ЛП-№(001817)-(РГ-RU) от 15.02.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Атазанавир - КРКА, 150 мг, капсулы

Атазанавир - КРКА, 200 мг, капсулы

Атазанавир - КРКА, 300 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: атазанавир.

Атазанавир - КРКА, 150 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 170,87 мг атазанавира сульфат, эквивалентно 150 мг атазанавира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 79,43 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Атазанавир - КРКА, 200 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 227,83 мг атазанавира сульфат, эквивалентно 200 мг атазанавира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 105,91 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Атазанавир - КРКА, 300 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 341,74 мг атазанавира сульфат, эквивалентно 300 мг атазанавира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 158,86 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Атазанавир - КРКА, 150 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус капсулы белого или почти белого цвета, крышечка капсулы коричневато-оранжевого цвета. На крышечке капсулы черными чернилами нанесена надпись «A150».

Содержимое капсул: порошок от белого со слабым желтоватым оттенком до желто-белого цвета. Допускается наличие комочков.

Атазанавир - КРКА, 200 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус и крышечка капсулы коричневато-оранжевого цвета. На крышечке капсулы черными чернилами нанесена надпись «A200».

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Содержимое капсул: порошок от белого со слабым желтоватым оттенком до желто-белого цвета. Допускается наличие комочков.

Атазанавир - КРКА, 300 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 00, корпус капсулы белого или почти белого цвета, крышечка капсулы темно-коричневого цвета. На крышечке капсулы белыми чернилами нанесена надпись «А300».

Содержимое капсул: порошок от белого со слабым желтоватым оттенком до желто-белого цвета. Допускается наличие комочков.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у пациентов, ранее получавших или не получавших антиретровирусную терапию.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Решение о начале терапии принимает врач, имеющий опыт лечения инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человек (ВИЧ). Эффективность и безопасность применения атазанавира в комбинации с ритонавиром в суточной дозе более 100 мг не изучена. Применение ритонавира в дозах, превышающих 100 мг в сутки, может изменить профиль безопасности препарата Атазанавир - КРКА; поэтому оно не рекомендуется.

Взрослые

*Режим дозирования для пациентов, ранее **не получавших** антиретровирусную терапию:*

- препарат Атазанавир - КРКА в дозе 400 мг один раз в день во время еды;
- препарат Атазанавир - КРКА в дозе 300 мг в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в день во время еды.

*Режим дозирования для пациентов, ранее **получавших** антиретровирусную терапию:*

- препарат Атазанавир - КРКА в дозе 300 мг в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в день во время еды.

Применение атазанавира без ритонавира не рекомендуется для пациентов с неблагоприятным вирусологическим исходом ранее проведенной антиретровирусной терапии.

Комбинированная терапия

Диданозин: диданозин следует принимать натощак, а препарат Атазанавир - КРКА – во время приема пищи, поэтому при комбинированной терапии рекомендуется принимать диданозин через 2 часа после приема препарата Атазанавир - КРКА с пищей.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тенофовира дизопроксила фумарат: рекомендуется применение комбинации препарата Атазанавир - КРКА 300 мг и ритонавира 100 мг одновременно с тенофовира дизопроксила фумаратом 300 мг (все препараты следует принимать один раз в день во время приема пищи). Применение препарата Атазанавир - КРКА (без ритонавира) одновременно с тенофовира дизопроксила фумаратом не рекомендуется.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов, не находящихся на гемодиализе, коррекция дозы не требуется.

Для пациентов на гемодиализе, ранее не получавших антиретровирусную терапию, препарат Атазанавир - КРКА 300 мг назначается только в комбинации с ритонавиром 100 мг.

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени, находящимся на гемодиализе и ранее получавшим антиретровирусную терапию, препарат Атазанавир - КРКА применять противопоказано.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Атазанавир - КРКА без ритонавира пациентам с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью). При нарушениях функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, рекомендуется снизить дозу до 300 мг один раз в день.

Препарат Атазанавир - КРКА при любых режимах дозирования противопоказано применять при нарушениях функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Применение атазанавира в комбинации с ритонавиром у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось, данную комбинацию следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) и противопоказано применять у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести (классы В и С по классификации Чайлд-Пью).

Пациенты пожилого возраста

Клинические исследования атазанавира не включали достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Основываясь на фармакокинетических данных, коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Беременность

Во время II и III триместров беременности комбинации препарата Атазанавир - КРКА в дозе 300 мг и ритонавира в дозе 100 мг один раз в сутки может быть недостаточно, особенно когда активность атазанавира или всего режима может быть скомпрометирована лекарственной устойчивостью. Терапевтический лекарственный мониторинг может осуществляться при проведении терапии. Риск снижения концентрации атазанавира может ожидаться в случае, если препарат Атазанавир - КРКА назначается одновременно с тенофовира дизопроксила фумаратом или антагонистами H_2-гистаминовых рецепторов. Рекомендуемая доза препарата Атазанавир - КРКА составляет 400 мг одновременно со 100 мг ритонавира один раз в день. Терапевтический лекарственный мониторинг может осуществляться при применении препарата Атазанавир - КРКА одновременно с тенофовира дизопроксила фумаратом или блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов для обеспечения адекватного режима дозирования. Не существует достаточно данных для того, чтобы можно было рекомендовать одновременное применение препарата Атазанавир - КРКА с ритонавиром, тенофовира дизопроксила фумаратом и антагонистами H_2-гистаминовых рецепторов у беременных женщин, ранее получавших антиретровирусную терапию.

Вслед за возможным снижением сывороточной концентрации атазанавира во II и III триместрах беременности возможно повышение его концентрации в течение первых двух месяцев после родов, поэтому следует обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациенткой на предмет выявления побочных реакций. В послеродовом периоде пациентки должны получать те же самые дозы, что и не беременные, включая тех, кто одновременно получает препараты, снижающие концентрацию атазанавира в плазме крови.

Из-за возможного риска развития тяжелой гипербилирубинемии и потенциального риска развития ядерной желтухи у новорожденных необходимо наблюдение за ними в течение первых дней жизни, в предродовом периоде следует обеспечить дополнительный мониторинг состояния плода.

Дети

Препарат Атазанавир - КРКА в капсулах назначается детям в возрасте от 6 лет и старше в комбинации с ритонавиром (в форме капсул, таблеток). Оба препарата следует принимать одновременно, один раз в день во время еды.

Дозы препарата Атазанавир - КРКА для детей в возрасте от 6 лет и старше рассчитываются по массе тела (см. таблицу ниже); дозы для детей не должны превышать дозы, применяемые для лечения взрослых пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Расчет доз препарата Атазанавир - КРКА для детей по массе тела

Масса тела (кг)	***Доза препарата Атазанавир - КРКА (мг)***	***Доза ритонавира (мг)***
≥ 15–< 35	200	100
≥ 35	300	100

Способ применения

Препарат Атазанавир - КРКА принимают внутрь, целиком, не разжевывая, в составе комбинированной терапии.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к атазанавиру и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) при любых режимах дозирования.
- Применение комбинации атазанавир + ритонавир у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести (класс В и С по классификации Чайлд-Пью).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, находящихся на гемодиализе и ранее получавших антиретровирусную терапию.
- Препарат Атазанавир - КРКА противопоказан в комбинации с луразидоном, астемизолом, терфенадином, цизапридом, пимозидом, бепридилом, хинидином (в том числе для атазанавира одновременно с ритонавиром), триазоламом, мидазоламом (для приема внутрь), ломитапидом, производными эрготамина (особенно эрготамином, дигидроэрготамином, эргометрином, метилэргометрином), препаратами Зверобоя продырявленного, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатином, ловастатином), кветиапином (в том числе в комбинации с ритонавиром), рифампицином, алфузозином, силденафилом (при его назначении для лечения легочной артериальной гипертензии) (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение с препаратами, содержащими гразопревир, включая комбинированные препараты с фиксированными дозами элбасвира/гразопревира (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение с комбинированными препаратами с фиксированными дозами глекапревира/пибрентасвира (см. раздел 4.5.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- Дети с массой тела менее 35 кг (для дозировки 300 мг), детский возраст до 6 лет (для дозировки 150 мг и 200 мг).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Сахарный диабет.
- Гипергликемия.
- Дислипидемия.
- Гипербилирубинемия.
- Хроническая болезнь почек.
- Нефролитиаз.
- Вирусные гепатиты.
- Хронический активный гепатит.
- Нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) (для атазанавира).
- Нарушения функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) (для комбинации атазанавир + ритонавир).
- Гемофилия А и В.
- Синдром врожденного удлинения интервалов PR и PQ на электрокардиограмме (ЭКГ).
- Одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал PR и PQ на ЭКГ (например, атенолол, дилтиазем, верапамил).
- Синдром врожденного удлиненного интервала QT на ЭКГ.
- Пониженная кислотность желудочного сока (повышение значения pH желудочного сока).
- Одновременное применение с индинавиром, иринотеканом, невирапином, эфавирензом, глюкокортикостероидами, вориконазолом, салметеролом, кларитромицином, боцепревиром, тенофовира дизопроксила фумаратом, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, ламотриджином, циклоспорином, такролимусом, сиролимусом, амиодароном, лидокаином (для парентерального применения), флутиказоном, силденафилом (кроме назначения для лечения легочной артериальной гипертензии), тадалафилом, варденафилом, аторвастатином, правастатином, флувастатином, бупренорфином, субстратами других изоферментов системы цитохрома Р450, воксилапревиром, диданозином, кетоконазолом, итраконазолом, рифабутином, ингибиторами протонной помпы, антацидами или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

буферными лекарственными препаратами, апиксабаном, ривароксабаном, дабигатрана этексилатом, эдоксабаном, варфарином, иринотеканом, дилтиаземом, верапамилом, этинилэстрадиолом, пероральными контрацептивами, содержащими прогестагены, салметеролом, мидазоламом (для парентерального применения) (см. раздел 4.5.).

Назначение препарата Атазанавир - КРКА нецелесообразно пациентам с множественной резистентностью к ингибиторам протеазы ВИЧ (более 4-х мутаций). Выбор препарата Атазанавир - КРКА для лечения пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, должен базироваться на данных индивидуальной резистентности и результатов предшествующего лечения.

Хотя эффективное подавление репликации вируса антиретровирусной терапией значительно снижает риск передачи ВИЧ во время полового контакта, полностью риск передачи исключить нельзя, в связи с чем следует соблюдать меры предосторожности (использование барьерного метода контрацепции).

Эффективность и безопасность применения атазанавира в комбинации с ритонавиром в суточной дозе более 100 мг не изучена; применение доз ритонавира, превышающих 100 мг в сутки, может изменить профиль безопасности атазанавира (побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, гипербилирубинемия), поэтому оно не рекомендуется. Только при одновременном применении комбинации препарата Атазанавир - КРКА + ритонавир и эфавиренза возможно увеличение дозы ритонавира до 200 мг один раз в сутки, обеспечив при этом клинический мониторинг пациента.

Сахарный диабет/гипергликемия

На фоне лечения ингибиторами протеазы ВИЧ у некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов отмечены гипергликемия, развитие сахарного диабета или обострение уже имеющегося сахарного диабета. В некоторых случаях отмечался диабетический кетоацидоз. Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими случаями не установлена.

Гемофилия

У пациентов с гемофилией типа А и В на фоне лечения ингибиторами протеазы ВИЧ отмечались кровотечения, в том числе спонтанные кожные кровоизлияния и гемартрозы. Некоторым из этих пациентов требовалось введение фактора свертывания крови VIII. В большинстве случаев лечение ингибиторами протеазы ВИЧ было продолжено или возобновлено после перерыва. Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими случаями не установлена.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Пациенты с гемофилией типа А или В должны быть осведомлены о возможности повышенной кровоточивости.

Перераспределение жировой клетчатки (липодистрофия)

Отмечались единичные случаи перераспределения жировой клетчатки, что проявлялось ожирением по центральному типу, увеличением жировой клетчатки в дорсоцервикальной зоне («буйволиный горб»), похудение конечностей и лица, увеличение груди, «кушингоидное лицо». Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими случаями не установлена.

Пациенты с факторами риска относительно развития липодистрофии (пациенты пожилого возраста, длительный прием противовирусных препаратов, нарушения обмена веществ) должны подлежать клиническому обследованию, включая внешнюю оценку перераспределения жировой клетчатки.

Метаболические параметры/масса тела

Масса тела, а также соотношение сывороточной концентрации липидов и глюкозы в крови может повышаться во время антиретровирусной терапии. Такие изменения могут быть обусловлены проведением терапии основного заболевания, а также образом жизни. Контроль за сывороточными концентрациями липидов и глюкозы в крови обеспечивается согласно рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекций. Нарушения обмена жиров должны контролироваться согласно клинической практике. При применении комбинированной антиретровирусной терапии, включая также одновременное применение с оральными контрацептивами, отмечались случаи развития дислипидемии.

Синдром восстановления иммунитета

Развитие синдрома восстановления иммунитета отмечалось у пациентов, получавших антиретровирусную терапию, включая атазанавир. У ВИЧ-инфицированных пациентов в результате ответа иммунной системы в начале комбинированной антиретровирусной терапии могут появиться признаки воспалительной реакции в ответ на протекающие бессимптомно или остаточные оппортунистические инфекции (цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или локальные микобактериальные инфекции, вызванные Mycobacterium avium, пневмония, вызванная Pneumocystis jiroveci, или туберкулез), которые могут привести к развитию серьезных клинических последствий или ухудшению состояния пациента. Обычно такие реакции развиваются в течение первых нескольких недель или месяцев с начала лечения. Должно быть проведено обследование и соответствующее лечение.

Отмечались случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), возникавших при восстановлении иммунитета, однако время

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

начала развития таких заболеваний варьировалось у разных пациентов и могло наступать через много месяцев после начала терапии атазанавиром.

Печеночная недостаточность

Атазанавир метаболизируется главным образом в печени, и у пациентов с нарушением функции печени наблюдали повышенные концентрации в плазме крови (см. разделы 4.2. и 4.3.). Не была установлена безопасность и эффективность применения атазанавира у пациентов со значимыми сопутствующими нарушениями со стороны печени. У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, наблюдается увеличение риска развития тяжелых и, возможно, приводящих к смертельному исходу нежелательных реакций со стороны печени. В случае применения сопутствующих противовирусных препаратов для лечения гепатита В или С необходимо изучить соответствующие инструкции по медицинскому применению (см. раздел 4.8.).

У пациентов с ранее диагностированными заболеваниями печени, включая хронический активный гепатит, при комбинированной антиретровирусной терапии нарушения функции печени могут наблюдаться чаще, состояние таких пациентов следует контролировать в соответствии со стандартной практикой. При наличии у таких пациентов признаков усугубления заболевания печени необходимо рассмотреть возможность прерывания или прекращения лечения.

Почечная недостаточность

Для пациентов, не находящихся на гемодиализе, не требуется коррекции дозы. Для пациентов на гемодиализе, ранее не получавших антиретровирусную терапию, препарат Атазанавир - КРКА назначается только в комбинации с ритонавиром.

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени, находящимся на гемодиализе и ранее получавшим антиретровирусную терапию, препарат Атазанавир - КРКА применять противопоказано.

Гипербилирубинемия

У пациентов, получавших атазанавир, отмечались случаи обратимого увеличения сывороточной концентрации непрямого (свободного) билирубина, связанного с ингибированием урсодезоксихолевой (УДФ)-глюкуронозилтрансферазы (УГТ). Следует учесть, что увеличение сывороточной активности трансаминаз, отмечающееся при повышенной сывороточной концентрации билирубина у пациентов, получающих атазанавир, может быть вызвано другими заболеваниями, также сопровождающимися гипербилирубинемией. Альтернативная антиретровирусная терапия препарату Атазанавир - КРКА может быть рассмотрена, если желтуха или пожелтение склер являются неприемлемыми для пациента. Снижение дозы препарата Атазанавир - КРКА не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

рекомендуется, поскольку это может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.

Нет долгосрочных данных о безопасности применения у пациентов, имеющих длительно сохраняющуюся сывороточную концентрацию билирубина, более чем в 5 раз превышающую верхнюю границу нормы (ВГН).

Индинавир также может быть причиной увеличения сывороточной концентрации непрямого (свободного) билирубина, связанного с ингибированием УГТ. Поэтому его одновременное применение с препаратом Атазанавир - КРКА не рекомендовано.

Удлинение PQ интервала

Атазанавир может удлинять PQ и PR интервалы у некоторых пациентов. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушениями сердечной проводимости (например, AV блокада II и III степени). Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Атазанавир - КРКА с препаратами, удлиняющими PQ интервал (например, атенолол, дилтиазем, верапамил).

Удлинение QT интервала

Отмечались случаи удлинения QT интервала у некоторых пациентов в зависимости от дозы атазанавира. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушениями сердечной проводимости (например, AV блокада II и III степени или блокада пучка Гиса) и назначать его только в случае, если потенциальная польза превышает возможный риск от применения препарата. Следует соблюдать особую осторожность при одновременном применении препарата Атазанавир - КРКА с препаратами, удлиняющими QT интервал (например, кларитромицин, салметерол), а также у пациентов с факторами риска (брадикардия, врожденное удлинение QT интервала, нарушения электролитного баланса).

Кожная сыпь

Макулопапулезная сыпь, обычно от легкой до средней степени, может наблюдаться в течение первых 3 недель от начала терапии атазанавиром.

Отмечено также развитие синдрома Стивенса-Джонсона, мультиформной эритемы, токсической кожной сыпи и лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). Пациенты должны быть предупреждены о возможных признаках и симптомах развития кожной сыпи. Следует тщательно контролировать появление первых симптомов кожных реакций у пациентов. Применение препарата должно быть прекращено при развитии тяжелой степени кожной сыпи. Тщательный контроль за состоянием кожных покровов позволяет провести раннюю диагностику и немедленно приостановить прием подозрительного лекарственного средства. Пациентам, у которых

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ранее было отмечено развитие синдрома Стивенса-Джонсона и DRESS-синдрома, ассоциированное с атазанавиром, не следует применять препарат в дальнейшем.

Нефролитиаз и холелитиаз

В ходе пострегистрационных исследований по безопасности применения атазанавира ВИЧ-инфицированных пациентов отмечались случаи нефролитиаза и/или холелитиаза. Некоторым пациентам потребовалась госпитализация для проведения необходимой терапии, у некоторых пациентов наблюдались осложнения. В некоторых случаях развитие нефролитиаза сопровождалось острой почечной недостаточностью и нарушением работы почек. При наличии симптомов нефролитиаза и/или холелитиаза следует временно прервать терапию или полностью прекратить прием препарата.

Хроническая болезнь почек

В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы случаи хронической болезни почек у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих атазанавир с ритонавиром или без него. В крупномасштабном, проспективном, наблюдательном исследовании была показана взаимосвязь между увеличением частоты развития хронической болезни почек и совокупной экспозицией атазанавира/ритонавира у ВИЧ-инфицированных пациентов с изначально нормальной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ). Такую взаимосвязь наблюдали независимо от экспозиции тенофовира дизопроксила. Требуется регулярный контроль функции почек у пациентов на протяжении терапии (см. раздел 4.8.).

Одновременный прием с другими лекарственными препаратами

Не рекомендуется одновременное применение препарата Атазанавир - КРКА с аторвастатином.

Поскольку атазанавир метаболизируется в основном посредством изофермента CYP3A4, одновременное применение препарата и лекарственных препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A4, не рекомендуется. Невирапин, являясь индуктором изофермента CYP3A4, снижает действие атазанавира. Кроме того, из-за увеличения сывороточной концентрации невирапина возрастает его токсичность, поэтому данная комбинация не рекомендуется.

Комбинированная терапия атазанавиром и эфавирензом приводит к уменьшению эффекта препарата атазанавира, поэтому ее следует избегать. Если применение данной комбинации абсолютно необходимо, разрешается ее применять только у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию. При этом препарат Атазанавир - КРКА 400 мг и ритонавир 200 мг назначают в виде однократной дозы во время еды, а эфавиренз – натощак, перед сном.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Одновременное применение вориконазола (200 мг два раза в день) с комбинацией атазанавир + ритонавир у пациентов с как минимум одним функциональным аллелем изофермента CYP2C19 приводило к снижению концентраций вориконазола и атазанавира в плазме крови. Одновременное применение вориконазола (200 мг два раза в день) с комбинацией атазанавир + ритонавир у пациентов без функционального аллеля изофермента CYP2C19 приводило к повышению концентраций вориконазола и снижению концентрации атазанавира в плазме крови. Одновременное применение вориконазола и комбинации препарат Атазанавир – КРКА + ритонавир не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда потенциальная польза применения вориконазола превышает риск. При применении такой комбинированной терапии необходимо проводить тщательный контроль возникновения побочных эффектов при применении вориконазола, а также эффективности вориконазола и атазанавира, которая может снижаться.

Силденафил, тадалафил, варденафил: при одновременном применении ингибиторов протеазы ВИЧ с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), метаболизирующимися изоферментом CYP3A4 и применяемыми для лечения эректильной дисфункции, возможно значительное увеличение сывороточных концентрации ингибиторов ФДЭ-5 и усиление их побочных эффектов, связанных с влиянием ФДЭ-5 (например, артериальная гипотензия, приапизм, нарушение зрения).

Применение комбинации препарат Атазанавир – КРКА + ритонавир одновременно с флутиказона пропионатом или другими глюкокортикостероидами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, не рекомендовано и возможно только в том случае, если потенциальная польза терапии превышает риск системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Иценко-Кушинга и подавление функции коры надпочечников. При необходимости приема глюкокортикостероидов рекомендуется прием препаратов, не являющихся субстратами изофермента CYP3A4 (беклометазон).

Одновременное применение салметерола и препарата Атазанавир - КРКА не рекомендовано в виду повышенного риска развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, свойственных салметеролу.

Во время лечения препаратом Атазанавир - КРКА не рекомендуется одновременное назначение ингибиторов протонной помпы. Их назначают только в том случае, если их применение является обязательным. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг состояния пациента и применение комбинации препарат Атазанавир - КРКА 400 мг + ритонавир 100 мг с омепразолом в максимальной дозе 20 мг один раз в день (или другим препаратом из группы ингибиторов протонной помпы в эквивалентной дозе). Не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

рекомендуется применять омепразол в дозе более 20 мг в сутки (или другой препарат из группы ингибиторов протонной помпы в эквивалентной дозе).

Одновременное применение атазанавира с гормональными контрацептивами или оральными контрацептивными средствами, содержащими прогестагены, отличные от норгестимата или норэтиндрона, не изучалось и поэтому не рекомендовано.

Пониженная кислотность желудочного сока (повышение значения pH желудочного сока)

Сывороточная концентрация атазанавира может снижаться при увеличении значения pH желудочного сока независимо от причин, вызвавших это увеличение.

Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология остеонекроза считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, прием алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, увеличение индекса массы тела), случаи остеонекроза особенно часто встречались у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и/или на фоне длительной экспозиции комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ). Пациентов следует предупредить о необходимости обращения за медицинской помощью при развитии таких признаков, как боль и ломота в суставах, скованность или затруднение движений в суставах.

Дети

Отсутствуют рекомендации по режиму дозирования препарата Атазанавир - КРКА в дозировке 300 мг у детей с массой тела менее 35 кг.

Безопасность

Профиль безопасности атазанавира у детей с массой тела 35 кг и выше сопоставим с таковым у взрослых пациентов.

Бессимптомное удлинение интервала PR на ЭКГ у детей и подростков регистрировали чаще, чем у взрослых.

У детей и подростков регистрировали бессимптомную AV блокаду I и II степени (см. раздел 4.8.). Следует соблюдать осторожность при применении препаратов, способных вызывать удлинение интервала QT. У детей и подростков с ранее диагностированными нарушениями проводимости (II или более высокая степень AV блокады или блокады ножек пучка Гиса) препарат Атазанавир - КРКА следует применять с осторожностью и только в том случае, если польза превышает риск. Рекомендован контроль функции сердца, исходя из клинических проявлений (например, брадикардия).

Эффективность

Атазанавир/ритонавир был неэффективен против вирусных штаммов с многочисленными мутациями резистентности.

Вспомогательные вещества

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лактоза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией противопоказано принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При одновременном применении атазанавира и ритонавира профиль метаболического взаимодействия лекарственных средств для ритонавира может преобладать, поскольку ритонавир является более мощным ингибитором изофермента CYP3A4, чем атазанавир. Перед началом терапии препаратом Атазанавир - КРКА и ритонавиром необходимо ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата для ритонавира.

Атазанавир метаболизируется в печени посредством изофермента CYP3A4. Он подавляет изофермент CYP3A4. Таким образом, противопоказано применение препарата Атазанавир - КРКА с лекарственными препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4 и имеющими узкий терапевтический индекс: кветиапин, луразидон, алфузозин, астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил, триазолам, препаратами для приема внутрь – мидазолам, ломитапид и алкалоиды спорыньи, в особенности с эрготамином и дигидроэрготамином (см. раздел 4.3.).

Одновременное применение препарата Атазанавир - КРКА с препаратами, содержащими гразопревир, включая комбинированные препараты с фиксированными дозами элбасвира/гразопревира, противопоказано из-за повышения концентраций гразопревира и элбасвира в плазме крови и потенциального увеличения риска повышения сывороточной активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), связанного с повышенными концентрациями гразопревира (см. раздел 4.3.). Одновременное применение препарата Атазанавир - КРКА с комбинированными препаратами с фиксированными дозами глекапревира/пибрентасвира противопоказано в связи с потенциальным увеличением риска повышения сывороточной активности АЛТ из-за значительного увеличения концентраций глекапревира и пибрентасвира в плазме крови (см. раздел 4.3.).

Другие взаимодействия

Взаимодействия атазанавира и других лекарственных препаратов перечислены в таблице ниже (увеличение указано как «↑», снижение - как «↓», отсутствие изменений - как «↔»). При наличии в скобках указываются 90 % доверительные интервалы (ДИ). Исследования, указанные в Таблице 1, проводили с участием здоровых добровольцев, если не указано иное. Стоит отметить, что многие исследования проводили с применением неусиленного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

атазанавира, то есть не в рекомендованном режиме применения атазанавира (см. раздел 4.4.).

Таблица 1: Взаимодействие атазанавира с другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты по области терапевтического применения	**Взаимодействие**	**Рекомендации относительно одновременного применения**
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С		
Гразопревир, 200 мг один раз в сутки (атазанавир, 300 мг/ ритонавир, 100 мг один раз в сутки)	AUC атазанавира ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Максимальная концентрация (C_{max}) атазанавира в плазме крови ↑12 % (↑1 % ↑24 %) Минимальная концентрация (C_{min}) атазанавира в плазме крови ↑23 % (↑13 % ↑134 %) AUC гразопревира: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) C_{max} гразопревир: ↑524 % (↑342 % ↑781 %) C_{min} гразопревира: ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %) Концентрации гразопревира в значительной степени повышались при сопутствующем применении атазанавира/ ритонавира.	Одновременное применение атазанавира и элбасвира/гразопревира противопоказано из-за существенного повышения концентраций гразопревира в плазме крови и связанного с этим потенциального увеличения риска повышения активности АЛТ в плазме крови (см. раздел 4.3.).
Элбасвир, 50 мг один раз в сутки (атазанавир, 300 мг/ритонавир, 100 мг один раз в сутки)	AUC атазанавира ↑7 % (↓2 % ↑17 %) C_{max} атазанавира ↑2 % (↓4 % ↑8 %) C_{min} атазанавира ↑15 % (↑2 % ↑29 %) AUC элбасвира: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) C_{max} элбасвира: ↑315 % (↑246 % ↑397 %) C_{min} элбасвира: ↑545 % (↑451 % ↑654 %) Концентрации элбасвира повышались при сопутствующем применении атазанавира/ритонавира.	
Софосбувир, 400 мг/ велпатасвир, 100 мг/ воксилапревир, 100 мг однократно* (атазанавир, 300 мг/ ритонавир, 100 мг один раз в сутки)	AUC софосбувира: ↑40 % (↑25 % ↑57 %) C_{max} софосбувира: ↑29 % (↑9 % ↑52 %) AUC велпатасвира: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) C_{max} велпатасвира: ↑29 % (↑7 % ↑56 %) AUC воксилапревира: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) C_{max} воксилапревира: ↑342 % (↑265 % ↑435 %) * Отсутствие границ фармакокинетического взаимодействия 70-143 %	Ожидается, что одновременное применение атазанавира с препаратами, содержащими воксилапревир, увеличит концентрацию воксилапревира. Одновременное применение атазанавира и препаратов, содержащих воксилапревир, не рекомендовано.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Влияние на экспозицию атазанавира и ритонавира не изучалось. Ожидаемое: ↔ атазанавир ↔ ритонавир Механизм взаимодействия между атазанавиром/ ритонавиром и софосбувиром / велпатасвиром / воксилапревиром заключается в ингибировании OATP1B, Pgp и изофермента CYP3A.	
Глекапревир, 300 мг / пибрентасвир, 120 мг один раз в сутки (атазанавир, 300 мг/ ритонавир, 100 мг один раз в сутки*)	AUC глекапревира: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) C_{max} глекапревира: ↑306 % (↑215 % ↑423 %) C_{min} глекапревира: ↑1330 % (↑885 % ↑1970 %) AUC пибрентасвира: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) C_{max} пибрентасвира: ↑29 % (↑15 % ↑45 %) C_{min} пибрентасвира: ↑129 % (↑95 % ↑168 %) * Сообщается о влиянии атазанавира и ритонавира на первую дозу глекапревира и пибрентасвира.	Одновременное применение атазанавира с глекапревиром/пибрентасвиром противопоказано в связи с потенциальным увеличением риска повышения активности АЛТ в плазме крови из-за значительного увеличения сывороточных концентраций глекапревира и пибрентасвира (см. раздел 4.3.).
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Ингибиторы протеазы: Одновременное применение атазанавира/ритонавира и других ингибиторов протеазы не изучалось, однако ожидается повышение экспозиции других ингибиторов протеазы при таком применении. Таким образом, подобное одновременное применение не рекомендуется.		
Ритонавир, 100 мг один раз в сутки (атазанавир, 300 мг один раз в сутки) Исследования, проведенные с участием ВИЧ-инфицированных пациентов.	AUC атазанавира: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)* C_{max} атазанавира: ↑120 % (↑56 % ↑211 %)* C_{min} атазанавира: ↑713 % (↑359 % ↑1339 %)* * В комбинированном анализе атазанавир, 300 мг и ритонавир, 100 мг (n=33) сравнивали с атазанавиром в дозе 400 мг без ритонавира (n=28). Механизм взаимодействия между атазанавиром и ритонавиром заключается в подавлении изофермента CYP3A4.	Ритонавир в дозе 100 мг один раз в сутки применяют для усиления фармакокинетики атазанавира.
Индинавир	Индинавир связан с развитием непрямой неконъюгированной гипербилирубинемии из-за подавления УГТ.	Одновременное применение атазанавира и индинавира не рекомендовано (см. раздел 4.4.).
Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ламивудин, 150 мг два раза в сутки + зидовудин, 300 мг два раза в сутки	Значимое влияние на концентрации ламивудина и зидовудина не наблюдалось.	Исходя из представленных данных и ввиду того, что ритонавир едва ли оказывает значимое воздействие на фармакокинетику

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

(атазанавир, 400 мг один раз в сутки)		НИОТ, одновременное применение данных препаратов и атазанавира вряд ли приведет к значительному изменению экспозиции одновременно применяемых лекарственных препаратов.
Абакавир	Не ожидается, что одновременное применение абакавира и атазанавира приведет к значительному повышению экспозиции абакавира.	-
Диданозин (буферные таблетки), 200 мг / ставудин, 40 мг, оба однократно (атазанавир, 400 мг, однократная доза)	Атазанавир, одновременное применение с диданозин (ddI) + ставудин (d4T) (натощак) AUC атазанавира ↓ 87 % (↓ 92 % ↓ 79 %) C_{max} атазанавира ↓ 89 % (↓ 94 % ↓ 82 %) C_{min} атазанавира ↓ 84 % (↓ 90 % ↓ 73 %) Атазанавир через 1 ч после ddI + d4T (натощак) AUC атазанавира ↔3 % (↓36 % ↑67 %) C_{max} атазанавира ↑12 % (↓33 % ↑18 %) C_{min} атазанавира ↔3 % (↓39 % ↑73 %) Концентрации атазанавира заметно снижались при одновременном применении диданозина (буферные таблетки) и ставудина. Механизм взаимодействия заключается в снижении растворимости атазанавира с увеличением pH, связанном с присутствием антацидного средства в буферных таблетках диданозина. Значимое влияние на концентрации диданозина и ставудина не отмечалось.	Диданозин следует применять натощак через 2 часа после применения атазанавира с пищей. Не ожидается, что одновременное применение ставудина и атазанавира приведет к значительному повышению экспозиции ставудина.
Диданозин (капсулы кишечнорастворимые), однократно 400 мг (атазанавир, 300 мг один раз в сутки с ритонавиром, 100 мг один раз в сутки)	Диданозин (с пищей) AUC диданозина ↓34 % (↓41 % ↓27 %) C_{max} диданозина ↓38 % (↓48 % ↓26 %) C_{min} диданозина ↑25 % (↓8 % ↑69 %) Значимое влияние на концентрации при применении диданозина в кишечнорастворимой форме не зарегистрировано, однако применение с пищей снижало концентрации диданозина.	
Тенофовира дизопроксила фумарат, 300 мг один раз в сутки (атазанавир, 300 мг один раз в сутки и	AUC атазанавира ↓22 % (↓35 % ↓6 %) * Cmax атазанавира ↓16 % (↓30 % ↔0 %) * Cmin атазанавира ↓23 % (↓43 % ↑2 %) * * В комбинированном анализе нескольких клинических исследований атазанавир/ ритонавир, 300/100 мг, применяемые с тенофовира дизопроксила фумаратом в	При одновременном применении тенофовира дизопроксила фумарата и атазанавира рекомендуется, чтобы атазанавир, 300 мг применяли с ритонавиром, 100 мг и тенофовира дизопроксила

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ритонавир, 100 мг один раз в сутки) 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата эквивалентно 245 мг тенофовира дизопроксила. Исследования, проведенные с участием ВИЧ-инфицированных пациентов	дозе 300 мг (n=39), сравнивали с комбинацией атазанавир/ ритонавир, 300/100 мг (n=33). Эффективность атазанавира/ритонавира в комбинации с тенофовира дизопроксила фумаратом у пациентов, ранее уже получавших терапию, была показана в клиническом исследовании 045 и у пациентов, ранее не получавших лечения, в исследовании 138 (см. разделы 4.8. и 5.1.). Механизм взаимодействия между атазанавиром и тенофовира дизопроксила фумаратом неизвестен.	фумаратом, 300 мг (все однократно с пищей).
Тенофовира дизопроксила фумарат, 300 мг один раз в сутки (атазанавир, 300 мг один раз в сутки и ритонавир, 100 мг один раз в сутки) 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата эквивалентно 245 мг тенофовира дизопроксила.	AUC тенофовира дизопроксила фумарата ↑37 % (↑30 % ↑45 %) Cmax тенофовира дизопроксила фумарата ↑34 % (↑20 % ↑51 %) Cmin тенофовира дизопроксила фумарата ↑29 % (↑21 % ↑36 %)	Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением на случай развития нежелательных реакций, включая нарушения со стороны почек, при применении тенофовира дизопроксила фумарата.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз, 600 мг один раз в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки с ритонавиром, 100 мг один раз в сутки)	Атазанавир (после полудня): применялся с пищей AUC атазанавира ↔0 % (↓9 % ↑10 %)* C_{max} атазанавира ↑17 % (↑8 % ↑27 %)* C_{min} атазанавира ↓42 % (↓51 % ↓31 %)*	Одновременное применение эфавиренза и атазанавира не рекомендовано (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Эфавиренз, 600 мг один раз в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки с ритонавиром, 200 мг один раз в сутки)	Атазанавир (после полудня): применялся с пищей AUC атазанавира ↔6 % (↓10 % ↑26 %) */** C_{max} атазанавира ↔9 % (↓5 % ↑26 %) */** C_{min} атазанавира ↔12 % (↓16 % ↑49 %) */** * при сравнении с атазанавиром, 300 мг/ритонавиром, 100 мг один раз/сутки вечером без эфавиренза. Снижение C_{min} атазанавира может отрицательно сказаться на эффективности атазанавира. Механизм взаимодействия эфавиренза/атазанавира состоит в индукции изофермента CYP3A4. ** На основании сравнения с полученными ранее данными.	-
Невирапин, 200 мг два раза в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки с ритонавиром, 100 мг один раз в сутки) Исследование, проведенное с участием ВИЧ-инфицированных пациентов	AUC невирапина ↑26 % (↑17 % ↑36 %) C_{max} невирапина ↑21 % (↑11 % ↑32 %) C_{min} невирапина ↑35 % (↑25 % ↑47 %) AUC атазанавира ↓19 % (↓35 % ↑2 %) * C_{max} атазанавира ↔2 % (↓15 % ↑24 %) * C_{min} атазанавира ↓59 % (↓73 % ↓40 %) * * По сравнению с атазанавиром, 300 мг и ритонавиром, 100 мг без невирапина. Снижение C_{min} атазанавира может отрицательно сказаться на эффективности атазанавира. Механизм развития взаимодействия невирапина/атазанавира состоит в индукции изофермента CYP3A4.	Одновременное применение невирапина и атазанавира не рекомендовано (см. раздел 4.4.).
Ингибиторы интегразы		
Ралтегравир, 400 мг два раза в сутки (атазанавир/ритонавир)	AUC ралтегравира ↑41 % C_{max} ралтегравира ↑24 % $C_{12ч}$ ралтегравира ↑77 % Механизм заключается в подавлении UGT1A1.	Для ралтегравира изменения дозы не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

АНТИБИОТИКИ		
Кларитромицин, 500 мг два раза в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки)	AUC кларитромицина ↑94 % (↑75 % ↑116 %) C_{max} кларитромицина ↑50 % (↑32 % ↑71 %) C_{min} кларитромицина ↑160 % (↑135 % ↑188 %) 14-OH кларитромицин AUC 14-OH кларитромицина ↓70 % (↓74 % ↓66 %) C_{max} 14-OH кларитромицина ↓72 % (↓76 % ↓67 %) C_{min} 14-OH кларитромицина ↓62 % (↓66 % ↓58 %) AUC атазанавира ↑28 % (↑16 % ↑43 %) C_{max} атазанавира ↔6 % (↓7 % ↑20 %) C_{min} атазанавира ↑91 % (↑66 % ↑121 %) Снижение дозы кларитромицина может приводить к субтерапевтическим концентрациям 14-OH кларитромицина. Механизм взаимодействия кларитромицина/ атазанавира состоит в подавлении изофермента CYP3A4.	Невозможно дать рекомендации касательно снижения дозы; поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении атазанавира с кларитромицином.
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Кетоконазол, 200 мг один раз в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки)	Значимого влияния на концентрации атазанавира не зарегистрировано.	Кетоконазол и итраконазол следует применять с осторожностью вместе с атазанавиром/ ритонавиром, высокие дозы кетоконазола и итраконазола (> 200 мг в сутки) не рекомендуются.
Итраконазол	Итраконазол, подобно кетоконазолу, является мощным ингибитором, а также субстратом изофермента CYP3A4.	
	На основании данных, полученных по другим усиленным ингибиторам протеазы и кетоконазолу, когда AUC кетоконазола демонстрировало 3-кратное увеличение, ожидается, что комбинация атазанавир /ритонавир может повысить концентрации кетоконазола или итраконазола.	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Вориконазол, 200 мг два раза в сутки (атазанавир, 300 мг/ритонавир, 100 мг один раз в сутки) Пациенты как минимум с одним функциональным аллелем изофермента CYO2C19.	AUC вориконазола ↓33 % (↓42 % ↓22 %) C_{max} вориконазола ↓10 % (↓22 % ↓4 %) C_{min} вориконазола ↓39 % (↓49 % ↓28 %) AUC атазанавира ↓12 % (↓18 % ↓5 %) C_{max} атазанавира ↓13 % (↓20 % ↓4 %) C_{min} атазанавира ↓ 20 % (↓28 % ↓10 %) AUC ритонавира ↓12 % (↓17 % ↓7 %) C_{max} ритонавира ↓9 % (↓17 % ↔0 %) C_{min} ритонавира ↓25 % (↓35 % ↓14 %) У большинства пациентов как минимум с одним функциональным аллелем изофермента CYP2C19 ожидается снижение экспозиции как вориконазола, так и атазанавира.	Одновременное применение вориконазола и атазанавира с ритонавиром не рекомендуется, за исключением случаев, когда оценка соотношения «польза – риск» для пациента оправдывает применение вориконазола (см. раздел 4.4.). Если требуется применение вориконазола, по возможности необходимо определить генотип изофермента CYP2C19 пациента. Таким образом, если невозможно избежать применения комбинации, применимы следующие рекомендации в зависимости от статуса изофермента CYP2C19: • у пациентов как минимум с одним аллелем; • функциональным аллелям изофермента CYP2C19 требуется тщательный клинический мониторинг потери эффективности вориконазола (клинические признаки) и атазанавира (вирусологический ответ); • у пациентов без функционального аллеля изофермента CYP2C19 рекомендован тщательный клинический и лабораторный контроль для выявления нежелательных явлений, вызванных вориконазолом. Если проведение генотипирования не представляется возможным, следует обеспечить полный контроль безопасности и эффективности.
Вориконазол, 50 мг два раза в сутки (атазанавир, 300 мг/ритонавир, 100 мг один раз в сутки) Пациенты без функционального аллеля изофермента CYP2C19.	AUC вориконазола ↑561 %(↑451 % ↑699 %) C_{max} вориконазола ↑438 % (↑355 % ↑539 %) C_{min} вориконазола ↑765 % (↑571 % ↑1,020 %) AUC атазанавира ↓20 % (↓35 % ↓3 %) C_{max} атазанавира ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) C_{min} атазанавира ↓31 % (↓46 % ↓13 %) AUC ритонавира ↓11 % (↓20 % ↓1 %) C_{max} ритонавира ↓11 % (↓24 % ↑4 %) C_{min} ритонавира ↓19 % (↓35 % ↑1 %) У небольшого числа пациентов с функциональным аллелем изофермента CYP2C19 ожидается значительное повышение экспозиции вориконазола.	
Флуконазол, 200 мг два раза в сутки (атазанавир, 300 мг/ритонавир,	Концентрации атазанавира и флуконазола незначительно изменялись при одновременном применении атазанавира/ ритонавира с флуконазолом.	Коррекции дозы флуконазола и атазанавира не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

100 мг один раз в сутки)		
ПРОТИВОМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифабутин, 150 мг два раза в неделю (атазанавир, 300 мг и ритонавир, 100 мг один раз в сутки)	AUC рифабутина ↑48 % (↑19 % ↑84 %)** C_{max} рифабутина ↑149 % (↑103 % ↑206 %)** C_{min} рифабутина ↑40 % (↑5 % ↑87 %) ** AUC 25-O-дезацетил-рифабутина ↑990 % (↑714 % ↑1361 %) ** C_{max} 25-O-дезацетил-рифабутина ↑677 % (↑513 % ↑883 %) ** C_{min} 25-O-дезацетил-рифабутина ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %) ** ** при сравнении с рифабутином 150 мг один раз в сутки в монотерапии. Общая AUC рифабутина и 25-O-дезацетил-рифабутина ↑119 % (↑78 % ↑169 %). В предшествующих исследованиях рифабутин не изменял фармакокинетику атазанавира.	При применении вместе с атазанавиром рекомендованная доза рифабутина составляет 150 мг три раза в неделю в установленные дни (например, понедельник-среда-пятница). Требуется усиленный контроль нежелательных реакций, связанных с рифабутином, включая нейтропению и увеит, из-за ожидаемого повышения экспозиции рифабутина. Дальнейшее снижение дозы рифабутина до 150 мг два раза в сутки в установленные дни рекомендовано пациентам, которые не переносят дозу 150 мг три раза в неделю. Следует помнить о том, что применение дозы 150 мг два раза в неделю может не обеспечивать оптимальной экспозиции рифабутина, тем самым способствуя риску развития резистентности к рифамицину и терапевтической неэффективности. Коррекции дозы атазанавира не требуется.
Рифампицин	Рифампицин – мощный индуктор изофермента CYP3A4, снижающий AUC атазанавира на 72 %, что может вызвать вирусологическую неэффективность и резистентность. При попытках преодолеть снижение экспозиции за счет повышения дозы атазанавира или других ингибиторов протеазы с ритонавиром наблюдалась высокая частота реакций со стороны печени.	Комбинация рифампицина и атазанавира противопоказана (см. раздел 4.3.).
НЕЙРОЛЕПТИКИ		
Кветиапин	В связи с подавлением изофермента CYP3A4 атазанавиром ожидается повышение концентраций кветиапина.	Одновременное применение кветиапина с атазанавиром противопоказано, поскольку атазанавир может усиливать токсичность, связанную с кветиапином. Увеличение концентраций кветиапина в плазме

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		крови может приводить к коме (см. раздел 4.3.).
Луразидон	Ожидается, что атазанавир увеличит уровни луразидона в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4.	Одновременное применение луразидона с атазанавиром противопоказано, поскольку может усилить токсичность, связанную с луразидоном (см. раздел 4.3.).
ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ КИСЛОТНОСТЬ		
Антагонисты H_2-рецепторов		
Без применения тенофовира		
У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих атазанавир/ритонавир в рекомендованной дозе 300/100 мг один раз в сутки		У пациентов, не принимающих тенофовира дизопроксила фумарат, при одновременном применении атазанавира в дозе 300 мг/ритонавира в дозе 100 мг и антагонистов H_2-рецепторов, не следует превышать дозу, эквивалентную 20 мг фамотидина два раза в сутки. Если требуется более высокая доза антагониста H_2-рецептора (например, 40 мг два раза в сутки фамотидина или эквивалентного препарата), следует рассмотреть вопрос о повышении дозы атазанавир/ритонавира с 300/100 мг до 400/100 мг.
Фамотидин, 20 мг два раза в сутки	AUC атазанавира ↓18 % (↓25 % ↑1 %) C_{max} атазанавира ↓20 % (↓32 % ↓7 %) C_{min} атазанавира ↔1 % (↓16 % ↑18 %)	
Фамотидин, 40 мг два раза в сутки	AUC атазанавира ↓23 % (↓32 % ↓14 %) C_{max} атазанавира ↓23 % (↓33 % ↓12 %) C_{min} атазанавира ↓20 % (↓31 % ↓8 %)	
У здоровых добровольцев, принимающих атазанавир/ритонавир в повышенной дозе 400/100 мг один раз в сутки		
Фамотидин, 40 мг два раза в сутки	AUC атазанавира ↔3 % (↓14 % ↑22 %) C_{max} атазанавира ↔2 % (↓13 % ↑8 %) C_{min} атазанавира ↓14 % (↓32 % ↑8 %)	
С тенофовира дизопроксила фумаратом 300 мг один раз в сутки (эквивалент 245 мг тенофовира дизопроксила)		
У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших атазанавир/ритонавир в рекомендованной дозе 300/100 мг один раз в сутки		У пациентов, принимающих тенофовира дизопроксила фумарат, если атазанавир/ритонавир применяется одновременно с тенофовира дизопроксила фумаратом и антагонистом H_2-рецептора, рекомендуется повышение дозы атазанавира до 400 мг с 100 мг ритонавира. Не следует превышать дозу, эквивалентную 40 мг фамотидина два раза в сутки.
Фамотидин, 20 мг два раза в сутки	AUC атазанавира ↓21 % (↓34 % ↓4 %) * C_{max} атазанавира ↓21 % (↓36 % ↓4 %) * C_{min} атазанавира ↓19 % (↓37 % ↑5 %) *	
Фамотидин, 40 мг два раза в сутки	AUC атазанавира ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* C_{max} атазанавира ↓23 % (↓36 % ↓8 %) * C_{min} атазанавира ↓25 % (↓47 % ↑7 %) *	
У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших атазанавир/ритонавир в повышенной дозе 400/100 мг один раз в сутки		
Фамотидин, 20 мг два раза в сутки	AUC атазанавира ↑18 % (↑6,5 % ↑30 %)* C_{max} атазанавира ↑18 % (↑6,7 % ↑31 %)* C_{min} атазанавира ↑24 % (↑10 % ↑39 %)*	
Фамотидин, 40 мг два раза в сутки	AUC атазанавира ↔2,3 % (↓13 % ↑10 %)* C_{max} атазанавира ↔5 % (↓17 % ↑8,4 %)* C_{min} атазанавира ↔1,3 % (↓10 % ↑15)*	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	* По сравнению с атазанавиром в дозе 300 мг один раз в сутки с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в сутки и тенофовира дизопроксила фумаратом в дозе 300 мг, все однократно во время еды. По сравнению с атазанавиром в дозе 300 мг с ритонавиром в дозе 100 мг без тенофовира дизопроксила фумарата ожидается дополнительное снижение концентраций атазанавира примерно на 20 %. Механизм взаимодействия заключается в уменьшении растворимости атазанавира, поскольку pH желудочного сока при применении H_2-блокаторов повышается.	
Ингибиторы протонной помпы		
Омепразол, 40 мг один раз в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки с ритонавиром, 100 мг один раз в сутки)	Атазанавир (до полудня): через два часа после приема омепразола AUC атазанавира ↓61 % (↓65 % ↓55 %) C_{max} атазанавира ↓66 % (↓62 % ↓49 %) C_{min} атазанавира ↓65 % (↓71 % ↓59 %)	Одновременное применение атазанавира с ритонавиром и ингибиторами протонной помпы не рекомендовано. При невозможности избежать применения комбинации рекомендовано пристальное клиническое наблюдение, а также повышение дозы атазанавира до 400 мг в сочетании со 100 мг ритонавира; дозу ингибиторов протонной помпы, сопоставимую с 20 мг омепразола, превышать не следует (см. раздел 4.4.).
Омепразол, 20 мг один раз в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки с ритонавиром, 100 мг один раз в сутки)	Атазанавир (до полудня): через 1 час после приема омепразола AUC атазанавира ↓30 % (↓43 % ↓14 %) * C_{max} атазанавира ↓31 % (↓42 % ↓17 %) * C_{min} атазанавира ↓31 % (↓46 % ↓12 %) * * По сравнению с атазанавиром, 300 мг один раз в сутки, и ритонавиром, 100 мг один раз в сутки. Снижение AUC, C_{max} и C_{min} не подавлялось при временном применении повышенной дозы атазанавир/ритонавира (400/100 мг один раз в сутки) с 12-часовым перерывом после приема омепразола. Несмотря на то, что исследований не проводили, ожидаются аналогичные результаты в отношении других ингибиторов протонной помпы. Такое снижение экспозиции атазанавира может отрицательно сказаться на эффективности атазанавира. Механизм взаимодействия заключается в уменьшении растворимости атазанавира в связи с повышением pH желудочного сока при применении ингибиторов протонной помпы.	
Антациды		
Антациды и лекарственные	Снижение концентраций атазанавира в плазме крови может быть следствием увеличения pH желудочного сока при	Атазанавир следует применять за 2 часа до или через 1 час после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

препараты, содержащие буферы	применении антацидов, содержащих буферные лекарственные препараты, вместе с атазанавиром.	приема антацидов или буферных лекарственных препаратов.
АНТАГОНИСТЫ АЛЬФА-1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ		
Алфузозин	Увеличение концентраций алфузозина может приводить к артериальной гипотензии. Механизм взаимодействия заключается в подавлении изофермента CYP3A4 атазанавиром и/или ритонавиром.	Совместное применение алфузозина и атазанавира противопоказано (см. раздел 4.3.).
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Антикоагулянты прямого действия для приема внутрь		
Апиксабан Ривароксабан	Возможны повышенные концентрации апиксабана и ривароксабана, что может привести к более высокому риску кровотечения. Механизм взаимодействия заключается в ингибировании изофермента CYP3A4/и P-gp атазанавиром/ритонавиром. Ритонавир является сильным ингибитором как изофермента CYP3A4, так и P-gp. Атазанавир является ингибитором изофермента CYP3A4. Потенциальное ингибирование P-gp атазанавиром неизвестно и не может быть исключено.	Одновременное применение апиксабана или ривароксабана и атазанавира с ритонавиром не рекомендуется.
Дабигатрана этексилат	Возможны повышенные концентрации дабигатрана этексилата, что может привести к более высокому риску кровотечения. Механизм развития взаимодействия состоит в ингибировании P-gp. Ритонавир является мощным ингибитором P-gp. Потенциальное ингибирование P-gp атазанавиром неизвестно и не может быть исключено.	Одновременное применение дабигатрана этексилата и атазанавира с ритонавиром не рекомендуется.
Эдоксабан	Возможны повышенные концентрации эдоксабана, что может привести к более высокому риску кровотечения. Механизм взаимодействия состоит в ингибировании P-gp атазанавиром/ритонавиром. Ритонавир является мощным ингибитором P-gp. Потенциальное ингибирование P-gp атазанавиром неизвестно и не может быть исключено.	Необходимо соблюдать осторожность при применении эдоксабана с атазанавиром. Соответствующие рекомендации по дозированию эдоксабана для одновременного применения с ингибиторами P-gp представлены в разделах 4.2. и 4.5.
Антагонисты витамина К		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Варфарин	Одновременное применение атазанавира способно повышать или снижать концентрации варфарина.	Во время терапии атазанавиром рекомендуется тщательно контролировать международное нормализованное отношение (МНО), особенно в начале лечения.
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Карбамазепин	Атазанавир может повышать уровень карбамазепина в плазме крови из-за подавления изофермента CYP3A4. Из-за индуцирующего действия карбамазепина снижение экспозиции атазанавира нельзя исключить.	Карбамазепин следует применять с осторожностью в комбинации с атазанавиром. При необходимости следует контролировать концентрации карбамазепина в сыворотке крови и соответственно корректировать дозу. Необходим тщательный контроль вирусологического ответа пациента.
Фенитоин, фенобарбитал	Ритонавир может снижать уровни фенитоина и/или фенобарбитала в плазме крови вследствие индукции изоферментов CYP2C9 и CYP2C19. В связи с индуцирующим действием фенитоина/фенобарбитала снижение экспозиции атазанавира нельзя исключить.	Фенитоин и фенобарбитал следует применять с осторожностью в комбинации с атазанавиром/ритонавиром. При применении атазанавира/ритонавира вместе с фенитоином или фенобарбиталом может потребоваться коррекция дозы фенитоина или фенобарбитала. Необходим тщательный контроль вирусологического ответа пациента.
Ламотриджин	Одновременное применение ламотриджина и атазанавира/ритонавира может снизить концентрации ламотриджина в плазме крови из-за индукции UGT1A4.	Ламотриджин следует применять с осторожностью в комбинации с атазанавиром/ритонавиром. При необходимости следует контролировать концентрации ламотриджина и соответственно корректировать дозу.
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Противоопухолевые препараты		
Иринотекан	Атазанавир подавляет УГТ и может препятствовать метаболизму иринотекана, тем самым усиливая токсичность иринотекана.	При применении атазанавира вместе с иринотеканом необходимо пристально контролировать состояние пациентов на предмет нежелательных реакций, обусловленных иринотеканом.
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин Такролимус	Концентрации данных иммунодепрессантов могут повышаться	Рекомендован более частый контроль терапевтической

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Сиролимус	при одновременном применении с атазанавиром ввиду подавления изофермента CYP3A4.	концентрации данных лекарственных препаратов до стабилизации их уровня в плазме крови.
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ		
Антиаритмические средства		
Амиодарон, системный лидокаин, хинидин	Концентрации данных антиаритмических препаратов могут повышаться при одновременном применении с атазанавиром. Механизм взаимодействия амиодарона или системного лидокаина/ атазанавира обусловлен подавлением изофермента CYP3A. Хинидин обладает узким терапевтическим окном и противопоказан из-за подавления изофермента CYP3A атазанавиром.	Следует соблюдать осторожность и контролировать терапевтические концентрации препарата. Одновременное применение хинидина противопоказано (см. раздел 4.3.).
Блокаторы кальциевых каналов		
Бепридил	Атазанавир не следует применять в комбинации с лекарственными препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4 и имеющими узкий терапевтический индекс.	Одновременное применение с бепридилом противопоказано (см. раздел 4.3.).
Дилтиазем, 180 мг один раз в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки)	AUC дилтиазема ↑125 % (↑109 % ↑141 %) C_{max} дилтиазема ↑98 % (↑78 % ↑119 %) C_{min} дилтиазема ↑142 % (↑114 % ↑173 %) AUC дезацетил-дилтиазема ↑165 % (↑145 % ↑187 %) C_{max} дезацетил-дилтиазема ↑172 % (↑144 % ↑203 %) C_{min} дезацетил-дилтиазема ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Значимого влияния на концентрации атазанавира не зарегистрировано. Отмечалось увеличение максимального интервала PR по сравнению с монотерапией атазанавиром. Одновременное применение атазанавира/ритонавира не изучено. Механизм взаимодействия дилтиазема/ атазанавира состоит в подавлении изофермента CYP3A4.	Рекомендовано первоначальное снижение дозы дилтиазема на 50 % с последующей титрацией в зависимости от необходимости и показателей ЭКГ.
Верапамил	Сывороточные концентрации верапамила могут повышаться под влиянием атазанавира в связи с подавлением изофермента CYP3A4.	Следует соблюдать осторожность при применении верапамила одновременно с атазанавиром.
КОРТИКОСТЕРОИДЫ		
Флутиказона пропионат	Уровни флутиказона пропионата в плазме крови значительно повышались, тогда как	Одновременное применение атазанавира/ритонавира и данных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

интраназально, 50 мкг четыре раза в сутки в течение 7 дней (ритонавир, капсулы, 100 мг два раза в сутки)	внутренние уровни кортизола снижались примерно на 86 % (90 % ДИ 82 %-89 %). При ингаляционном применении флутиказона пропионата ожидается более выраженный эффект. У пациентов, получавших ритонавир и флутиказона пропионат ингаляционно или интраназально, были отмечены системные кортикостероидные эффекты, в том числе синдром Кушинга и подавление функции надпочечников; такие явления также возможны при применении других кортикостероидов, метаболизируемых с участием изофермента Р450 3А, например, будесонида. Влияние высокой системной экспозиции флутиказона на уровень ритонавира в плазме крови в настоящее время неизвестно. Механизм взаимодействия состоит в подавлении изофермента CYP3A4.	глюкокортикоидов не рекомендовано, за исключением случаев, когда потенциальная польза терапии перевешивает риск развития системных кортикостероидных эффектов (см. раздел 4.4.). Следует рассмотреть снижение дозы глюкокортикоида на фоне тщательного контроля местных и системных эффектов, а также переход на другой глюкокортикоид, не являющийся субстратом изофермента CYP3A4 (например, беклометазон). Кроме того, в случае прекращения приема глюкокортикоидов может потребоваться постепенное снижение дозы в течение длительного периода.
ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ		
Ингибиторы ФДЭ-5		
Силденафил, тадалафил, варденафил	Силденафил, тадалафил и варденафил метаболизируются с участием изофермента CYP3A4. Одновременное применение с атазанавиром может повышать концентрации ингибитора ФДЭ-5 и усиливать нежелательные явления, обусловленные ФДЭ-5, включая артериальную гипотензию, нарушения зрения и приапизм. Механизм данного взаимодействия состоит в подавлении изофермента CYP3A4.	Пациентов необходимо предупредить о таких возможных побочных эффектах при применении ингибиторов ФДЭ-5 в отношении эректильной дисфункции одновременно с атазанавиром (см. раздел 4.4.). Дополнительная информация относительно одновременного применения атазанавира и силденафила также представлена в таблице в разделе «Легочная артериальная гипертензия».
ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Препараты Зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum)	Одновременное применение препаратов Зверобоя продырявленного с атазанавиром может приводить к выраженному снижению уровня атазанавира в плазме крови. Такой эффект может быть обусловлен индукцией изофермента CYP3A4. Существует риск потери терапевтического эффекта и развития резистентности (см. раздел 4.3.).	Одновременное применение атазанавира и препаратов, содержащих Зверобой продырявленный, противопоказано.
ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Этинилэстрадиол, 25 мкг + норгестимат	AUC этинилэстрадиола ↓19 % (↓25 % ↓13 %) C_{max} этинилэстрадиола ↓16 % (↓26 % ↓5 %)	При применении пероральных контрацептивов с атазанавиром/ритонавиром

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

(атазанавир, 300 мг один раз в сутки и ритонавир, 100 мг один раз в сутки)	C_{min} этинилэстрадиола ↓37 % (↓45 % ↓29 %) AUC норгестимата ↑85 % (↑67 % ↑105 %) C_{max} норгестимата ↑68 % (↑51 % ↑88 %) C_{min} норгестимата ↑102 % (↑77 % ↑131 %) Хотя концентрация этинилэстрадиола повышалась при применении одного лишь атазанавира, в связи с подавлением УГТ и изофермента CYP3A4 атазанавиром суммарное действие атазанавира/ритонавира приводит к снижению уровня этинилэстрадиола из-за индуцирующего действия ритонавира. Увеличение экспозиции прогестина может приводить к сопутствующим побочным эффектам (например, резистентности к инсулину, дислипидемии, акне и кровянистым выделениям), тем самым нарушая комплаентность.	рекомендуется содержание в пероральном контрацептиве как минимум 30 мкг этинилэстрадиола и строе соблюдение пациентами режима приема контрацептива. Одновременное применение атазанавира/ритонавира с другими гормональными контрацептивами или пероральными контрацептивами, содержащими прогестогены, не считая норгестимата, не изучалось. Поэтому такого применения следует избегать. Рекомендуется использовать другой надежный метод контрацепции.
Этинилэстрадиол, 35 мкг + норэтиндрон (атазанавир, 400 мг один раз в сутки)	AUC этинилэстрадиола ↑48 % (↑31 % ↑68 %) C_{max} этинилэстрадиола ↑15 % (↓1 % ↑32 %) C_{min} этинилэстрадиола ↑91 % (↑57 % ↑133 %) AUC норэтиндрона ↑110 % (↑68 % ↑162 %) C_{max} норэтиндрона ↑67 % (↑42 % ↑196 %) C_{min} норэтиндрона ↑262 % (↑157 % ↑409 %) Увеличение экспозиции прогестина может приводить к сопутствующим побочным эффектам (например, резистентности к инсулину, дислипидемии, акне и кровянистым выделениям), тем самым нарушая комплаентность.	
ЛИПИД-МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы		
Симвастатин Ловастатин	Метаболизм симвастатина и ловастатина в значительной степени зависит от изофермента CYP3A4, и одновременное применение с атазанавиром может привести к повышению их концентрации.	Одновременное применение симвастатина или ловастатина с атазанавиром противопоказано в связи с увеличением риска развития миопатии, в том числе рабдомиолиза (см. раздел 4.3.).
Аторвастатин	Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может также повышаться на фоне применения аторвастатина, также метаболизируемого с участием изофермента CYP3A4.	Не рекомендовано одновременное применение аторвастатина с атазанавиром. Если применения аторвастатина невозможно избежать, следует применять минимальную возможную дозу аторвастатина с тщательным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		контролем безопасности (см раздел 4.4.)
Правастатин Флувастатин	Несмотря на отсутствие соответствующих исследований, возможно повышение экспозиции правастатина и флувастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы. Правастатин не метаболизируется изоферментом CYP3A4. Флувастатин частично метаболизируется изоферментом CYP2C9.	Следует соблюдать осторожность.
Другие липид-модифицирующие препараты		
Ломитапид	Метаболизм ломитапида в значительной степени зависит от изофермента CYP3A4, и одновременное применение с атазанавиром и ритонавиром может привести к повышению его концентрации.	Одновременное применение ломитапида и атазанавира с ритонавиром противопоказано из-за потенциального риска значительного повышения активности трансаминаз и гепатотоксичности (см. раздел 4.3.).
ИНГАЛЯЦИОННЫЕ БЕТА-АГОНИСТЫ		
Салметерол	Одновременное применение с атазанавиром может повышать концентрации салметерола и усиливать нежелательные явления, связанные с салметеролом. Механизм взаимодействия заключается в подавлении изофермента CYP3A4 атазанавиром и/или ритонавиром.	Одновременное применение салметерола и атазанавира не рекомендовано (см. раздел 4.4.).
ОПИОИДЫ		
Бупренорфин, один раз в сутки, стабильная поддерживающая доза (атазанавир, 300 мг один раз в сутки с ритонавиром, 100 мг один раз в сутки)	AUC бупренорфина ↑67 % C_{max} бупренорфина ↑37 % C_{min} бупренорфина ↑69 % AUC норбупренорфина ↑105 % C_{max} норбупренорфина ↑61 % C_{min} норбупренорфина ↑101 % Механизм развития данного взаимодействия состоит в подавлении изофермента CYP3A4 и UGT1A1. Концентрации атазанавира (вместе с ритонавиром) изменялись незначительно.	Одновременное применение с атазанавиром и ритонавиром требует пристального наблюдения для выявления седативных и когнитивных эффектов. Может потребоваться снижение дозы бупренорфина.
Метадон, стабильная поддерживающая доза (атазанавир, 400 мг один раз в сутки)	Значимое влияние на концентрации метадона не отмечалось. Учитывая, что низкие дозы ритонавира (100 мг два раза в сутки) не оказывают значимого влияния на концентрации метадона, согласно имеющимся данным, взаимодействие при одновременном применении метадона с атазанавиром не ожидается.	При одновременном применении метадона с атазанавиром коррекции дозы не требуется.
ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Ингибиторы ФДЭ5		
Силденафил	Одновременное применение с атазанавиром может повышать концентрации ингибитора ФДЭ-5 и усиливать нежелательные явления, обусловленные ингибиторами ФДЭ-5. Механизм взаимодействия заключается в подавлении изофермента CYP3A4 атазанавиром и/или ритонавиром.	Безопасная и эффективная доза силденафила в комбинации с атазанавиром при лечении легочной артериальной гипертензии не установлена. Силденафил, применяемый для лечения легочной артериальной гипертензии, противопоказан (см. раздел 4.3.).
СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Бензодиазепины		
Мидазолам Триазолам	Мидазолам и триазолам метаболизируются с активным участием изофермента CYP3A4. Одновременное применение с атазанавиром может приводить к выраженному увеличению концентрации данных бензодиазепинов. Исследования взаимодействий атазанавира с бензодиазепинами не проводили. Согласно данным по другим ингибиторам изофермента CYP3A4, ожидается, что концентрации мидазолама в плазме крови при его приеме внутрь будут существенно выше. Данные о сопутствующем применении парентерального мидазолама с другими ингибиторами протеазы свидетельствуют о возможном 3-4-кратном увеличении уровня мидазолама в плазме крови.	Одновременное применение атазанавира с триазоламом или мидазоламом для приема внутрь противопоказано (см. раздел 4.3.), а при применении атазанавира вместе с парентеральным мидазоламом требуется соблюдать осторожность. При применении атазанавира с парентеральным мидазоламом лечение следует проводить в отделении интенсивной терапии (ОИТ) или аналогичном отделении с обеспечением пристального клинического контроля и соответствующего медицинского лечения в случае угнетения дыхания и/или длительной седации. Следует рассмотреть коррекцию дозы мидазолама, особенно при применении однократной дозы мидазолама.

Дети и подростки

Исследования по оценке взаимодействия проводили только с участием взрослых пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Атазанавир может применяться при беременности, только если потенциальная польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Умеренный объем данных у беременных женщин (от 300 до 1000 исходов беременности) показал отсутствие токсичности атазанавира в виде пороков развития у плода. Исследования на животных не показали признаков токсичности в отношении репродуктивной системы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лактация

Атазанавир обнаруживался в грудном молоке, что подтверждено данными исследования на крысах. Нет данных о влиянии атазанавира на секрецию грудного молока. В связи с возможностью передачи ВИЧ от матери ребенку с молоком, а также ввиду риска развития серьезных побочных эффектов у ребенка, кормить грудью при применении препарата Атазанавир - КРКА не рекомендуется.

Фертильность

В доклинических исследованиях влияния атазанавира на фертильность и эмбриональное развитие атазанавир изменял эстральный цикл, не влияя при этом на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальных исследований по изучению влияния атазанавира на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Во время лечения атазанавиром были отмечены случаи головокружения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность атазанавира оценивали в сочетании с другими антиретровирусными лекарственными препаратами в ходе контролируемых клинических исследований с участием 1806 взрослых пациентов, получавших лечение атазанавиром в дозе 400 мг один раз в сутки (1151 пациент, средняя продолжительность 52 недели и максимальная продолжительность 152 недели) или атазанавиром в дозе 300 мг с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в сутки (655 пациентов, средняя продолжительность 96 недель и максимальная продолжительность 108 недель).

Нежелательные реакции регистрировали с сопоставимой частотой у пациентов, получавших лечение атазанавиром в дозе 400 мг один раз в сутки, и у пациентов, получавших лечение атазанавиром в дозе 300 мг с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в сутки, за исключением желтухи и повышения концентрации общего билирубина в плазме крови, которые встречались чаще при применении комбинации атазанавира и ритонавира.

У пациентов, получавших лечение атазанавиром в дозе 400 мг один раз в сутки или атазанавиром в дозе 300 мг с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в сутки, исключительными нежелательными реакциями любой степени тяжести, о которых сообщалось очень часто, по крайней мере, с возможной связью со схемами, содержащими атазанавир и один или несколько нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), были тошнота (20 %), диарея (10 %) и желтуха (13 %). У пациентов, получавших лечение атазанавиром в дозе 300 мг с ритонавиром в дозе 100 мг,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

частота развития желтухи составила 19 %. В большинстве случаев желтуху регистрировали в период от нескольких дней до нескольких месяцев после начала лечения (см. раздел 4.4.). В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы случаи хронической болезни почек у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих атазанавир с ритонавиром или без него. В крупномасштабном, проспективном, наблюдательном исследовании была показана взаимосвязь между увеличением частоты развития хронической болезни почек и совокупной экспозицией атазанавира/ритонавира у ВИЧ-инфицированных пациентов с изначально нормальной рСКФ. Такую взаимосвязь наблюдали независимо от экспозиции тенофовира дизопроксила. Требуется регулярный контроль функции почек у пациентов на протяжении всей терапии (см. раздел 4.4.).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно). В пределах каждой группы частота встречаемости нежелательных реакций указана в порядке уменьшения серьезности.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Таблица 2

Нарушения со стороны иммунной системы	нечасто: гиперчувствительность
Нарушения со стороны метаболизма и питания	нечасто: снижение массы тела, увеличение массы тела, анорексия, повышение аппетита
Психические нарушения	нечасто: депрессия, дезориентация, тревожность, бессонница, нарушение сна, необычные сновидения
Нарушения со стороны нервной системы	часто: головная боль; нечасто: периферическая нейропатия, обморок, амнезия, головокружение, сонливость, дисгевзия
Нарушения со стороны органа зрения	часто: пожелтение склер глаз
Нарушения со стороны сердца	часто: двунаправленная желудочковая тахикардия[a]; редко: удлинение интервала QT[a], отек, ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов	нечасто: артериальная гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто: одышка
Желудочно-кишечные нарушения	часто: рвота, диарея, боль в животе, тошнота, диспепсия;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	нечасто: панкреатит, гастрит, вздутие живота, афтозный стоматит, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	часто: желтуха; нечасто: гепатит, желчнокаменная болезнь[a], холестаз[a]; редко: гепатоспленомегалия, холецистит[a]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто: сыпь; нечасто: мультиформная эритема[a,b], токсические кожные высыпания[a,b], DRESS-синдром[a,b], ангионевротический отек[a], крапивница, алопеция, зуд; редко: синдром Стивенса-Джонсона[a,b], везикулезно-буллезная сыпь, экзема, расширение сосудов
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	нечасто: мышечная атрофия, артралгия, миалгия; редко: миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто: мочекаменная болезнь[a], гематурия, протеинурия, поллакиурия, интерстициальный нефрит, хроническая болезнь почек[a]; редко: боль в области почек
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	нечасто: гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто: утомляемость; нечасто: боль в груди, недомогание, лихорадка, астения; редко: нарушение походки

[a] Данные нежелательные реакции выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения, однако их частоту оценивали на основе статистических расчетов, исходя из общего числа пациентов, принимавших атазанавир, в рандомизированных контролируемых и других доступных клинических исследованиях (n = 2321).

[b] Для получения подробной информации обратитесь к описанию отдельных нежелательных реакций.

Описание отдельных нежелательных реакций

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале КАРТ возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также были описаны; однако время их появления варьировало в более широких пределах, и они могли возникать через много месяцев после начала терапии (см. раздел 4.4.).

Остеонекроз

Сообщалось о случаях остеонекроза, в особенности у пациентов с подтвержденными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции и при длительной КАРТ. Частота встречаемости подобных явлений неизвестна (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Метаболические показатели

Во время антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела и повышение концентраций липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4.).

Сыпь и связанные с ней синдромы

Сыпь обычно представляет собой макулопапулезную кожную сыпь легкой или умеренной степени тяжести, которая возникает в течение первых 3 недель после начала терапии атазанавиром.

Синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, токсические кожные высыпания и медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) также наблюдались при применении атазанавира (см. раздел 4.4.).

Отклонения лабораторных показателей от нормы

Наиболее частым отклонением лабораторных показателей от нормы у пациентов, получавших схемы, содержащие атазанавир и один или несколько НИОТ, было повышение концентрации общего билирубина в плазме крови, о котором сообщалось преимущественно как о повышении концентрации непрямого [неконъюгированного] билирубина (у 87 % 1-й, 2-й, 3-й или 4-й степени). Повышение концентрации общего билирубина 3-й или 4-й степени зарегистрировали у 37 % пациентов (у 6 % 4-й степени). У пациентов, ранее получавших лечение атазанавиром в дозе 300 мг один раз в сутки и 100 мг ритонавира один раз в сутки с медианой продолжительности терапии 95 недель, у 53 % пациентов регистрировали повышение концентрации общего билирубина 3-й - 4-й степени. У пациентов, не получавших ранее лечение атазанавиром в дозе 300 мг один раз в сутки и 100 мг ритонавира один раз в сутки с медианой продолжительности терапии 96 недель, у 48 % пациентов регистрировали повышение концентрации общего билирубина 3-й - 4-й степени (см. раздел 4.4.).

Другие выраженные отклонения клинических лабораторных показателей от нормы (3-я или 4-я степень), зарегистрированные у ≥ 2 % пациентов, получавших схемы, содержащие атазанавир и один или несколько НИОТ, включали: повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) (7 %), повышение активности АЛТ (5 %), снижение числа нейтрофилов (5 %), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) (3 %) и повышение активности липазы в плазме крови (3 %).

2 % пациентов, получавших лечение атазанавиром, испытали одновременное повышение активности АЛТ/АСТ 3-й - 4-й степени и концентрации общего билирубина 3-й - 4-й степени в плазме крови.

Другие особые группы пациентов

Пациенты с ко-инфекцией гепатита В и/или гепатита С

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Среди 1511 пациентов, получавших лечение атазанавиром в дозе 400 мг один раз в сутки, у 177 пациентов имелась ко-инфекция хронического гепатита B или C, а из числа 655 пациентов, получавших атазанавир в дозе 300 мг один раз в сутки с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в сутки, 97 пациентов были с хроническим гепатитом B или C. Пациенты с ко-инфекцией чаще исходно имели повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз, чем пациенты без хронического вирусного гепатита. Различия в частоте повышения сывороточной концентрации билирубина не отмечались среди данных пациентов и пациентов без вирусного гепатита. Частота развития связанного с лечением гепатита и повышения активности трансаминаз у пациентов с ко-инфекцией была сопоставима в группах лечения атазанавиром и препаратов сравнения (см. раздел 4.4.).

Дети

В клиническом исследовании AI424-020 у детей и подростков в возрасте от 3 месяцев до 18 лет средняя продолжительность лечения атазанавиром в форме порошка для приема внутрь либо капсул составила 115 недель. Профиль безопасности в данном исследовании был сходным с таковым у взрослых пациентов. У детей и подростков была выявлена бессимптомная атриовентрикулярная (AV) блокада первой степени (23 %) и второй степени (1 %). Наиболее частым отклонением лабораторных показателей от нормы у детей, получавших лечение атазанавиром, являлось повышение концентрации общего билирубина (в ≥ 2,6 раз выше ВГН, 3–4 степень), имевшее место у 45 % пациентов.

В клинических исследованиях AI424-397 и AI424-451 средняя продолжительность применения атазанавира у детей в возрасте от 3 месяцев до 11 лет составила 80 недель. Летальные случаи не были зарегистрированы. Профиль безопасности в данных исследованиях был сходным с таковым в ранее проведенных исследованиях с участием детей и взрослых пациентов. Наиболее частыми отклонениями лабораторных показателей от нормы у детей, получавших лечение атазанавиром в форме порошка для приема внутрь, являлось повышение концентрации общего билирубина (≥ 2,6 раз выше ВГН, 3 и 4 степень; 16 %) и повышение активности амилазы (3–4 степень; 33 %), как правило, непанкреатической этиологии. В данных исследованиях повышение активности АЛТ чаще отмечалось у детей, чем у взрослых.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В ходе клинических исследований прием здоровыми добровольцами атазанавира до 1200 мг однократно не сопровождался какими-либо нежелательными явлениями.

Единственный случай передозировки препарата ВИЧ-инфицированным пациентом, принявшим 29,2 г атазанавира (доза, в 73 раза превышающая рекомендованную дозу 400 мг) сопровождался бессимптомной блокадой обеих ножек пучка Гиса и удлинением интервала PQ. Данные признаки на ЭКГ исчезли спонтанно. Ожидаемыми симптомами передозировки препарата являются желтуха без изменений результатов «печеночных» тестов (за счет повышения концентрации непрямого билирубина в плазме крови) и нарушение сердечного ритма (удлинение интервала PQ).

Лечение

Специфического антидота нет.

При передозировке препарата Атазанавир - КРКА следует осуществлять контроль основных физиологических показателей, вести наблюдение за общим состоянием пациента, контролировать ЭКГ, назначить промывание желудка, вызвать рвоту для удаления остатков препарата, рекомендуется прием активированного угля.

Диализ неэффективен для выведения препарата из организма, так как атазанавир характеризуется интенсивным метаболизмом в печени и высокой степенью связывания с белками плазмы крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные препараты системного действия; противовирусные препараты прямого действия; ингибиторы протеаз

Код АТХ: J05AE08

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Препарат Атазанавир - КРКА является азапептидным ингибитором протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)-1. Это вещество селективно ингибирует вирус-специфический процессинг вирусных Gag-Pol протеинов в ВИЧ-инфицированных клетках, предотвращая образование зрелых вирионов и заражение других клеток. В процессе лечения у некоторых пациентов может развиться резистентность (устойчивость) к действию препарата (специфическая резистентность) или к действию как атазанавира, так и других ингибиторов протеазы ВИЧ (перекрестная резистентность).

Резистентность и перекрестная резистентность к ингибиторам протеазы ВИЧ наблюдалась в различной степени ее проявления. Резистентность к атазанавиру не всегда является препятствием для последовательного применения других ингибиторов протеазы ВИЧ.

Резистентность в условиях in vitro (в культуре клеток)

Чувствительность к атазанавиру изучали на культуре клеток, выделенных у пациентов, прежде не получавших атазанавир.

Выявлена четкая тенденция к снижению чувствительности к атазанавиру штаммов, обнаруживших высокий уровень множественной резистентности к другим ингибиторам протеазы ВИЧ. Напротив, чувствительность к атазанавиру сохранялась у штаммов, резистентных только к 1–2 ингибиторам протеазы ВИЧ.

Резистентность в условиях in vivo

Исследования показали четкую зависимость развития резистентности от того, получал ли пациент ранее антиретровирусную терапию и, если да, применялся ли атазанавир в качестве единственного ингибитора протеазы ВИЧ или в комбинации с ритонавиром.

Пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

Атазанавир 400 мг (без ритонавира)

Не выявлено перекрестной резистентности между атазанавиром и ампренавиром.

Фенотипический анализ штаммов показал развитие устойчивости, специфической только для атазанавира и сочетавшейся с повышением чувствительности к другим ингибиторам протеазы ВИЧ.

Комбинация атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг

Исследование эффективности комбинации атазанавир + ритонавир (в сравнении с комбинацией лопинавир + ритонавир) у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, показало, что через 96 недель после начала терапии только в одном случае неудачи терапии развилась фенотипическая устойчивость к атазанавиру.

Пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию

Атазанавир или комбинация атазанавир + ритонавир

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

В большинстве случаев неудачи терапии на 48-й неделе у пациентов развивалась множественная резистентность к различным ингибиторам протеазы ВИЧ, а не специфическая устойчивость к атазанавиру.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства атазанавира оценивались на здоровых добровольцах и ВИЧ-инфицированных пациентах.

Абсорбция

При длительном приеме атазанавира в дозе 400 мг один раз в день одновременно с приемом легкоусвояемой пищи максимальная равновесная концентрация атазанавира в плазме крови устанавливается примерно через 2,7 часа после приема внутрь. Устойчивая равновесная концентрация атазанавира достигается между 4-м и 8-м днями приема.

Применение атазанавира вместе с пищей улучшает его биодоступность и уменьшает фармакокинетическую вариабельность. Применение комбинации атазанавир + ритонавир с пищей улучшает биодоступность атазанавира.

Распределение

Атазанавир на 86 % связывается с белками плазмы крови, при этом степень связывания не зависит от концентрации. Атазанавир связывается с альфа1-кислым гликопротеином и альбумином в равной степени. Атазанавир определяется в спинномозговой и семенной жидкостях.

Биотрансформация

Атазанавир метаболизируется в основном посредством изофермента CYP3A4 с образованием окисленных метаболитов. Метаболиты выделяются в желчь в свободном виде или в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Незначительная часть атазанавира метаболизируется путем N-дезалкилирования и гидролиза.

Элиминация

После однократного введения ^{14}C-атазанавира (400 мг) в кале и моче определялось соответственно 79 % и 13 % общей радиоактивности. Доля неизмененного атазанавира в кале и моче составляла соответственно около 20 % и 7 % введенной дозы. Средний период полувыведения (T½) атазанавира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных взрослых составлял около 7 часов при приеме внутрь в дозе 400 мг в день одновременно с легкой пищей.

Почечная недостаточность

У здоровых добровольцев выведенный почками неизмененный атазанавир составлял около 7 % принятой дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Отсутствуют фармакокинетические данные для пациентов с почечной недостаточностью, принимавших атазанавир с ритонавиром.

Применение атазанавира без ритонавира изучалось у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, в том числе находящихся на гемодиализе, принимавших препарат в дозе 400 мг один раз в день. Результаты показали снижение фармакокинетических параметров на 30–50 % у пациентов, находящихся на гемодиализе, в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. Механизм этого снижения неизвестен.

Для пациентов на гемодиализе, ранее не получавших антиретровирусную терапию, атазанавир 300 мг назначается только в комбинации с ритонавиром 100 мг.

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени, находящимся на гемодиализе и ранее получавшим антиретровирусную терапию, атазанавир применять не рекомендуется.

Печеночная недостаточность

Атазанавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. Влияние нарушений функции печени на фармакокинетические параметры после приема атазанавира в дозе 300 мг не изучалось. Концентрация атазанавира при одновременном приеме и без ритонавира может увеличиться у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени (класс B и C по классификации Чайлд-Пью). Применение атазанавира у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью) противопоказано при любых режимах дозирования.

В комбинации с ритонавиром применение противопоказано у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести (класс B и C по классификации Чайлд-Пью).

С осторожностью атазанавир следует применять у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести (класс A и B по классификации Чайлд-Пью), комбинацию атазанавир + ритонавир – у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (класс A по классификации Чайлд-Пью).

Возраст/пол

Не отмечено клинически значимых отличий фармакокинетических параметров в зависимости от возраста или пола пациентов.

Беременность

Значения максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в плазме крови для атазанавира были выше на 26–40 % у женщин в послеродовом периоде (4–12 недель), чем у ВИЧ-инфицированных не беременных пациенток. Минимальная концентрация атазанавира в плазме крови в послеродовом периоде была

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

приблизительно в 2 раза выше той, которая наблюдалась у ВИЧ-инфицированных женщин до беременности.

Дети

Величина абсорбции атазанавира у детей выше, чем у взрослых пациентов. У маленьких детей существует незначительная тенденция к увеличению клиренса препарата при нормализации массы тела. Вариабельность фармакокинетических параметров у детей также выше, чем у взрослых.

Раса

Исследования не показали какого-либо влияния расы пациентов на фармакокинетические параметры атазанавира.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Атазанавир - КРКА, 150 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Кросповидон (тип А)

Магния стеарат

Состав твердой желатиновой капсулы № 1

Корпус капсулы

Титана диоксид (Е171)

Желатин

Крышечка капсулы

Титана диоксид (Е171)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Краситель железа оксид красный (Е172)

Желатин

Состав черных чернил:

Шеллак (Е904)

Этанол безводный (Е1510)[1]

Изопропанол[1]

Бутанол[1]

Краситель железа оксид черный (Е172)

Пропиленгликоль (Е1520)[1]

Аммиак водный концентрированный (Е527)[1]

Калия гидроксид (Е525)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Вода очищенная[1]

[1] Этанол безводный, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный концентрированный, вода очищенная отсутствуют в готовых желатиновых капсулах, так как испаряются после стадии печати и сушки.

Атазанавир - КРКА, 200 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Кросповидон (тип А)

Магния стеарат

Состав твердой желатиновой капсулы № 0

Корпус капсулы

Титана диоксид (Е171)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Краситель железа оксид красный (Е172)

Желатин

Крышечка капсулы

Титана диоксид (Е171)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Краситель железа оксид красный (Е172)

Желатин

Состав черных чернил:

Шеллак (Е904)

Этанол безводный (Е1510)[1]

Изопропанол[1]

Бутанол[1]

Краситель железа оксид черный (Е172)

Пропиленгликоль (Е1520)[1]

Аммиак водный концентрированный (Е527)[1]

Калия гидроксид (Е525)

Вода очищенная[1]

[1] Этанол безводный, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный концентрированный, вода очищенная отсутствуют в готовых желатиновых капсулах, так как испаряются после стадии печати и сушки.

Атазанавир - КРКА, 300 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Кросповидон (тип А)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Магния стеарат

Состав твердой желатиновой капсулы № 00

Корпус капсулы

Титана диоксид (Е171)

Желатин

Крышечка капсулы

Титана диоксид (Е171)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Краситель железа оксид красный (Е172)

Краситель железа оксид черный (Е172)

Желатин

Состав белых чернил:

Шеллак (Е904)

Этанол безводный (Е1510)[1]

Изопропанол[1]

Бутанол[1]

Титана диоксид (Е171)

Пропиленгликоль (Е1520)[1]

Аммиак водный концентрированный (Е527)[1]

Калия гидроксид (Е525)

Вода очищенная[1]

[1] Этанол безводный, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный концентрированный, вода очищенная отсутствуют в готовых желатиновых капсулах, так как испаряются после стадии печати и сушки.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Срок годности препарата после вскрытия флакона – 2 месяца.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (флакон в пачке из картона).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 60 капсул (для 150 мг и 200 мг) или по 30 капсул (для 300 мг) во флаконе из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся полипропиленовой крышкой с контролем первого

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.02.2023 № 2602
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

вскрытия и защитой от вскрытия детьми.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС», 143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: +7 (495) 981-10-95, факс: +7 (495) 981-10-91

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Атазанавир - КРКА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.