[xem Liều lượng và Cách dùng (2.4)].*

Dữ liệu tương tác thuốc

Atazanavir

Atazanavir là chất ức chế CYP3A phụ thuộc vào chuyển hóa, với Kkhông hoạt động giá trị từ 0,05 đến 0,06 phút-1 và Ktôi giá trị từ 0,84 đến 1,0 µM. Atazanavir cũng là chất ức chế trực tiếp UGT1A1 (Ktôi = 1,9 µM) và CYP2C8 (Ktôi = 2,1 µM).

Atazanavir đã được hiển thị *in vivo* không tạo ra sự chuyển hóa của chính nó, cũng như không làm tăng sự chuyển hóa sinh học của một số loại thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A. Trong một nghiên cứu đa liều, atazanavir giảm

tỷ lệ nước tiểu của nội sinh 6β-OH cortisol so với cortisol so với ban đầu, cho thấy rằng sản xuất CYP3A không được tạo ra.

Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng không được mong đợi giữa atazanavir và các chất nền của CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2A6, CYP1A2 hoặc CYP2E1. Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng không được mong đợi giữa atazanavir khi dùng chung với ritonavir và các chất nền của CYP2C8. Xem thông tin kê đơn đầy đủ cho ritonavir để biết thông tin về các tương tác thuốc tiềm ẩn khác với ritonavir.

Dựa trên cấu hình chuyển hóa đã biết, không dự kiến có tương tác thuốc đáng kể về mặt lâm sàng giữa atazanavir và dapsone, trimethoprim / sulfamethoxazole, azithromycin, hoặc erythromycin. Atazanavir không tương tác với các chất nền của CYP2D6 (ví dụ: Nortriptyline, desipramine, metoprolol).

Các nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện với atazanavir và các thuốc khác có khả năng dùng chung và một số loại thuốc thường được sử dụng làm đầu dò cho các tương tác dược động học. Ảnh hưởng của việc dùng chung atazanavir trên AUC, $C_{tối đa}$, và C_{min}được tóm tắt trong Bảng 11 và 12. Cả didanosine EC và diltiazem đều không có ảnh hưởng đáng kể đến việc tiếp xúc với atazanavir (xem Bảng 12 về tác dụng của atazanavir khi tiếp xúc với didanosine EC hoặc diltiazem). Atazanavir không có ảnh hưởng đáng kể đến sự tiếp xúc của didanosine (khi dùng dưới dạng viên nén), stavudine hoặc fluconazole. Để biết thông tin liên quan đến các khuyến nghị lâm sàng, hãy xem *Tương tác thuốc (7)*.

Bảng 11: Tương tác thuốc: Các thông số dược động học của Atazanavir khi có sự hiện diện của Thuốc dùng chung[một]

Hợp tác Thuốc	**Hợp tác Thuốc** Liều lượng / Lịch trình	**atazanavir** Liều lượng / Lịch trình	**Tỷ lệ (Khoảng tin cậy 90%) của Atazanavir Dược động học** Các tham số có / không có **Thuốc phối hợp;** Không có hiệu ứng = 1,00		
			$C_{tối đa}$	**AUC**	**C_{min}**
Atenolol	50 mg QD, d 7−11 (n = 19) và d 19−23	400 mg QD, d 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 QĐ, d 10-31	atazanavir: 0,75 (0,64-0,88)	atazanavir: 0,65 (0,55-0,78)	atazanavir: 0,51 (0,44-0,61)
clarithromycin	500 mg BID, d 7−10 (n = 29) và d 18−21	400 mg QD, d 1−10 (n = 29)	1,06 (0,93, 1,20)	1,28 (1,16, 1,43)	1,91 (1,66, 2,21)
didanosine (ddI) (viên nén) cộng với stavudine (d4T)[b]	ddI: 200 mg x 1 liều, d4T: 40 mg x 1 liều (n = 31)	400 mg x 1 liều đồng thời với ddI và 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 liều, d4T: 40 mg x 1 liều (n = 32)	400 mg x 1 liều sau 1 giờ ddI + d4T (n = 32)	1.12 (0,67, 1,18)	1,03 (0,64, 1,67)	1,03 (0,61, 1,73)
ddI (bọc trong ruột Viên nang [EC])[c]	400 mg ngày 8 (cho ăn) (n = 34) 400 mg ngày 19 (cho ăn) (n = 31)	400 mg QD, d 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, d 7–11 (n = 30) và d 19–23	400 mg QD, d 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, d 7–20 (n = 27)	400 mg QD, d 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, d 7–20 (n = 13)	400 mg QD, d 1–6 (n = 23) sau đó 300 mg / ritonavir 100 mg QD, 2 giờ trước efavirenz, d 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, d 11–24 (chiều) (n = 14)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD, ngày 1–10 (chiều) (n = 22), sau đó 400 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 11–24 (chiều), (đồng thời với efavirenz) (n = 14)	1.17 (1,08, 1,27)	1,00 (0,91, 1,10)	0,58 (0,49, 0,69)
nạn đói	40 mg BID, ngày 7–12 (n = 15)	400 mg QD, d 1–6 (n = 45), d 7–12 (đồng thời quản trị) (n = 15)	0,53 (0,34, 0,82)	0,59 (0,40, 0,87)	0,58 (0,37, 0,89)
	40 mg BID, ngày 7–12 (n = 14)	400 mg QD (chiều), d 1–6 (n = 14), d 7–12 (10 giờ sau, 2 giờ trước nạn đói) (n = 14)	1,08 (0,82, 1,41)	0,95 (0,74, 1,21)	0,79 (0,60, 1,04)
	40 mg BID, ngày 11–20 (n = 14)[d]	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 1–10 (n = 46), d 11–20[d](quản trị đồng thời) (n = 14)	0,86 (0,79, 0,94)	0,82 (0,75, 0,89)	0,72 (0,64, 0,81)
	20 mg BID, ngày 11–17 (n = 18)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD / tenofovir 300 mg QD, d 1–10 (sáng) (n = 39), d 11–17 (sáng) (đồng thời quản lý với tôi famotidine) (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 (chiều), d 18–24 (n = 20)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD / tenofovir 300 mg QD, d 1–10 (sáng) (n = 39), d 18–24 (sáng) (12 giờ sau famotidine) (n = 20)[f]	0,89 (0,81, 0,97)	0,88 (0,80, 0,96)	0,77 (0,63, 0,93)
	40 mg BID, ngày 18–24 (n = 18)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD / tenofovir 300 mg QD, d 1–10 (sáng) (n = 39), d 18–24 (sáng) (10 giờ sau chiều famotidine và 2 giờ trước khi sáng famotidine)	0,74 (0,66, 0,84)	0,79 (0,70, 0,88)	0,72 (0,63, 0,83)

		(n = 18)[f]			
	40 mg BID, ngày 11–20 (n = 15)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 1–10 (am) (n = 46), sau đó 400 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 11–20 (sáng) (n = 15)	1,02 (0,87, 1,18)	1,03 (0,86, 1,22)	0,86 (0,68, 1,08)
fluconazole	200 mg QD, d 11–20 (n = 29)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 1–10 (n = 19), d 11–20 (n = 29)	1,03 (0,95, 1,11)	1,04 (0,95, 1,13)	0,98 (0,85, 1,13)
ketoconazole	200 mg QD, d 7–13 (n = 14)	400 mg QD, d 1–13 (n = 14)	0,99 (0,77, 1,28)	1.10 (0,89, 1,37)	1,03 (0,53, 2,01)
nevirapine[g, h]	200 mg BID, ngày 1–23 (n = 23)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD, ngày 4–13, sau đó 400 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 14–23 (n = 23)[tôi]	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)
omeprazole	40 mg QD, d 7–12 (n = 16)[j]	400 mg QD, d 1–6 (n = 48), d 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, d 11–20 (n = 15)[j]	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 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, d 17–23 (sáng) (n = 13)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 7–16 (chiều) (n = 27), d 17–23 (chiều) (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, d 17–23 (sáng) (n = 14)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 7–16 (sáng) (n = 27), sau đó 400 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 17–23 (sáng) (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 QĐ Trong 5 ngày	300 mg QĐ Trong 5 ngày	1.13 (0,96, 1,32)	1,06 (0,90, 1,26)	NA
rifabutin	150 mg QD, d 15–28 (n = 7)	400 mg QD, d 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, d 17–26 (n = 16)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 7–16 (n = 48), d 17–26 (n = 16)	0,47 (0,41, 0,53)	0,28 (0,25, 0,32)	0,02 (0,02, 0,03)
ritonavir[o]	100 mg QD, d 11–20 (n = 28)	300 mg QD, d 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 mỗi 8 giờ Trong 10 ngày (n = 7)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD trong 20 ngày (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, d 9–16 (n = 34)	400 mg QD, d 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, d 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)
voriconazole (Đối tượng với tại ít nhất một chức năng Alen CYP2C19)	200 mg BID, d 2-3, 22-30; 400 mg BID, d 1, 21 (n = 20)	300 mg / ritonavir 100 mg QD, d 11-30 (n = 20)	0,87 (0,80, 0,96)	0,88 (0,82, 0,95)	0,80 (0,72, 0,90)
voriconazole (Đối tượng không có một chức năng Alen CYP2C19)	50 mg BID, d 2-3, 22-30; 100 mg BID, d 1, 21 (n = 8)	300 mg / ritonavir 100 mg QD, d 11-30 (n = 8)	0,81 (0,66, 1,00)	0,80 (0,65, 0,97)	0,69 (0,54, 0,87)

[một]Dữ liệu được cung cấp trong điều kiện được cung cấp trừ khi có ghi chú khác.

[b]Tất cả các loại thuốc đã được đưa ra trong điều kiện nhịn ăn.

[c]400 mg ddI EC và atazanavir được dùng cùng với thức ăn vào Ngày 8 và 19.

[d]atazanavir 300 mg cộng với ritonavir 100 mg ngày một lần dùng chung với famotidine 40 mg hai lần mỗi ngày dẫn đến atazanavir trung bình hình học $C_{tối đa}$điều đó tương tự và AUC và C_{min}cao hơn 1,79 và 4,46 lần so với atazanavir 400 mg một lần mỗi ngày.

[e]Kết quả tương tự cũng được ghi nhận khi dùng famotidine 20 mg BID 2 giờ sau và 10 giờ trước atazanavir 300 mg và ritonavir 100 mg cộng với tenofovir 300 mg.

[f]Atazanavir / ritonavir / tenofovir được dùng sau bữa ăn nhẹ.

[g]Nghiên cứu được thực hiện ở những người nhiễm HIV.

[h]So với dữ liệu lịch sử atazanavir 400 mg không có nevirapine (n = 13), tỷ lệ trung bình hình học (90% khoảng tin cậy) cho $C_{tối đa}$, AUC và C_{min}lần lượt là 1,42 (0,98, 2,05), 1,64 (1,11, 2,42) và 1,25 (0,66, 2,36) đối với atazanavir / ritonavir 300/100 mg; và 2,02 (1,42, 2,87), 2,28 (1,54, 3,38) và 1,80 (0,94, 3,45), tương ứng đối với atazanavir / ritonavir 400/100 mg.

[tôi]Thiết kế nhóm song song; n = 23 đối với atazanavir / ritonavir cộng với nevirapine, n = 22 đối với atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg không có nevirapine. Các đối tượng đã được điều trị bằng nevirapine trước khi nhập học.

[j]Omeprazole 40 mg được dùng khi bụng đói trước atazanavir 2 giờ.

[k]Omeprazole 20 mg được dùng 30 phút trước bữa ăn nhẹ vào buổi sáng và atazanavir 300 mg cộng thêm ritonavir 100 mg vào buổi tối sau bữa ăn nhẹ, cách nhau 12 giờ với omeprazole.

[l]atazanavir 300 mg cộng với ritonavir 100 mg một lần mỗi ngày, cách nhau 12 giờ từ omeprazole 20 mg mỗi ngày cho kết quả tăng AUC trung bình hình học atazanavir (10%) và C_{min}(2,4 lần), với sự giảm $C_{tối đa}$(29%) so với atazanavir 400 mg x 1 lần / ngày khi không có omeprazol (nghiên cứu ngày 1-6).

[m]Omeprazole 20 mg được cho 30 phút trước bữa ăn nhẹ vào buổi sáng và atazanavir 400 mg cộng thêm ritonavir 100 mg x 1 lần / ngày sau bữa ăn nhẹ, 1 giờ sau khi dùng omeprazole. Ảnh hưởng lên nồng độ atazanavir là tương tự khi atazanavir 400 mg cộng với ritonavir 100 mg được tách khỏi omeprazole 20 mg trong 12 giờ.

[N]atazanavir 400 mg cộng với ritonavir 100 mg một lần mỗi ngày với omeprazole 20 mg một lần mỗi ngày dẫn đến tăng AUC trung bình hình học atazanavir (32%) và C_{min}(3,3 lần), với sự giảm $C_{tối đa}$(26%) so với atazanavir 400 mg x 1 lần / ngày khi không dùng omeprazole (nghiên cứu ngày 1-6).

[o]So với dữ liệu lịch sử của atazanavir 400 mg QD, việc sử dụng atazanavir / ritonavir 300/100 mg QD tăng giá trị trung bình hình học atazanavir của $C_{tối đa}$, AUC và C_{min}lần lượt là 18%, 103% và 671%.

[P]Lưu ý rằng các kết quả tương tự đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu nơi sử dụng tenofovir và atazanavir được tách biệt trước 12 giờ.

[q]Tỷ lệ atazanavir cộng với ritonavir cộng với tenofovir so với atazanavir cộng với ritonavir. Atazanavir 300 mg cộng với ritonavir 100 mg dẫn đến phơi nhiễm atazanavir cao hơn atazanavir 400 mg (xem chú thích o). Giá trị trung bình hình học của các thông số dược động học atazanavir khi dùng chung với ritonavir và tenofovir là: $C_{tối đa}$= 3190

ng / mL, AUC = 34459 ng • h / mL, và C_{min}= 491 ng / mL. Nghiên cứu được thực hiện ở những người nhiễm HIV. NA = không có sẵn.

Bảng 12: Tương tác thuốc: Các thông số dược động học cho các thuốc dùng chung trong Sự hiện diện của atazanavir[một]

Hợp tác Thuốc	Hợp tác Thuốc Liều lượng / Lịch trình	atazanavir Liều lượng / Lịch trình	Tỷ lệ (Khoảng tin cậy 90%) Dược động học của thuốc dùng chung Các tham số có / không có atazanavir; Không có hiệu ứng = 1,00		
			$C_{tối đa}$	AUC	C_{min}
acetaminophen	1 gm 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, d 7−11 (n = 19) và d 19−23	400 mg QĐ, d 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 QĐ / ritonavir 100 mg QD, d 10-31	0,93 (0,80, 1,08)	0,95 (0,87, 1,05)	0,82 (0,68, 0,98)
clarithromycin	500 mg BID, d 7−10 (n = 21) và d 18−21	400 mg QĐ, d 1−10 (n = 21)	1,50 (1,32, 1,71) Ồ-clarithromycin: 0,28 (0,24, 0,33)	1,94 (1,75, 2,16) Ồ-clarithromycin: 0,30 (0,26, 0,34)	2,60 (2,35, 2,88) Ồ-clarithromycin : 0,38 (0,34, 0,42)
didanosine (ddI) (viên nén) cộng với stavudine (d4T)[b]	ddI: 200 mg x 1 liều, d4T: 40 mg x 1 liều (n = 31)	400 mg x 1 liều đồng thời với ddI và 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 (enteric-tráng [EC] viên nang)[c]	400 mg ngày 1 (nhịn ăn), d 8 (cho ăn) (n = 34)	400 mg QĐ, 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 ngày 1 (nhịn ăn), d 19 (cho ăn) (n = 31)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 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, d 7−11 (n = 28) và d 19−23	400 mg QĐ, d 1−11 (n = 28)	1,98 (1,78, 2,19) desacetyl-diltiazem:	2,25 (2,09, 2,16) desacetyl-diltiazem:	2,42 (2,14, 2,73) desacetyl-diltiazem:

			2,72 (2,44, 3,03)	2,65 (2,45, 2,87)	2,21 (2,02, 2,42)
ethinyl estradiol & norethindrone[d]	Norethindrone (0,5 mg + ethinyl estradiol 0,035 mg) QD, d 1–29 (n = 19)	400 mg QĐ, d 16–29 (n = 19)	ethinyl estradiol: 1,15 (0,99, 1,32) norethindrone: 1,67 (1,42, 1,96)	ethinyl estradiol: 1,48 (1,31, 1,68) norethindrone: 2,10 (1,68, 2,62)	ethinyl estradiol: 1,91 (1,57, 2,33) norethindrone: 3,62 (2,57, 5,09)
ethinyl estradiol & bạn cùng lứa tuổi[e]	Norgestimate (0,180 mg) + ethinyl estradiol (0,035 mg) QD, d 1–28 (n = 18), sau đó Norgestimate (0,180 mg) + ethinyl estradiol (0,025 mg) QD, d 29–42[f](n = 14)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 29–42 (n = 14)	ethinyl estradiol: 0,84 (0,74, 0,95) 17-deacetyl norgestimate:[g] 1,68 (1,51, 1,88)	ethinyl estradiol: 0,81 (0,75, 0,87) 17-deacetyl norgestimate:[g] 1,85 (1,67, 2,05)	ethinyl estradiol: 0,63 (0,55, 0,71) 17-deacetyl norgestimate:[g] 2.02 (1,77, 2,31)
fluconazole	200 mg QD, d 1–10 (n = 11) và 200 mg QD, d 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)
methadone	Bảo trì ổn định liều lượng, d 1–15 (n = 16)	400 mg QĐ, d 2–15 (n = 16)	(R) - methadone[h] 0,91 (0,84, 1,0) tổng: 0,85 (0,78, 0,93)	(R) - methadone[h] 1,03 (0,95, 1,10) tổng: 0,94 (0,87, 1,02)	(R) - methadone[h] 1.11 (1,02, 1,20) tổng: 1,02 (0,93, 1,12)
nevirapine[tôi, j]	200 mg BID, ngày 1–23 (n = 23)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 4–13, sau đó 400 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 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)
omeprazole[k]	40 mg liều duy nhất, ngày 7 và ngày 20 (n = 16)	400 mg QĐ, d 1–12 (n = 16)	1,24 (1,04, 1,47)	1,45 (1,20, 1,76)	NA
rifabutin	300 mg QD, d 1–10 sau đó 150 mg QD, d 11–20 (n = 3)	600 mg QĐ,[l] d 11–20 (n = 3)	1.18 (0,94, 1,48) 25-O-desacetyl-rifabutin: 8,20 (5,90, 11,40)	2,10 (1,57, 2,79) 25-O-desacetyl-rifabutin: 22.01 (15,97, 30,34)	3,43 (1,98, 5,96) 25-O-desacetyl-rifabutin: 75,6 (30.1, 190.0)
	150 mg hai lần hàng tuần, d 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-desacetyl-rifabutin: 7,77 (6.13, 9.83)	25-O-desacetyl-rifabutin: 10,90 (8.14, 14.61)	25-O-desacetyl-rifabutin: 11,45 (8.15, 16.10)
pitavastatin	4 mg QĐ Trong 5 ngày	300 mg QĐ Trong 5 ngày	1,60 (1,39, 1,85)	1,31 (1,23, 1,39)	NA
rosiglitazone[N]	4 mg liều duy nhất, d 1, 7, 17 (n = 14)	400 mg QD, ngày 2–7, sau đó 300 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 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 liều duy nhất	300 mg QĐ / ritonavir 100 mg QD trong 7 ngày	↑ 7 lần[o]	↑ 3 lần[o]	NA
saquinavir[P](Dịu dàng viên nang gelatin)	1200 mg QD, d 1−13 (n = 7)	400 mg QĐ, d 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 mỗi 8 giờ Trong 10 ngày (n = 14)	300 mg QĐ / ritonavir 100 mg QD trong 20 ngày (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, d 9−16 (n = 33) và d 24−30 (n = 33)	400 mg QĐ, 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, d 1−7 (chiều) (n = 14) d 25−34 (chiều) (n = 12)	300 mg QD / ritonavir 100 mg QD, d 25−34 (sáng) (n = 12)[r]	1,34 (1,20, 1,51)	1,37 (1,30, 1,45)	1,29 (1,21, 1,36)
voriconazole (Đối tượng với tại ít nhất một chức năng Alen CYP2C19	200 mg BID, d 2-3, 22-30; 400 mg BID, d 1, 21 (n = 20)	300 mg / ritonavir 100 mg QĐ, d 11-30 (n = 20)	0,90 (0,78, 1,04)	0,67 (0,58, 0,78)	0,61 (0,51, 0,72)
voriconazole (Đối tượng không có một chức năng Alen CYP2C19)	50 mg BID, d 2-3, 22-30; 100 mg BID, d 1, 21 (n = 8)	300 mg / ritonavir 100 mg QĐ, d 11-30 (n = 8)	4,38 (3,55, 5,39)	5,61 (4,51, 6,99)	7.65 (5,71, 10,2)
lamivudine + zidovudine	150 mg lamivudine + 300 mg zidovudine BID, d 1−12 (n = 19)	400 mg QĐ, d 7−12 (n = 19)	lamivudine: 1,04 (0,92, 1,16) zidovudine: 1,05 (0,88, 1,24) zidovudine	lamivudine: 1,03 (0,98, 1,08) zidovudine: 1,05 (0,96, 1,14) zidovudine	lamivudine: 1.12 (1,04, 1,21) zidovudine: 0,69 (0,57, 0,84)

			glucuronid: 0,95 (0,88, 1,02)	glucuronid: 1,00 (0,97, 1,03)	zidovudine glucuronid: 0,82 (0,62, 1,08)

[một]Dữ liệu được cung cấp trong điều kiện được cung cấp trừ khi có ghi chú khác.

[b]Tất cả các loại thuốc đã được đưa ra trong điều kiện nhịn ăn.

[c]400 mg ddI EC và atazanavir được dùng cùng với thức ăn vào Ngày 8 và 19.

[d]Khi bình thường hóa liều tiếp theo của ethinyl estradiol 25 mcg với atazanavir tương đối với ethinyl estradiol 35 mcg không có atazanavir, tỷ lệ trung bình hình học (khoảng tin cậy 90%) cho $C_{tối đa}$, AUC và C_{min}lần lượt là 0,82 (0,73, 0,92), 1,06 (0,95, 1,17) và 1,35 (1,11, 1,63).

[e]Khi bình thường hóa liều tiếp theo của ethinyl estradiol 35 mcg với atazanavir / ritonavir so với ethinyl estradiol 25 mcg không có atazanavir / ritonavir, tỷ lệ trung bình hình học (khoảng tin cậy 90%) cho $C_{tối đa}$, AUC và C_{min}lần lượt là 1,17 (1,03, 1,34), 1,13 (1,05, 1,22) và 0,88 (0,77, 1,00).

[r]Tất cả các môn học đều ở trong khoảng thời gian 28 ngày dẫn đầu.

[g]17-deacetyl norgestimate là thành phần tích cực của norgestimate.

[h](R) -methadone là đồng phân hoạt tính của methadone.

[tôi]Nghiên cứu được thực hiện ở những người nhiễm HIV.

[j]Các đối tượng đã được điều trị bằng nevirapine trước khi nhập học.

[k]Omeprazole được sử dụng như một thăm dò chuyển hóa cho CYP2C19. Omeprazole đã được đưa ra 2 giờ sau khi atazanavir vào Ngày 7; và được dùng một mình 2 giờ sau bữa ăn nhẹ vào Ngày 20.

[l]Không phải là liều điều trị khuyến cáo của atazanavir.

[m]Khi so sánh với rifabutin 150 mg QD đơn lẻ d1−10 (n = 14). Tổng số Rifabutin + 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC 2,19 (1,78, 2,69).

[n]Rosiglitazone được sử dụng làm chất nền thăm dò cho CYP2C8.

[o]Tỷ lệ trung bình (có / không dùng chung thuốc). ↑ cho thấy sự gia tăng tiếp xúc với rosuvastatin.

[p]Sự kết hợp của atazanavir và saquinavir 1200 mg QD tạo ra phơi nhiễm saquinavir hàng ngày tương tự như giá trị được tạo ra bởi liều điều trị tiêu chuẩn của saquinavir ở 1200 mg TID. Tuy nhiên, $C_{tối đa}$cao hơn khoảng 79% so với liều lượng tiêu chuẩn của saquinavir (viên nang gelatin mềm) một mình ở 1200 mg TID.

[q]Lưu ý rằng các kết quả tương tự đã được quan sát thấy trong một nghiên cứu nơi việc quản lý tenofovir và atazanavir được tách biệt trước 12 giờ.

[r]Việc quản lý tenofovir và atazanavir tạm thời cách nhau 12 giờ. NA = không có sẵn.

12.4 Vi sinh

Cơ chế hoạt động

Atazanavir: Atazanavir (ATV) là một chất ức chế azapeptide HIV-1 protease (PI). Hợp chất này ức chế có chọn lọc quá trình xử lý đặc hiệu của virus đối với các polyprotein Gag và Gag-Pol của virus trong các tế bào bị nhiễm HIV-1, do đó ngăn ngừa sự hình thành các virion trưởng thành.

Ritonavir: Ritonavir là một chất ức chế peptidomimetic của protease HIV-1. Sự ức chế protease của HIV làm cho enzym không có khả năng xử lý*gag-pol*tiền chất polyprotein dẫn đến sản xuất các hạt HIV chưa trưởng thành không lây nhiễm.

Hoạt động kháng virus trong nuôi cấy tế bào

Atazanavir: Atazanavir thể hiện hoạt tính chống HIV-1 với nồng độ hiệu quả trung bình 50% (EC_{50}) trong trường hợp không có huyết thanh người từ 2 đến 5 nM chống lại nhiều loại phân lập HIV-1 trong phòng thí nghiệm và lâm sàng được nuôi cấy trong tế bào đơn nhân máu ngoại vi, đại thực bào, tế bào CEM-SS và tế bào MT-2. ATV có

hoạt động chống lại virus HIV-1 Nhóm M phân lập A, B, C, D, AE, AG, F, G và J trong nuôi cấy tế bào. ATV có hoạt tính khác nhau chống lại các chủng HIV-2 (1,9 đến 32 nM), với EC_{50}giá trị trên EC_{50}giá trị của sự cách ly hư hỏng. Các nghiên cứu về hoạt tính kháng virus kết hợp hai thuốc với ATV cho thấy không có sự đối kháng trong nuôi cấy tế bào với NNRTIs (delavirdine, efavirenz và nevirapine), PI (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, và saquinevir), NRTIs (abacavir, didtrica, abacavir) lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine và zidovudine), chất ức chế dung hợp HIV-1 enfuvirtide, và hai hợp chất được sử dụng trong điều trị viêm gan vi rút, adefovir và ribavirin, không tăng cường độc tính tế bào.

Ritonavir: Hoạt động của ritonavir được đánh giá trong các dòng tế bào nguyên bào lympho bị nhiễm bệnh cấp tính và trong các tế bào lympho máu ngoại vi. Nồng độ của thuốc ức chế 50% (EC50) giá trị sao chép của vi rút nằm trong khoảng từ 3,8 đến 153 nM tùy thuộc vào chủng HIV-1 và các tế bào được sử dụng. Giá trị EC50 trung bình đối với các chủng phân lập lâm sàng thông qua thấp là 22 nM (n = 13). Trong tế bào MT4, ritonavir đã chứng minh tác dụng phụ chống lại HIV-1 khi kết hợp với didanosine (ddI) hoặc zidovudine (ZDV). Các nghiên cứu đo lường độc tính tế bào của ritonavir trên một số dòng tế bào cho thấy rằng cần phải lớn hơn 20 µM để ức chế sự phát triển của tế bào đến 50%, dẫn đến chỉ số điều trị nuôi cấy tế bào ít nhất là 1000.

Chống lại

Trong nuôi cấy tế bào:

Atazanavir:Các phân lập HIV-1 giảm tính nhạy cảm với ATV đã được chọn trong nuôi cấy tế bào và thu được từ những bệnh nhân được điều trị bằng ATV hoặc atazanavir / ritonavir (ATV / RTV). Các phân lập HIV-1 có tính nhạy cảm với ATV giảm từ 93 đến 183 lần từ ba chủng vi rút khác nhau được chọn trong nuôi cấy tế bào sau 5 tháng. Các vi rút HIV-1 thay thế này góp phần kháng ATV bao gồm I50L, N88S, I84V, A71V và M46I. Các thay đổi cũng được quan sát thấy tại các vị trí phân cắt protease sau khi lựa chọn thuốc. Các vi rút tái tổ hợp có chứa thay thế I50L mà không có các thay thế PI chính khác bị suy giảm khả năng tăng trưởng và thể hiện tính nhạy cảm cao hơn trong nuôi cấy tế bào với các PI khác (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir và saquinavir). Sự thay thế I50L và I50V mang lại tính kháng chọn lọc đối với ATV và amprenavir,

Ritonavir: Hoạt động của ritonavir được đánh giá trong các dòng tế bào nguyên bào lympho bị nhiễm bệnh cấp tính và trong các tế bào lympho máu ngoại vi. Nồng độ của thuốc ức chế 50% (EC50) giá trị sao chép của vi rút nằm trong khoảng từ 3,8 đến 153 nM tùy thuộc vào chủng HIV-1 và các tế bào được sử dụng. Giá trị EC50 trung bình đối với các chủng phân lập lâm sàng thông qua thấp là 22 nM (n = 13). Trong tế bào MT4, ritonavir đã chứng minh tác dụng phụ chống lại HIV-1 khi kết hợp với didanosine (ddI) hoặc zidovudine (ZDV). Các nghiên cứu đo lường độc tính tế bào của ritonavir trên một số dòng tế bào cho thấy rằng cần phải lớn hơn 20 µM để ức chế sự phát triển của tế bào đến 50%, dẫn đến chỉ số điều trị nuôi cấy tế bào ít nhất là 1000.

*Nghiên cứu lâm sàng về bệnh nhân đang điều trị: So sánh giữa atazanavir được tăng cường Ritonavir với atazanavir không được điều trị:*Nghiên cứu AI424-089 so sánh atazanavir 300 mg x 1 lần / ngày với ritonavir 100 mg so với atazanavir 400 mg x 1 lần / ngày khi dùng lamivudin và stavudin phóng thích kéo dài ở bệnh nhân nhiễm HIV chưa điều trị.Tóm tắt về số lượng vi rút thất bại và phân lập vi rút thất bại có kháng ATV ở mỗi nhánh được trình bày trong Bảng 13.

Bảng 13: Tóm tắt các lỗi Virologic[một]ở Tuần 96 trong Nghiên cứu AI424-089: So sánh

Ritonavir được tăng cường atazanavir so với atazanavir không được tăng cường: Bệnh nhân ngẫu nhiên

	atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg	**atazanavir 400 mg**

	(n = 95)	(n = 105)
Virologic thất bại (≥50 bản sao / mL) ở Tuần 96	15 (16%)	34 (32%)
Thất bại về virus học với Dữ liệu về kiểu gen và kiểu hình	5	17
Thất bại Virologic Phân lập với kháng ATV ở Tuần 96	0/5 (0%)[b]	4/17 (24%)[b]
Thất bại về virus học phân lập với sự xuất hiện của I50L ở tuần 96[c]	0/5 (0%)[b]	2/17 (12%)[b]
Thất bại về virus học phân lập với tình trạng kháng Lamivudine ở tuần 96	2/5 (40%)[b]	17/11 (65%)[b]

[một]Thất bại về virus bao gồm những bệnh nhân không bao giờ bị ức chế qua Tuần 96 và trong nghiên cứu ở Tuần 96, đã có virus phục hồi trở lại hoặc ngừng điều trị do đáp ứng tải lượng virus không đủ.

[b]Tỷ lệ phần trăm thất bại về virus Phân lập với dữ liệu kiểu gen và kiểu hình.

[c]Hỗn hợp I50I / L xuất hiện ở 2 bệnh nhân khác được điều trị ATV 400 mg. Cả hai dòng phân lập đều không kháng ATV về mặt kiểu hình.

*Các nghiên cứu lâm sàng về điều trị bệnh nhân ngây thơ dùng atazanavir 300 mg với Ritonavir 100 mg:*Trong nghiên cứu giai đoạn III AI424-138, một phân tích kiểu gen và kiểu hình đã được xử lý được tiến hành trên các mẫu từ những bệnh nhân bị thất bại về virus (HIV-1 RNA lớn hơn hoặc bằng 400 bản sao / mL) hoặc ngừng trước khi đạt được sự ức chế trên ATV / RTV (n = 39; 9%) và LPV / RTV (n = 39; 9%) qua 96 tuần điều trị. Ở nhánh ATV / RTV, một trong những chủng virus thất bại về virus đã giảm 56 lần tính nhạy cảm với ATV khi điều trị với sự phát triển của các chất thay thế liên quan đến kháng PI là L10F, V32I, K43T, M46I, A71I, G73S, I85I / V, và L90M. M184V thay thế liên quan đến kháng NRTI cũng xuất hiện khi điều trị ở chủng phân lập này gây ra kháng emtricitabine. Hai phân lập ATV / RTVvirologic thất bại có kháng ATV kiểu hình ban đầu và kháng PI chính do IAS xác định. Sự thay thế I50L đã xuất hiện trong nghiên cứu ở một trong những phân lập thất bại này và có liên quan đến việc giảm 17 lần tính nhạy cảm với ATV so với ban đầu và phân lập thất bại khác có kháng ATV ban đầu và thay thế PI (M46M / I và I84I / V) có IAS bổ sung Các thay thế PI chính được xác định (V32I, M46I và I84V) xuất hiện khi điều trị ATV liên quan đến việc giảm 3 lần tính nhạy cảm với ATV so với ban đầu. Năm trong số các chủng phân lập thất bại trong điều trị ở nhánh ATV / RTV đã phát triển kháng emtricitabine kiểu hình với sự xuất hiện của sự thay thế M184I (n = 1) hoặc M184V (n = 4) trong liệu pháp và không có sự phát triển kháng tenofovir disoproxil kiểu hình nào. Trong nhóm LPV / RTV, một trong các chủng bệnh nhân suy vi virus đã giảm 69 lần tính nhạy cảm với LPV khi điều trị với sự phát triển của các thuốc thay thế PI L10V, V11I, I54V, G73S và V82A ngoài các thay thế PI cơ bản L10L / I, V32I, I54I / V, A71I, G73G / S, V82V / A, L89V và L90M. Sáu chủng vi rút LPV / RTV phân lập đã phát triển sự thay thế M184V và kháng emtricitabine kiểu hình và hai sự phát triển kháng tenofovir disoproxil kiểu hình.

*Các nghiên cứu lâm sàng về bệnh nhân có kinh nghiệm điều trị:*Trong các nghiên cứu về bệnh nhân đã từng điều trị được điều trị bằng ATV hoặc ATV / RTV, hầu hết các chủng phân lập kháng ATV từ những bệnh nhân thất bại về virus đã phát triển các dạng thay thế có liên quan đến kháng nhiều PI và giảm nhạy cảm với nhiều PI. Sự thay thế protease phổ biến nhất để phát triển trong các chủng virus phân lập của những bệnh nhân thất bại trong điều trị với ATV 300 mg một lần mỗi ngày và RTV 100 mg một lần mỗi ngày (cùng với tenofovir và NRTI) bao gồm V32I, L33F / V / I, E35D / G, M46I / L, I50L, F53L / V, I54V, A71V / T / I, G73S / T / C, V82A / T / L, I85V và L89V / Q / M / T. Các thay thế khác phát triển trên điều trị ATV / RTV bao gồm E34K / A / Q, G48V, I84V, N88S / D / T, và L90M xảy ra ở ít hơn 10% bệnh nhân phân lập. Nói chung, nếu có nhiều sự thay thế kháng PI trong vi rút HIV-1 của bệnh nhân lúc ban đầu, Đề kháng ATV phát triển thông qua thay thế liên quan đến kháng các PI khác và có thể bao gồm sự phát triển của thay thế I50L. Sự thay thế I50L đã được phát hiện ở những bệnh nhân đã từng điều trị bị thất bại về virus sau khi điều trị lâu dài. Các thay đổi về vị trí phân cắt protease cũng xuất hiện khi điều trị ATV nhưng sự hiện diện của chúng không tương quan với mức độ

kháng ATV.

Ritonavir:Các phân lập HIV-1 giảm tính nhạy cảm với ritonavir đã được chọn trong nuôi cấy tế bào. Phân tích kiểu gen của các chủng phân lập này cho thấy các đột biến trong gen protease HIV-1 dẫn đến thay thế axit amin I84V, V82F, A71V và M46I. Những thay đổi về kiểu hình (n = 18) và kiểu gen (n = 48) ở các chủng HIV-1 phân lập từ những bệnh nhân được chọn điều trị bằng ritonavir được theo dõi trong các thử nghiệm pha I / II trong khoảng thời gian từ 3 đến 32 tuần. Sự thay thế liên quan đến protease virus HIV-1 trong các phân lập thu được từ 43 bệnh nhân dường như xảy ra theo từng bước và có thứ tự ở các vị trí V82A / F / T / S, I54V, A71V / T và I36L, tiếp theo là sự kết hợp của các thay thế ở một bổ sung 5 vị trí axit amin cụ thể (M46I / L, K20R, I84V, L33F và L90M). Trong số 18 bệnh nhân được thực hiện cả phân tích kiểu hình và kiểu gen trên vi rút tự do được phân lập từ huyết tương, 12 cho thấy giảm nhạy cảm với ritonavir trong nuôi cấy tế bào. Tất cả 18 bệnh nhân đều sở hữu một hoặc nhiều sự thay thế trong gen protease của virus. Sự thay thế V82A / F dường như là cần thiết nhưng không đủ để tạo ra tính kháng kiểu hình. Đề kháng kiểu hình được định nghĩa là sự giảm độ nhạy của virus trong nuôi cấy tế bào từ ban đầu xuống hơn hoặc bằng 5 lần.

Kháng chéo

Atazanavir: Đã quan sát thấy sự đề kháng chéo giữa các PI. Các phân tích cơ bản về kiểu hình và kiểu gen của các chủng phân lập lâm sàng từ các thử nghiệm lâm sàng ATV trên các bệnh nhân đã trải qua PI cho thấy các chủng phân lập kháng chéo với nhiều PI có khả năng kháng chéo với ATV. Hơn 90% các chủng phân lập có sự thay thế bao gồm I84V hoặc G48V đã kháng với ATV. Hơn 60% các chủng phân lập có chứa L90M, G73S / T / C, A71V / T, I54V, M46I / L hoặc sự thay đổi ở V82 đã kháng với ATV và 38% các chủng có chứa thay thế D30N cùng với các thay đổi khác là kháng ATV. Các phân lập đề kháng với ATV cũng đề kháng chéo với các PI khác với hơn 90% phân lập đề kháng với indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir và saquinavir, và 80% đề kháng với amprenavir. Ở những bệnh nhân đã có kinh nghiệm điều trị,

Ritonavir: Trong số các chất ức chế protease, tính kháng chéo có thể thay đổi đã được công nhận. Các phân lập HIV-1 nối tiếp thu được từ sáu bệnh nhân trong khi điều trị ritonavir cho thấy sự giảm tính nhạy cảm với ritonavir trong nuôi cấy tế bào nhưng không cho thấy sự giảm nhạy cảm tương ứng với saquinavir trong nuôi cấy tế bào khi so sánh với các phân lập ban đầu phù hợp. Tuy nhiên, các chủng phân lập từ hai trong số những bệnh nhân này cho thấy giảm nhạy cảm với indinavir trong nuôi cấy tế bào (8 lần). Các chất phân lập từ 5 bệnh nhân cũng được thử nghiệm về đề kháng chéo với amprenavir và nelfinavir; các chủng phân lập từ 3 bệnh nhân đã giảm nhạy cảm với nelfinavir (từ 6 đến 14 lần), và không có đối tượng nào với amprenavir. Khả năng đề kháng chéo giữa ritonavir và các chất ức chế men sao chép ngược là khó xảy ra do có liên quan đến các mục tiêu enzym khác nhau.

Phân tích kiểu gen / kiểu hình và virus cơ bản Atazanavir

Phân tích kiểu gen và / hoặc kiểu hình của vi rút ban đầu có thể giúp xác định tính nhạy cảm với ATV trước khi bắt đầu điều trị ATV / RTV. Mối liên quan giữa đáp ứng virus sau 48 tuần và số lượng và kiểu thay thế PI chính liên quan đến kháng PI được phát hiện ở các chủng HIV-1 ban đầu từ những bệnh nhân đã trải qua ARV điều trị ATV / RTV một lần mỗi ngày hoặc lopinavir (LPV) / RTV hai lần mỗi ngày trong một nghiên cứu AI424-045 được thể hiện trong Bảng 14.

Nhìn chung, cả số lượng và loại thay thế PI ban đầu đều ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng ở những bệnh nhân đã có kinh nghiệm điều trị. Trong nhóm ATV / RTV, bệnh nhân có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn khi có 3 lần thay thế PI ban đầu trở lên, bao gồm thay thế ở vị trí 36, 71, 77, 82, hoặc 90, so với những bệnh nhân có từ 1 đến 2 lần thay PI, bao gồm một của những thay thế này.

Bảng 14: Đáp ứng với HIV RNA theo số lượng và loại thay thế PI ban đầu, thuốc kháng retrovirus-

Bệnh nhân có kinh nghiệm trong nghiên cứu AI424-045, Phân tích đã điều trị

Số lượng và loại thay thế PI cơ bản[một]	Đáp ứng virus = HIV RNA <400 bản sao / mL[b]	
	ATV / RTV (n = 110)	LPV / RTV (n = 113)
3 hoặc nhiều thay thế PI chính bao gồm:[c]		
D30N	75% (6/8)	50% (3/6)
M36I / V	19% (3/16)	33% (6/18)
M46I / L / T	24% (4/17)	23% (22/5)
I54V / L / T / M / A	31% (5/16)	31% (5/16)
A71V / T / I / G	34% (29/10)	39% (12/31)
G73S / A / C / T	14% (1/7)	38% (3/8)
V77I	47% (15/7)	44% (7/16)
V82A / F / T / S / I	29% (6/21)	27% (26/7)
I84V / A	11% (1/9)	33% (2/6)
N88D	63% (5/8)	67% (4/6)
L90M	10% (21/2)	44% (25/11)
Số lần thay thế PI sơ cấp ban đầu[một]		
Tất cả bệnh nhân, được điều trị	58% (64/110)	59% (67/113)
0–2 thay thế PI	75% (50/67)	75% (50/67)
3–4 lần thay thế PI	41% (14/34)	43% (28/12)
5 hoặc nhiều thay thế PI	0% (0/9)	28% (5/18)

[một]Các thay thế chính bao gồm bất kỳ thay đổi nào ở D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, I54, A71, G73, V77, V82, I84, N88 và L90.

[b]Kết quả nên được diễn giải một cách thận trọng vì các phân nhóm nhỏ.

[c]Không có đủ dữ liệu (n ít hơn 3) cho các thay thế PI V32I, I47V, G48V, I50V và F53L.

Tỷ lệ đáp ứng của các bệnh nhân đã trải qua sử dụng thuốc ARV trong Nghiên cứu AI424-045 được phân tích theo kiểu hình cơ sở (sự thay đổi tính nhạy cảm trong nuôi cấy tế bào so với tài liệu tham khảo, Bảng 15). Các phân tích dựa trên một nhóm bệnh nhân chọn lọc với 62% bệnh nhân được điều trị bằng NNRTI trước khi vào nghiên cứu so với 35% được điều trị bằng PI. Dữ liệu bổ sung là cần thiết để xác định các điểm ngắt quãng có liên quan về mặt lâm sàng đối với atazanavir.

Bảng 15: Kiểu hình cơ bản theo kết quả, Bệnh nhân có kinh nghiệm kháng retrovirus trong nghiên cứu AI424-045, Phân tích đã điều trị

Kiểu hình cơ sở[một]	Đáp ứng virus = HIV RNA <400 bản sao / mL[b]	
	ATV / RTV (n = 111)	LPV / RTV (n = 111)
0–2	71% (55/78)	70% (56/80)

> 2–5	53% (15/8)	44% (4/9)
> 5–10	13% (1/8)	33% (3/9)
> 10	10% (1/10)	23% (3/13)
[một]Tính nhạy cảm thay đổi gấp trong nuôi cấy tế bào so với tham chiếu kiểu hoang dã. [b]Kết quả nên được diễn giải một cách thận trọng vì các phân nhóm nhỏ.		

13 ĐỘC TÍNH KHÔNG TIỂU HỌC

13.1 Sinh ung thư, Gây đột biến, Suy giảm khả năng sinh sản

Chất sinh ung thư

Atazanavir:Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư dài hạn ở chuột nhắt và chuột cống được thực hiện với atazanavir cho hai nhiều năm. Trong nghiên cứu trên chuột, sự gia tăng liên quan đến thuốc đối với u tuyến tế bào gan được tìm thấy ở con cái ở mức 360 mg / kg / ngày. Tiếp xúc với thuốc toàn thân (AUC) ở NOAEL (không có mức tác dụng phụ có thể quan sát được) ở nữ, (120 mg / kg / ngày) là 2,8 lần và ở nam (80 mg / kg / ngày) cao hơn 2,9 lần so với ở người ở liều lâm sàng (300 mg / ngày atazanavir tăng cùng với ritonavir 100 mg / ngày, bệnh nhân không mang thai). Trong nghiên cứu trên chuột, không quan sát thấy sự gia tăng tỷ lệ khối u liên quan đến thuốc ở liều lên đến 1200 mg / kg / ngày, trong đó AUC gấp 1,1 (nam) hoặc 3,9 (nữ) lần so với đo ở người ở liều lâm sàng.

Ritonavir:Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư ở chuột nhắt và chuột cống đã được thực hiện trên ritonavir. Ở chuột đực, ở mức 50, 100 hoặc 200 mg mỗi kg mỗi ngày, có sự gia tăng phụ thuộc vào liều lượng của cả hai loại u tuyến và u tuyến kết hợp và ung thư biểu mô trong gan. Dựa trên các phép đo AUC, mức độ phơi nhiễm ở nam giới ở liều cao xấp xỉ 0,3 lần so với mức độ phơi nhiễm ở người với liều điều trị được khuyến nghị (600 mg x 2 lần / ngày). Không có tác dụng gây ung thư được thấy ở phụ nữ ở liều lượng được thử nghiệm. Mức độ phơi nhiễm ở liều cao ở phụ nữ gấp khoảng 0,6 lần so với mức độ phơi nhiễm ở người. Ở chuột với liều lượng 7, 15 hoặc 30 mg mỗi kg mỗi ngày không có tác dụng gây ung thư. Trong nghiên cứu này, mức phơi nhiễm ở liều cao xấp xỉ 6% so với mức phơi nhiễm ở người với liều điều trị được khuyến nghị.

Gây đột biến

Atazanavir:Atazanavir được thử nghiệm dương tính trong một*trong ống nghiệm*xét nghiệm khả năng sinh sản bằng cách sử dụng các tế bào lympho chính của người, trong trường hợp không có và có mặt của hoạt hóa trao đổi chất. Atazanavir được thử nghiệm âm tính trong*trong ống nghiệm*Xét nghiệm đột biến ngược Ames,*in vivo*các thử nghiệm sửa chữa vi nhân và DNA ở chuột, và*in vivo*Thử nghiệm tổn thương DNA trong tá tràng chuột (xét nghiệm sao chổi).

Ritonavir:Tuy nhiên, ritonavir được phát hiện là âm tính đối với hoạt động gây đột biến hoặc tạo clastogenic trong pin của trong *trong ống nghiệm*và*in vivo*các xét nghiệm bao gồm xét nghiệm đột biến ngược của vi khuẩn Ames sử dụng*S. typhimurium* và*E coli*, xét nghiệm ung thư hạch ở chuột, xét nghiệm vi nhân ở chuột và xét nghiệm quang sai nhiễm sắc thể trong tế bào bạch huyết của người.

Suy giảm khả năng sinh sản

Atazanavir: Ở mức độ tiếp xúc với thuốc toàn thân (AUC) 0,9 (ở chuột đực) hoặc 2,3 (ở chuột cái) gấp 2,3 lần (ở chuột cái) so với liều dùng trên người, (300 mg atazanavir / ngày được tăng cường với 100 mg ritonavir / ngày) ảnh hưởng đáng kể đến giao phối, khả năng sinh sản , hoặc sự phát triển phôi sớm không được quan sát thấy.

Ritonavir: Ritonavir không tạo ra ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột khi tiếp xúc với thuốc, khoảng 40% (nam) và 60% (nữ) đạt được với liều điều trị đề xuất. Liều cao hơn không khả thi do độc tính với gan.

14 CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

14.1 Bệnh nhân người lớn không có điều trị bằng thuốc kháng vi rút trước

Nghiên cứu AI424-138: Một nghiên cứu kéo dài 96 tuần so sánh hiệu quả kháng vi-rút và độ an toàn của atazanavir / ritonavir với lopinavir / ritonavir, mỗi thuốc kết hợp với tenofovir-emtricitabine liều cố định ở những đối tượng chưa nhiễm HIV-1 được điều trị. Nghiên cứu này là một nghiên cứu đa trung tâm, nhãn mở, ngẫu nhiên, kéo dài 96 tuần, so sánh atazanavir (300 mg x 1 lần / ngày) với ritonavir (100 mg x 1 lần / ngày) với lopinavir với ritonavir (400/100 mg x 2 lần / ngày), mỗi loại kết hợp với tenofovir liều cố định với emtricitabine (300/200 mg x 1 lần / ngày), ở 878 bệnh nhân chưa điều trị ARV. Bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 36 tuổi (khoảng từ 19 đến 72), 49% là người da trắng, 18% da đen, 9% châu Á, 23% Tây Ban Nha / Mestizo / chủng tộc hỗn hợp và 68% là nam giới. Số lượng tế bào CD4 + huyết tương ban đầu trung bình là 204 tế bào / mm^3 (phạm vi: 2 đến 810 ô / mm^3) và mức RNA HIV-1 huyết tương ban đầu trung bình là 4,94 log_{10} bản sao / mL (phạm vi: 2,60 đến 5,88 log_{10} bản sao / mL). Đáp ứng và kết quả điều trị đến Tuần 96 được trình bày trong Bảng 16.

Bảng 16: Kết quả điều trị qua tuần 96 (Nghiên cứu AI424-138)

Kết quả	atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg (một lần mỗi ngày) với tenofovir / emtricitabine (một lần mỗi ngày)một (n = 441)	lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg (hai lần mỗi ngày) với tenofovir / emtricitabine (một lần mỗi ngày)một (n = 437)
	96 tuần	96 tuần
Người trả lờib, c, d	75%	68%
Virologic thất bạie	17%	19%
Dội lại	số 8%	10%
Chưa bao giờ bị kìm hãm qua Tuần 96	9%	9%
Cái chết	1%	1%
Ngừng do tác dụng phụ	3%	5%
Đã ngừng sản xuất vì những lý do khácf	4%	7%

một Dạng kết hợp liều cố định: 300 mg tenofovir, 200 mg emtricitabine một lần mỗi ngày.

b Bệnh nhân đạt được HIV RNA dưới 50 bản sao / mL ở Tuần 96. Roche Amplicor®, v1.5 siêu nhạy khảo nghiệm.

c Phân tích ITT được chỉ định trước ở Tuần 48 sử dụng nhóm thuần tập ngẫu nhiên: ATV / RTV 78% và LPV / RTV 76% [ước tính chênh lệch: 1,7% (khoảng tin cậy 95%: −3,8%, 7,1%)].

[d]Phân tích ITT được chỉ định trước ở Tuần 96 sử dụng nhóm thuần tập ngẫu nhiên: ATV / RTV 74% và LPV / RTV 68% [ước tính chênh lệch: 6,1% (khoảng tin cậy 95%: 0,3%, 12,0%)].

[e]Bao gồm sự phục hồi của virus và không đạt được HIV RNA đã được xác nhận dưới 50 bản sao / mL trong suốt Tuần 96.

[f]Bao gồm mất việc theo dõi, bệnh nhân rút lui, không tuân thủ, vi phạm giao thức và các lý do khác.

Qua 96 tuần điều trị, tỷ lệ đáp ứng trong số những bệnh nhân có tải lượng vi rút cao (tức là HIV RNA ban đầu lớn hơn hoặc bằng 100.000 bản sao / mL) tương đương với atazanavir / ritonavir (165 trong số 223 bệnh nhân, 74%) và lopinavir / ritonavir (148 trong số 222 bệnh nhân, 67%) cánh tay. Ở tuần thứ 96, mức tăng trung bình so với ban đầu về số lượng tế bào CD4 + là 261 tế bào / mm^3cho nhánh atazanavir / ritonavir và 273 ô / mm^3cho cánh tay lopinavir / ritonavir.

14.2 Bệnh nhân người lớn được điều trị bằng thuốc kháng vi rút trước đó

*Nghiên cứu AI424-045: Atazanavir một lần mỗi ngày + ritonavir một lần mỗi ngày so với atazanavir một lần mỗi ngày + saquinavir (viên nang gelatin mềm) một lần mỗi ngày, và so với lopinavir + ritonavir hai lần mỗi ngày, mỗi lần kết hợp với tenofovir + một NRTI.*Nghiên cứu AI424-045 là một thử nghiệm liên tục, ngẫu nhiên, đa trung tâm so sánh atazanavir (300 mg x 1 lần / ngày) với ritonavir (100 mg x 1 lần / ngày) với atazanavir (400 mg x 1 lần / ngày) với viên nang gelatin mềm saquinavir (1200 mg x 1 lần / ngày), và lopinavir + ritonavir (400/100 mg x 2 lần / ngày), mỗi loại kết hợp với tenofovir và một NRTI, ở 347 (trong số 358 ngẫu nhiên) bệnh nhân thất bại về virus trên phác đồ HAART có chứa PI, NRTI và NNRTI. Thời gian trung bình trước khi tiếp xúc với thuốc kháng retrovirus là 139 tuần đối với PI, 283 tuần đối với NRTI và 85 tuần đối với NNRTI. Tuổi trung bình là 41 tuổi (phạm vi: 24 đến 74); 60% là người da trắng và 78% là nam giới. Số lượng tế bào CD4 + cơ sở trung bình là 338 tế bào / mm^3(phạm vi: 14 đến 1543 ô / mm^3) và mức RNA HIV-1 huyết tương ban đầu trung bình là 4,4 log_{10}bản sao / mL (phạm vi: 2,6 đến 5,88 log_{10}bản sao / mL).

Kết quả điều trị cho đến Tuần 48 đối với nhóm điều trị atazanavir / ritonavir và lopinavir / ritonavir được trình bày trong Bảng 17. Atazanavir / ritonavir và lopinavir / ritonavir tương tự nhau đối với kết quả đo lường hiệu quả chính về sự khác biệt trung bình theo thời gian của sự thay đổi so với mức cơ bản của HIV RNA . Nghiên cứu này không đủ lớn để đưa ra kết luận chắc chắn rằng atazanavir / ritonavir và lopinavir / ritonavir là tương đương nhau trên thước đo kết quả hiệu quả thứ cấp của tỷ lệ dưới giới hạn phát hiện dưới HIV RNA.

Bảng 17: Kết quả điều trị qua tuần 48 trong nghiên cứu AI424-045 (Bệnh nhân trước Kinh nghiệm Antiretroviral)

Kết quả	atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg một lần hàng ngày + tenofovir + 1 NRTI (n = 119)	lopinavir / ritonavir (400/100 mg) hai lần hàng ngày + tenofovir + 1 NRTI (n = 118)	Sự khác biệt[một] (atazanavir-lopinavir / ritonavir) (CI)
HIV RNA Thay đổi từ Đường cơ sở (log10 bản sao / mL)[b]	- 1,58	- 1,70	+ 0,12[c] (−0,17, 0,41)
CD4 + Thay đổi từ Đường cơ sở (ô / mm^3)[d]	116	123	- 7 (−67, 52)
Phần trăm bệnh nhân phản hồi[e]			
HIV RNA <400 bản sao / mL[b]	55%	57%	- 2,2% (−14,8%, 10,5%)

HIV RNA <50 bản sao / mL[b]	38%	45%	- 7,1% (−19,6%, 5,4%)

[một]Sự khác biệt trung bình theo thời gian cho đến Tuần 48 đối với HIV RNA; Tuần 48 sự khác biệt về tỷ lệ phần trăm RNA của HIV và CD4 + thay đổi trung bình, atazanavir / ritonavir vs lopinavir / ritonavir; Khoảng tin cậy CI = 97,5% cho sự thay đổi của HIV RNA; Khoảng tin cậy 95% ngược lại.

[b]Roche Amplicor®Thử nghiệm HIV-1 Monitor ™, phiên bản thử nghiệm 1.5.

[c]Đo lường kết quả hiệu quả chính do giao thức xác định.

[d]Dựa trên những bệnh nhân có các phép đo số lượng tế bào CD4 + ban đầu và Tuần 48 (atazanavir / ritonavir, n = 85; lopinavir / ritonavir, n = 93).

[e]Bệnh nhân đạt được và duy trì HIV-1 RNA được xác nhận dưới 400 bản sao / mL (dưới 50 bản sao / mL) đến Tuần 48.

Không có bệnh nhân nào trong nhóm điều trị atazanavir / ritonavir và ba bệnh nhân trong nhóm điều trị lopinavir / ritonavir gặp biến cố CDC Loại C mới khởi phát trong suốt nghiên cứu.

14.3 Bệnh nhi

Đánh giá dược động học, tính an toàn, khả năng dung nạp và hiệu quả của atazanavir dựa trên dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm nhãn mở được thực hiện ở bệnh nhân từ 3 tháng đến 21 tuổi. Trong nghiên cứu này, 193 bệnh nhân (86 người chưa sử dụng thuốc ARV và 107 người đã dùng thuốc ARV) được dùng atazanavir một lần mỗi ngày, có hoặc không có ritonavir, kết hợp với hai NRTI.

Một trăm năm bệnh nhân (6 đến dưới 18 tuổi) được điều trị bằng công thức viên nang atazanavir, có hoặc không có ritonavir, đã được đánh giá. Sử dụng phân tích ITT, tỷ lệ tổng thể của bệnh nhân HIV RNA dưới 400 bản sao / mL ở Tuần 96 tương ứng là 51% (22/43) và 34% (21/62). Tỷ lệ chung của bệnh nhân chưa sử dụng thuốc ARV và chưa có kinh nghiệm với HIV RNA dưới 50 bản sao / mL ở Tuần 96 lần lượt là 47% (20/43) và 24% (15/62). Mức tăng trung bình so với ban đầu về số lượng CD4 tuyệt đối ở 96 tuần điều trị là 335 tế bào / mm^3ở bệnh nhân chưa sử dụng thuốc ARV và 220 tế bào / mm^3ở những bệnh nhân đã từng sử dụng thuốc ARV.

16 CÁCH CUNG CẤP / BẢO QUẢN VÀ XỬ LÝ

Atazanavir và ritonavir viên nén chứa 300 mg atazanavir và 100 mg ritonavir. Viên nén có màu vàng, hình viên nang, hai mặt lồi, viên nén bao phim có khắc chữ "SVN" ở một mặt và mặt còn lại là trơn.

Chúng được đóng gói như sau:

Chai HDPE 30 viên có chất hút ẩm, niêm phong cảm ứng và nắp đậy không chống trẻ em (NDC 69097-633-01).

Liều đơn vị hộp 100 viên chứa 10 vỉ nhôm-nhôm; mỗi thẻ chứa 10 máy tính bảng riêng lẻ (NDC 69097-633-21).

Bảo quản dưới 30 ° C (86 ° F).

17 THÔNG TIN LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH NHÂN Xem ghi nhãn bệnh nhân được FDA chấp thuận (Thông tin về bệnh nhân)

Atazanavir và Ritonavir Tablets không phải là phương pháp điều trị nhiễm HIV và bệnh nhân có thể tiếp tục gặp

các bệnh liên quan đến nhiễm HIV-1, bao gồm cả các bệnh nhiễm trùng cơ hội.

Bệnh nhân nên được khuyên tránh làm những việc có thể lây nhiễm HIV-1 cho người khác.

- **Không dùng chung kim tiêm hoặc dụng cụ tiêm chích khác.**
- **Không dùng chung các vật dụng cá nhân có thể dính máu hoặc chất dịch cơ thể, chẳng hạn như bàn chải đánh răng và lưỡi dao cạo râu.**
- **Không quan hệ tình dục mà không có biện pháp bảo vệ.**Luôn thực hành tình dục an toàn bằng cách sử dụng bao cao su latex hoặc polyurethane để giảm nguy cơ quan hệ tình dục với tinh dịch, dịch tiết âm đạo hoặc máu.

- **Không cho con bú.**Người ta không biết liệu Atazanavir và Ritonavir Tablets có thể truyền sang con bạn trong sữa mẹ của bạn hay không và liệu nó có thể gây hại cho con bạn hay không. Ngoài ra, các bà mẹ nhiễm HIV-1 không nên cho con bú vì HIV-1 có thể truyền sang con trong sữa mẹ.

Hướng dẫn định lượng

Bệnh nhân nên được thông báo rằng việc giảm liên tục RNA HIV trong huyết tương có liên quan đến việc giảm nguy cơ tiến triển thành AIDS và tử vong. Bệnh nhân nên được bác sĩ chăm sóc khi sử dụng Atazanavir và Ritonavir Tablets. Bệnh nhân nên được khuyên dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets với thức ăn mỗi ngày và dùng đồng thời liệu pháp kháng retrovirus khác theo quy định. Atazanavir sufate và Ritonavir Tablets luôn phải được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Bệnh nhân không nên thay đổi liều lượng hoặc ngừng điều trị mà không hỏi ý kiến bác sĩ. Nếu bỏ lỡ một liều Atazanavir và Ritonavir Tablets, bệnh nhân nên dùng liều đó càng sớm càng tốt và sau đó trở lại lịch trình bình thường. Tuy nhiên, nếu bỏ qua một liều, bệnh nhân không nên tăng gấp đôi liều tiếp theo.

Tương tác thuốc

Atazanavir và Ritonavir Tablets có thể tương tác với một số loại thuốc; do đó, bệnh nhân nên báo cáo với bác sĩ của họ về việc sử dụng bất kỳ loại thuốc kê đơn, thuốc không kê đơn hoặc các sản phẩm thảo dược khác, đặc biệt là St. John's wort.

Bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế PDE5 và Atazanavir và Viên nén Ritonavir nên được thông báo rằng họ có thể có nguy cơ tăng các tác dụng phụ liên quan đến chất ức chế PDE5 bao gồm hạ huyết áp, ngất, rối loạn thị giác và choáng váng, và nên báo cáo ngay lập tức bất kỳ triệu chứng nào cho bác sĩ của họ.

Bệnh nhân nên được thông báo rằng REVATIO®(sildenafil) (được sử dụng để điều trị tăng huyết áp động mạch phổi) được chống chỉ định với Atazanavir và Ritonavir Tablets và điều chỉnh liều là cần thiết khi Atazanavir và Ritonavir Tablets được sử dụng với CIALIS®(tadalafil), LEVITRA®(vardenafil), hoặc VIAGRA®(sildenafil) (được sử dụng để điều trị rối loạn cương dương), hoặc ADCIRCA®(tadalafil) (dùng để điều trị tăng huyết áp động mạch phổi).

Nếu họ đang sử dụng các biện pháp tránh thai nội tiết tố dựa trên estrogen, có thể cần điều chỉnh liều lượng của thuốc tránh thai, hoặc các biện pháp tránh thai bổ sung hoặc thay thế nên được sử dụng trong khi điều trị với Atazanavir và Ritonavir Tablets.

Bất thường dẫn truyền tim

Bệnh nhân nên được thông báo rằng viên nén Atazanavir và Ritonavir có thể tạo ra những thay đổi trên điện tâm đồ (ví dụ: kéo dài thời gian PR). Bệnh nhân nên hỏi ý kiến bác sĩ nếu họ có các triệu chứng như chóng mặt, choáng váng, nhịp tim bất thường hoặc mất ý thức.

Phát ban

Bệnh nhân nên được thông báo rằng phát ban nhẹ mà không có các triệu chứng khác đã được báo cáo khi sử dụng Atazanavir và Ritonavir Tablets. Bệnh nhân nên liên hệ với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của họ để xác định xem có nên tiếp tục điều trị hoặc sử dụng một chế độ kháng retrovirus thay thế hay không. Đã có một vài báo cáo về các phản ứng da nghiêm trọng (ví dụ, hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa dạng, và các đợt phát ban do nhiễm độc trên da). Bệnh nhân phát triển các dấu hiệu hoặc triệu chứng của phản ứng da hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm nhưng không giới hạn ở phát ban hoặc phát ban nghiêm trọng kèm theo một hoặc nhiều biểu hiện sau: sốt, khó chịu chung, đau nhức cơ hoặc khớp, mụn nước, tổn thương miệng, viêm kết mạc, phù mặt, viêm gan, tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu hạt, nổi hạch,

Tăng bilirubin máu

Bệnh nhân nên được thông báo rằng tăng bilirubin gián tiếp không có triệu chứng đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets. Điều này có thể đi kèm với vàng da hoặc lòng trắng của mắt và điều trị bằng thuốc kháng vi-rút thay thế có thể được xem xét nếu bệnh nhân có vấn đề về thẩm mỹ.

Phân phối lại chất béo

Bệnh nhân nên được thông báo rằng sự phân bố lại hoặc tích tụ mỡ trong cơ thể có thể xảy ra ở những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc kháng vi rút bao gồm thuốc ức chế protease và tại thời điểm này vẫn chưa xác định được nguyên nhân cũng như ảnh hưởng lâu dài đến sức khỏe của những tình trạng này. Người ta vẫn chưa biết liệu việc sử dụng Atazanavir và Ritonavir Tablets lâu dài có dẫn đến tỷ lệ rối loạn phân bố mỡ thấp hơn so với các chất ức chế protease khác hay không.

Phản ứng gan

Bệnh gan từ trước bao gồm Viêm gan B hoặc C có thể trở nên trầm trọng hơn khi sử dụng Atazanavir và Ritonavir Tablets. Điều này có thể được coi là làm trầm trọng thêm tình trạng tăng transaminase hoặc mất bù ở gan. Bệnh nhân nên được khuyến cáo rằng các xét nghiệm chức năng gan của họ sẽ cần được theo dõi chặt chẽ, đặc biệt là trong vài tháng đầu điều trị và họ nên thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của mình nếu họ phát triển các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh gan nặng hơn bao gồm chán ăn, đau bụng, vàng da và ngứa da.

Viêm tụy

Viêm tụy, bao gồm một số trường hợp tử vong, đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng Atazanavir và ritonavir. Bệnh nhân của bạn nên thông báo cho bạn về các dấu hiệu và triệu chứng (buồn nôn, nôn và đau bụng) có thể gợi ý đến viêm tụy.

Tăng lipid

Điều trị bằng liệu pháp Atazanavir và Ritonavir Tablets có thể làm tăng nồng độ của

tổng cholesterol và triglycerid.

Đái tháo đường / Tăng đường huyết

Bệnh tiểu đường mới khởi phát hoặc đợt cấp của bệnh đái tháo đường từ trước và tăng đường huyết đã được báo cáo Atazanavir và Ritonavir Tablets. Bệnh nhân nên thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của họ nếu họ phát triển các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh đái tháo đường bao gồm đi tiểu thường xuyên, khát nước quá mức, cực kỳ đói hoặc giảm cân bất thường và / hoặc tăng lượng đường trong máu khi sử dụng Atazanavir và Ritonavir Tablets vì họ có thể yêu cầu thay đổi phương pháp điều trị bệnh tiểu đường hoặc phương pháp điều trị mới.

Hội chứng phục hồi miễn dịch

Hội chứng phục hồi miễn dịch đã được báo cáo ở những bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị bằng liệu pháp kháng retrovirus kết hợp, bao gồm atazanavir và ritonavir.

Bệnh sỏi thận và sỏi mật

Bệnh nhân nên được thông báo rằng sỏi thận và / hoặc sỏi mật đã được báo cáo khi sử dụng Atazanavir và Ritonavir Tablets. Một số bệnh nhân bị sỏi thận và / hoặc sỏi mật phải nhập viện để xử trí thêm và một số đã có biến chứng. Có thể cần ngừng sử dụng Atazanavir và Ritonavir Tablets như một phần của việc quản lý y tế đối với những tác dụng ngoại ý này.

Bệnh máu khó đông

Bệnh nhân bị bệnh ưa chảy máu có thể bị tăng chảy máu khi điều trị bằng thuốc ức chế protease.

Tuyên bố từ chối trách nhiệm:Các nhãn hiệu khác được liệt kê là nhãn hiệu đã đăng ký của các chủ sở hữu tương ứng và không phải là nhãn hiệu của Cipla Limited.

Sản xuất bởi:

Cipla Ltd.
Ô số A - 42 (Đơn vị II), MIDC,
Patalganga, Quận Raigad,
Maharashtra,
Mã pin: 410 220. Ấn
Độ.

Đã sửa đổi:10/2017

Thông tin bệnh nhân

Viên nén Atazanavir và Ritonavir, 300 mg / 100 mg

Đọc Thông tin về Bệnh nhân đi kèm với Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg trước khi bạn bắt đầu sử dụng và mỗi lần bạn nạp thêm thuốc. Có thể có những thông tin mới. Tờ rơi này cung cấp một bản tóm tắt về Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg và không bao gồm mọi thông tin cần biết về thuốc của bạn. Thông tin này không thay thế việc trao đổi với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn về tình trạng sức khỏe hoặc cách điều trị của bạn.

Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg là gì?

Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg là thuốc kê đơn được sử dụng cùng với các loại thuốc chống HIV khác để điều trị cho những người từ 6 tuổi trở lên và nặng ít nhất 35 kg bị nhiễm vi rút suy giảm miễn dịch ở người (HIV). HIV là vi rút gây ra hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS). Atazanavir và ritonavir là loại thuốc chống HIV được gọi là chất ức chế protease. Nhiễm HIV phá hủy các tế bào CD4 + (T), rất quan trọng đối với hệ thống miễn dịch. Hệ thống miễn dịch giúp chống lại nhiễm trùng. Sau khi một số lượng lớn tế bào (T) bị phá hủy, bệnh AIDS phát triển. Atazanavir và ritonavir giúp ngăn chặn protease HIV, một loại enzym cần thiết để vi rút HIV nhân lên. Atazanavir và ritonavir có thể làm giảm lượng vi rút HIV trong máu của bạn, giúp cơ thể bạn duy trì nguồn cung cấp tế bào CD4 + (T),

Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg có chữa được HIV hoặc AIDS không?

Viên nén Atazanavir và Ritonavir, 300 mg / 100 mg không chữa khỏi nhiễm HIV hoặc AIDS và bạn có thể tiếp tục gặp các bệnh liên quan đến nhiễm HIV-1, bao gồm cả các bệnh nhiễm trùng cơ hội. Bạn nên duy trì sự chăm sóc của bác sĩ khi sử dụng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg.

Tránh làm những việc có thể làm lây nhiễm HIV-1.

- **Không dùng chung kim tiêm hoặc dụng cụ tiêm chích khác.**
- **Không dùng chung các vật dụng cá nhân có thể dính máu hoặc chất dịch cơ thể, chẳng hạn như bàn chải đánh răng và lưỡi dao cạo râu.**
- **Không quan hệ tình dục mà không có biện pháp bảo vệ.**Luôn thực hành tình dục an toàn bằng cách sử dụng bao cao su latex hoặc polyurethane để giảm nguy cơ quan hệ tình dục với tinh dịch, dịch tiết âm đạo hoặc máu.

Ai không nên dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg?

Không dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg nếu bạn:

- **đang dùng một số loại thuốc**(Xem phần "Tôi nên biết thông tin quan trọng nào về việc dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg với các loại thuốc khác?") Có thể xảy ra tác dụng phụ nghiêm trọng đe dọa tính mạng hoặc tử vong. Trước khi bạn dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg, hãy cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn biết về tất cả các loại thuốc bạn đang dùng hoặc dự định dùng. Chúng bao gồm các loại thuốc kê đơn và không kê đơn khác, vitamin và các chất bổ sung thảo dược.
- **bị dị ứng với atazanavir, ritonavir hoặc bất kỳ thành phần nào của viên nén.**Các thành phần hoạt tính là atazanavir và ritonavir. Xem phần cuối của tờ rơi này để biết danh sách đầy đủ các thành phần trong Atazanavir và

Viên nén Ritonavir, 300 mg / 100 mg. Hãy cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn biết, nếu bạn nghĩ rằng bạn đã có phản ứng dị ứng với bất kỳ thành phần nào trong số này.

Tôi nên nói gì với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của mình trước khi dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg?

Nói với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn:

- **Nếu bạn đang mang thai hoặc dự định có thai.**Người ta không biết liệu Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg có thể gây hại cho thai nhi của bạn hay không. Phụ nữ mang thai đã gặp phải các tác dụng phụ nghiêm trọng khi dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets với các loại thuốc điều trị HIV khác được gọi là chất tương tự nucleoside. Bạn và nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn sẽ cần phải quyết định xem Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg có phù hợp với bạn hay không. Nếu bạn đã dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg trong khi mang thai, bác sĩ hoặc nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn có thể yêu cầu thăm khám thường xuyên để theo dõi sự phát triển của con bạn. Những lần thăm khám như vậy có thể bao gồm xét nghiệm máu và các xét nghiệm chẩn đoán khác.
- **Sau khi con bạn được sinh ra,**Hãy nói với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn nếu da của bé hoặc phần lòng trắng của mắt bé chuyển sang màu vàng.

- **Nếu bạn đang cho con bú. Không cho con bú.**Người ta không biết liệu atazanavir và ritonavir có thể truyền sang con bạn trong sữa mẹ của bạn hay không và liệu nó có thể gây hại cho con bạn hay không. Ngoài ra, các bà mẹ nhiễm HIV-1 không nên cho con bú vì HIV-1 có thể truyền sang con trong sữa mẹ.
- **Nếu bạn có vấn đề về gan hoặc bị nhiễm vi rút viêm gan B hoặc C.**Xem "Các tác dụng phụ có thể xảy ra của Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg là gì?"
- **Nếu bạn bị bệnh thận giai đoạn cuối**được quản lý bằng chạy thận nhân tạo.
- **Nếu bạn bị tiểu đường.**Xem "Các tác dụng phụ có thể xảy ra của Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg là gì?"
- **Nếu bạn bị bệnh máu khó đông.**Xem "Các tác dụng phụ có thể xảy ra của Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg là gì?"
- **Nếu bạn có vấn đề về tim.**
- **Về tất cả các loại thuốc bạn dùng**bao gồm thuốc kê đơn và không kê đơn, vitamin và thảo dược bổ sung. Hãy mang theo danh sách các loại thuốc của bạn để đưa cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn. Để biết thêm thông tin, hãy xem "Thông tin quan trọng nào tôi nên biết về việc dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg cùng với các loại thuốc khác?" và "Ai không nên dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg?" Một số loại thuốc có thể gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng nếu dùng chung với Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg.

Tôi nên dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg như thế nào?

- **Uống thuốc viên atazanavir và ritonavir mỗi ngày một lần theo đúng hướng dẫn của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn.**
- **Luôn dùng thuốc viên atazanavir và ritonavir với thức ăn**(một bữa ăn chính hoặc bữa ăn nhẹ) để giúp nó hoạt động tốt hơn. Uống atazanavir và ritonavir viên cùng một lúc mỗi ngày.
- Viên nén nên được nuốt toàn bộ và không được nhai, bẻ hoặc nghiền.

- **Nếu bạn đang dùng thuốc kháng axit hoặc didanosine**, uống Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg viên 2 giờ trước hoặc 1 giờ sau những loại thuốc này.
- **Nếu bạn đang dùng thuốc trị chứng khó tiêu**,**ợ nóng**,**hoặc loét như nizatidine**,**nạn đói**, **cimetidine**,**ranitidine**, **rabeprazole**,**esomeprazole**,**lansoprazole**,**omeprazole**,**hoặc pantoprazole**, nói chuyện với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn.
- **Không thay đổi liều hoặc ngừng dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg mà không nói chuyện trước với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn.**Điều quan trọng là phải ở dưới sự chăm sóc của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe khi dùng atazanavir và viên nén ritonavir.
- **Khi nguồn cung cấp Viên nén Atazanavir và Ritonavir, 300 mg / 100 mg bắt đầu cạn kiệt**, nhận được nhiều hơn từ nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe hoặc hiệu thuốc của bạn. Điều quan trọng là không được dùng hết thuốc viên atazanavir và ritonavir. Lượng HIV trong máu của bạn có thể tăng lên nếu ngừng thuốc trong thời gian ngắn.

- **Nếu bạn bỏ lỡ một liều Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg**, hãy uống càng sớm càng tốt và sau đó dùng liều kế tiếp theo lịch trình vào thời gian bình thường. Tuy nhiên, nếu đó là trong vòng 6 giờ kể từ liều tiếp theo của bạn, đừng dùng liều đã quên. Chờ và uống liều tiếp theo vào giờ bình thường. Không tăng gấp đôi liều tiếp theo.**Điều quan trọng là bạn không được bỏ lỡ bất kỳ liều nào của viên nén ritonavir atazanavir hoặc các loại thuốc chống HIV khác của bạn.**
- **Nếu bạn dùng nhiều hơn liều Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg**, hãy gọi cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe hoặc trung tâm kiểm soát chất độc của bạn ngay lập tức hoặc đến phòng cấp cứu bệnh viện gần nhất ngay lập tức.

Những tác dụng phụ có thể có của Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg là gì?

Danh sách các tác dụng phụ sau đây là**không phải**hoàn thành. Báo cáo bất kỳ triệu chứng mới hoặc tiếp tục nào cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn. Nếu bạn có thắc mắc về các tác dụng phụ, hãy hỏi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn có thể giúp bạn kiểm soát những tác dụng phụ này.

Xem “Tôi nên biết thông tin quan trọng nào về việc dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg cùng với các loại thuốc khác?”.

Các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo:

- **phát ban nhẹ**(đỏ và ngứa) mà không có các triệu chứng khác đôi khi xảy ra, thường xảy ra trong vài tuần đầu tiên sau khi bắt đầu dùng thuốc. Phát ban thường biến mất trong vòng 2 tuần mà không cần thay đổi điều trị. Báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn nếu phát ban xảy ra.
- **phát ban nghiêm trọng:**Phát ban có thể phát triển kết hợp với các triệu chứng khác có thể nghiêm trọng và có khả năng gây tử vong.

Nếu bạn phát ban với bất kỳ triệu chứng nào sau đây, hãy ngừng sử dụng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg và gọi cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn ngay lập tức:

- hụt hơi
- cảm giác ốm chung hoặc các triệu chứng "giống cúm"
- sốt
- đau nhức cơ hoặc khớp
- viêm kết mạc (mắt đỏ hoặc viêm, như “mắt đỏ”)
- rộp

- lở miệng
- sưng mặt của bạn

- **vàng da hoặc mắt.**Những tác động này có thể là do sự gia tăng nồng độ bilirubin trong máu (bilirubin được tạo ra bởi gan). Mặc dù những tác động này có thể không gây hại cho gan, da hoặc mắt của bạn, hãy gọi cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn ngay lập tức nếu da hoặc phần lòng trắng của mắt bạn chuyển sang màu vàng.
- **sự thay đổi cách tim của bạn đập (nhịp tim thay đổi) hoặc những thay đổi trong hoạt động điện của tim được gọi là kéo dài thời gian PR.**Gọi cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn ngay lập tức nếu bạn bị chóng mặt, choáng váng, cảm thấy ngất xỉu hoặc ngất xỉu và nhịp tim bất thường. Đây có thể là các triệu chứng của một vấn đề về tim.

- **bệnh tiểu đường và lượng đường trong máu cao (tăng đường huyết)**một số bệnh nhân dùng thuốc ức chế protease như atazanavir và ritonavir có thể bị lượng đường trong máu cao, phát triển bệnh tiểu đường hoặc bệnh tiểu đường của bạn có thể trở nên tồi tệ hơn. Một số bệnh nhân bị tiểu đường trước khi dùng thuốc ức chế protease trong khi những người khác thì không. Một số bệnh nhân có thể cần thay đổi thuốc điều trị tiểu đường của họ.
- **bệnh gan.**bệnh gan bao gồm cả viêm gan B hoặc C, bệnh gan của bạn có thể trở nên tồi tệ hơn khi bạn dùng thuốc chống HIV như atazanavir và ritonavir. Một số người dùng ritonavir kết hợp với các loại thuốc chống HIV khác đã phát triển các vấn đề về gan có thể đe dọa tính mạng. Bác sĩ của bạn nên làm các xét nghiệm máu thường xuyên trong quá trình điều trị kết hợp của bạn với atazanavir và ritonavir.
  Nếu bạn bị nhiễm viêm gan B hoặc C mãn tính, bác sĩ nên kiểm tra xét nghiệm máu thường xuyên hơn vì bạn có nhiều nguy cơ phát triển các vấn đề về gan. Hãy cho bác sĩ biết nếu bạn có bất kỳ dấu hiệu và triệu chứng nào dưới đây của các vấn đề về gan:

    - ăn mất ngon
    - đau hoặc đau ở bên phải của bạn dưới xương sườn của bạn
    - vàng da hoặc lòng trắng mắt của bạn
    - ngứa da
- **sỏi thận**đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng atazanavir. Nếu bạn phát triển các dấu hiệu hoặc triệu chứng của sỏi thận (đau bên hông, tiểu ra máu, đau khi đi tiểu) hãy báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn ngay lập tức.
- **rối loạn túi mật**(có thể bao gồm sỏi mật và viêm túi mật) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng viên nén atazanavir và ritonavir. Nếu bạn phát triển các dấu hiệu hoặc triệu chứng của sỏi mật (đau ở bên phải hoặc giữa bụng trên, sốt, buồn nôn và nôn, hoặc vàng da và lòng trắng của mắt), hãy báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn ngay lập tức.
- **sưng tuyến tụy của bạn (viêm tụy).**Viên nén atazanavir và ritonavir có thể gây ra các vấn đề nghiêm trọng về tuyến tụy, có thể dẫn đến tử vong. Hãy cho bác sĩ của bạn ngay lập tức nếu bạn có các dấu hiệu hoặc triệu chứng của viêm tụy như:
    - Buồn nôn
    - Nôn mửa
    - đau bụng
- **một số bệnh nhân mắc bệnh máu khó đông**làm tăng vấn đề chảy máu với các chất ức chế protease như atazanavir và ritonavir.
- **thay đổi chất béo trong cơ thể.**Những thay đổi này có thể bao gồm tăng lượng mỡ ở lưng trên và cổ (“bướu trâu”), ức và xung quanh thân. Giảm mỡ ở chân, tay và mặt cũng có thể xảy ra. Hiện tại vẫn chưa rõ nguyên nhân và ảnh hưởng lâu dài đến sức khỏe của những tình trạng này.
- **hội chứng phục hồi miễn dịch.**Những thay đổi trong hệ thống miễn dịch của bạn có thể xảy ra khi bạn bắt đầu dùng thuốc điều trị HIV. Hệ thống miễn dịch của bạn có thể trở nên mạnh hơn và bắt đầu chống lại các bệnh nhiễm trùng có

đã được ẩn trong cơ thể của bạn trong một thời gian dài. Gọi cho bác sĩ của bạn ngay lập tức nếu bạn bắt đầu có các triệu chứng mới sau khi bắt đầu dùng thuốc điều trị HIV. Ở một số bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn nặng (AIDS) và có tiền sử nhiễm trùng cơ hội, các dấu hiệu và triệu chứng của tình trạng viêm nhiễm do nhiễm trùng trước đó có thể xuất hiện ngay sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng HIV.

- **Tăng mức cholesterol và chất béo trung tính.**Điều trị bằng thuốc viên atazanvir và ritonavir có thể làm tăng nồng độ cholesterol và triglycerid trong máu của bạn. Bác sĩ của bạn nên làm xét nghiệm máu trước khi bạn bắt đầu điều trị bằng thuốc viên atazanvir và ritonavir và thường xuyên để kiểm tra sự gia tăng mức cholesterol và triglyceride của bạn.
- **phản ứng dị ứng.**Đôi khi những phản ứng dị ứng này có thể trở nên nghiêm trọng và cần được điều trị tại bệnh viện. Bạn nên gọi cho bác sĩ ngay lập tức nếu bạn phát ban. Đừng lấy nữa**Viên nén Atazanavir và Ritonavir, 300 mg / 100 mg**và nhận trợ giúp y tế ngay lập tức nếu bạn có bất kỳ triệu chứng nào sau đây của phản ứng dị ứng nghiêm trọng:
    - khó thở
    - thở khò khè
    - chóng mặt hoặc ngất xỉu
    - thắt cổ họng hoặc khàn giọng
    - nhịp tim nhanh hoặc đập thình thịch trong lồng ngực của bạn (nhịp tim nhanh)
    - đổ mồ hôi
    - sưng mặt, môi hoặc lưỡi của bạn
    - đau cơ hoặc khớp
    - mụn nước hoặc tổn thương da
    - lở miệng hoặc loét

Các tác dụng phụ phổ biến khác của atazanavir và ritonavir viên uống cùng với các loại thuốc chống HIV khác bao gồm buồn nôn; đau đầu; đau bụng; nôn mửa; bệnh tiêu chảy; Phiền muộn; sốt; chóng mặt; khó ngủ; tê, ngứa ran, hoặc bỏng ở bàn tay, bàn chân hoặc xung quanh môi; đau cơ; cảm thấy yếu hoặc mệt mỏi; phát ban; và đau bụng trên và dưới (bụng).

Thông tin quan trọng tôi nên biết về việc dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg cùng với các loại thuốc khác?

Không dùng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg nếu bạn dùng các loại thuốc sau (cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn biết về tất cả các loại thuốc bạn dùng). Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg có thể gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng, đe dọa tính mạng hoặc tử vong khi sử dụng với những loại thuốc này.

- Thuốc điều trị Ergot: dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine và methylergonovine như, ergotrate maleate, và những loại khác (được sử dụng cho chứng đau nửa đầu).
- Pimozide (được sử dụng cho chứng rối loạn Tourette).
- Cisapride (được sử dụng cho một số vấn đề về dạ dày).
- Triazolam (dùng cho chứng mất ngủ).
- Midazolam (dùng để an thần), khi uống.
- Lurasidone
- Amiodarone, dronedarone, flecainde, propafenone hoặc quinidine
- Colchicine, nếu bạn có vấn đề về thận và / hoặc gan

Không dùng các loại thuốc sau với Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg vì các tác dụng phụ nghiêm trọng có thể xảy ra:

- Irinotecan, được sử dụng cho bệnh ung thư.
- Indinavir, được sử dụng cho nhiễm HIV. Cả atazanavir và indinavir đôi khi gây tăng nồng độ bilirubin trong máu.
- Thuốc giảm cholesterol lovastatin hoặc simvastatin.
- Alfuzosin, được sử dụng để điều trị phì đại lành tính của tuyến tiền liệt.
- Sildenafil, được sử dụng để điều trị tăng huyết áp động mạch phổi.

Không dùng các loại thuốc sau với Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg vì chúng có thể làm giảm lượng atazanavir trong máu của bạn.Điều này có thể dẫn đến tăng tải lượng vi rút HIV. Kháng atazanavir hoặc kháng chéo với các loại thuốc điều trị HIV khác có thể phát triển:

- Rifampin (dùng cho bệnh lao).
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), một sản phẩm thảo dược được bán dưới dạng thực phẩm chức năng hoặc các sản phẩm có chứa St. John's wort.
- Nevirapine, được sử dụng cho nhiễm HIV.

Các loại thuốc sau không được khuyến cáo với Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg:

- Salmeterol và salmeterol cùng với fluticasone, được sử dụng để điều trị bệnh hen suyễn, khí phế thũng / bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính còn được gọi là COPD.
- Voriconazole, được sử dụng để điều trị nhiễm nấm.
- Boceprevir, được sử dụng để điều trị nhiễm trùng viêm gan C mãn tính ở người lớn.

Các loại thuốc sau có thể yêu cầu nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn theo dõi liệu pháp của bạn chặt chẽ hơn (đối với một số loại thuốc, có thể cần thay đổi liều hoặc lịch liều):

- Tadalafil, vardenafil, hoặc sildenafil, được sử dụng để điều trị rối loạn cương dương. Atazanavir có thể làm tăng nguy cơ mắc các tác dụng phụ nghiêm trọng có thể xảy ra với Tadalafil, vardenafil hoặc sildenafil. Không sử dụng Tadalafil, vardenafil hoặc sildenafil trong khi bạn đang dùng atazanavir trừ khi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn cho bạn biết điều đó là ổn.
- Tadalafil hoặc bosentan, được sử dụng để điều trị tăng huyết áp động mạch phổi.
- Atorvastatin hoặc rosuvastatin. Có nhiều khả năng bị các tác dụng phụ nghiêm trọng, nếu bạn dùng atazanavir cùng với thuốc hạ cholesterol này.
- Thuốc điều trị nhịp tim bất thường: amiodarone, lidocaine, quinidine
- Rifabutin, một loại kháng sinh dùng để điều trị bệnh lao.
- Bedaquiline
- Buprenorphine hoặc buprenorphine / naloxone, được sử dụng để điều trị cơn đau và nghiện thuốc giảm đau có chất gây nghiện.
- Bepridil, được sử dụng cho đau ngực.
- Warfarin.
- Thuốc chống trầm cảm ba vòng như amitriptyline, desipramine, doxepin, trimipramine, imipramine hoặc protriptyline.

- Thuốc để ngăn ngừa thải ghép nội tạng: cyclosporin, sirolimus hoặc tacrolimus.
- Thuốc chống trầm cảm trazodone.
- Quetiapine chống loạn thần.
- Fluticasone propionate, dùng qua mũi hoặc hít để điều trị các triệu chứng dị ứng hoặc hen suyễn. Bác sĩ của bạn có thể chọn không tiếp tục sử dụng fluticasone cho bạn.
- Colchicine, được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh gút hoặc điều trị sốt Địa Trung Hải gia đình.

Các loại thuốc sau có thể yêu cầu thay đổi liều lượng hoặc lịch liều của Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg hoặc thuốc khác:

- Saquinavir.
- Ritonavir.
- Efavirenz.
- Thuốc kháng axit hoặc thuốc đệm.
- Didanosine.
- Tenofovir disoproxil fumarate.
- Rifabutin.
- Thuốc chẹn kênh canxi như hoặc diltiazem, verapamil và các thuốc khác.
- Clarithromycin.
- Thuốc trị chứng khó tiêu, ợ chua hoặc loét như nizatidine, famotidine, cimetidine hoặc ranitidine.
- Thuốc chống động kinh như carbamazepine, phenytoin, hoặc phenobarbital, hoặc lamotrigine.

Nói chuyện với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn về việc lựa chọn một phương pháp tránh thai hiệu quả.
Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg có thể ảnh hưởng đến sự an toàn và hiệu quả của các biện pháp tránh thai nội tiết tố như thuốc tránh thai hoặc miếng dán tránh thai. Thuốc tránh thai nội tiết không ngăn được sự lây lan của HIV cho người khác.

Nhớ lại:

1. Biết tất cả các loại thuốc bạn dùng.

2. Cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn biết về tất cả các loại thuốc bạn dùng.

3. Không bắt đầu một loại thuốc mới mà không nói chuyện với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn.

Tôi nên bảo quản Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg như thế nào?

- Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg nên được bảo quản ở nhiệt độ phòng dưới 30 °C (86 °F). Làm**không phải**bảo quản thuốc này ở nơi ẩm ướt như tủ thuốc trong phòng tắm hoặc gần bồn rửa bát.

- Giữ thuốc của bạn trong bao bì kín.
- Không nên để sản phẩm này tiếp xúc với độ ẩm cao bên ngoài thùng chứa kín ban đầu hoặc tương đương USP (150 ml trở xuống) lâu hơn 2 tuần.
- Luôn để tất cả các loại thuốc tránh xa tầm tay của trẻ em và vật nuôi. Đừng giữ thuốc đó là

lỗi thời hoặc bạn không cần nữa. Vứt bỏ các loại thuốc không sử dụng thông qua các chương trình xử lý thu hồi của cộng đồng khi có sẵn hoặc đặt Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg trong hộp đậy kín, không thể nhận biết trong thùng rác gia đình.

Thông tin chung về Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg

Không chấp nhận nếu con dấu trên nắp chai bị vỡ hoặc bị mất. Thuốc này đã được kê đơn cho tình trạng cụ thể của bạn. Không sử dụng Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg cho một tình trạng bệnh khác. Không đưa Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg cho người khác, ngay cả khi họ có cùng các triệu chứng với bạn. Nó có thể gây hại cho họ.**Giữ Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg và tất cả các loại thuốc ngoài tầm với của trẻ em và vật nuôi.**

Bản tóm tắt này không bao gồm mọi thứ cần biết về Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg. Thuốc đôi khi được kê đơn cho các tình trạng không được đề cập trong tờ rơi thông tin bệnh nhân. Hãy nhớ rằng không có bản tóm tắt nào có thể thay thế thảo luận cẩn thận với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn. Nếu bạn muốn biết thêm thông tin, hãy nói chuyện với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn hoặc truy cập www.cipla.com hoặc bạn có thể gọi 1-866-604-3268.

Những thành phần trong Atazanavir và Ritonavir Tablets, 300 mg / 100 mg là gì?

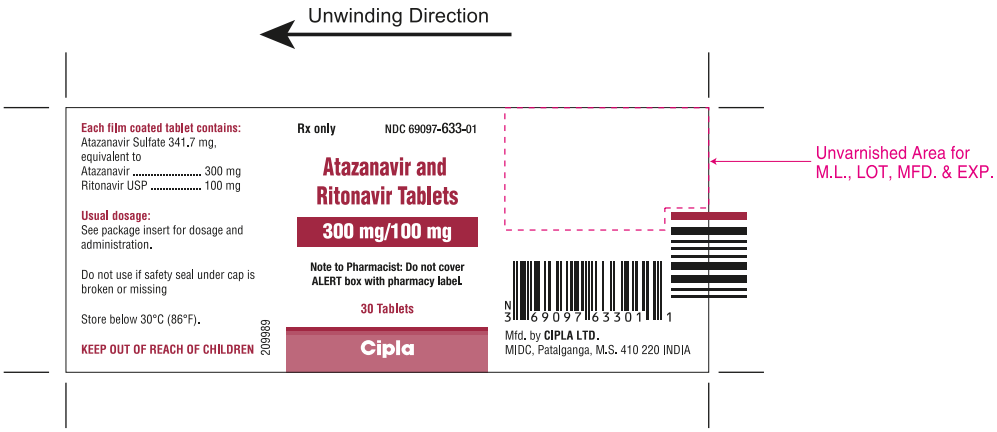
Thành phần hoạt chất:atazanavir, ritonavir

Thành phần không hoạt động: Canxi photphat dibasic khan, silicon dioxide dạng keo, copovidon, crospovidone, hypromellose, lactose monohydrat, magie stearat, natri stearyl fumarate, sorbitan monolaurat, bột talc, oxit sắt màu vàng. Các viên nén được bao phủ bởi một bộ phim (opadry II 85G520033 màu vàng) được làm bằng lecithin, macrogol (polyethylene glycol), polyvinyl alcohol thủy phân một phần, talc, titanium dioxide, oxit sắt màu vàng.

Sản xuất bởi:

Cipla Ltd.
Ô số A - 42 (Đơn vị II), MIDC,
Patalganga, Quận Raigad,
Maharashtra,
Mã pin: 410 220. Ấn
Độ.

Đã sửa đổi: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

100 Tablets (10 blister cards of 10 tablets each)

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

300 mg/100 mg

Atazanavir and Ritonavir Tablets

Rx only NDC 69097-633-21

21053296

Rx only NDC 69097-633-21

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

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

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

Cipla

RAMA - D:\JOBS\PEPFAR\Atazanavir and Ritonavir Tablets 300-100mg\21053296 Atazanavir and Ritonavir Tablets 300-100mg 10x10 Tablets Carton USA.ai
Actual Size: 163 x 85 x 88 mm
Date: 26-10-2017

Date: 25-10-2017

ID tham chiếu: 4173147

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