

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
 

## ИНСТРУКЦИЯ

### ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АТАЗАНАВИР КАНОН

**Регистрационный номер:** ЛП-004694

**Торговое наименование:** Атазанавир Канон

**Международное непатентованное наименование:** атазанавир

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав:**

**Дозировка** 150 мг

**1 капсула содержит:**

*действующее вещество:* атазанавира сульфат 170,86 мг, в пересчете на атазанавир 150,00 мг

*вспомогательные вещества:* кроскармеллоза натрия 9,60 мг, лактозы моногидрат 51,14 мг, магния стеарат 1,20 мг, повидон К-30 7,20 мг;

*капсула твердая желатиновая №1:*

*корпус:* желатин 44,5610 мг, титана диоксид 0,9120 мг, краситель патентованный синий V 0,1270 мг;

*крышечка:* желатин 29,7073 мг, титана диоксид 0,6080 мг, краситель патентованный синий V 0,0847 мг

**Дозировка 200 мг**

**1 капсула содержит:**

*действующее вещество:* атазанавира сульфат 227,81 мг, в пересчете на атазанавир 200,00 мг

*вспомогательные вещества:* кроскармеллоза натрия 12,80 мг, лактозы моногидрат 68,19 мг, магния стеарат 1,60 мг, повидон К-30 9,60 мг;

*капсула твердая желатиновая №0:* корпус: желатин 55,7965 мг, титана диоксид 1,7280 мг,краситель индигокармин 0,0347 мг, краситель железа оксид желтый 0,0408;

*крышечка:* желатин 37,1977 мг, титана диоксид 1,1520 мг, краситель индигокармин 0,0231 мг, краситель железа оксид желтый 0,0272.

**Дозировка 300 мг**

**1 капсула содержит:**

*действующее вещество:* атазанавира сульфат 341,72 мг, в пересчете на атазанавир 300,00 мг

*вспомогательные вещества:* кроскармеллоза натрия 19,20 мг, лактозы моногидрат 102,28 мг, магния стеарат 2,40 мг, повидон К-30 14,40 мг;

*капсула твердая желатиновая №00:*

*корпус:* желатин 69,9976 мг, титана диоксид 0,7080 мг, краситель индигокармин 0,0944 мг;

*крышечка:* желатин 46,6651 мг, титана диоксид 0,4720 мг, краситель индигокармин 0,0629 мг.

**Описание**

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус и крышечка синего цвета (дозировка 150 мг); твердые желатиновые капсулы № 0, корпус и крышечка голубого цвета (дозировка 200 мг); твердые желатиновые капсулы № 00, корпус и крышечка синего цвета (дозировка 300 мг). Содержимое капсул - смесь гранул и порошка от почти белого до светло-желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противовирусное [ВИЧ] средство.

**Код АТХ:** J05AE08

**Фармакологическое действие**

**Фармакодинамика**

Атазанавир является азапептидным ингибитором протеазы ВИЧ-1. Это вещество селективно ингибирует вирус-специфический процессинг вирусных Gag-Pol протенов 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**

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 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 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 антиретровирусной терапии:*

**Атазанавир в дозе 400 мг (без ритонавира)**

Не выявлено перекрестной резистентности между атазанавиром и ампренавиром. Фенотипический анализ изолированных штаммов показал развитие устойчивости, специфической только для атазанавира и сочетавшейся с повышением чувствительности к другим ингибиторам протеаз ВИЧ.

**Атазанавир в дозе 300 мг/ритонавир 100 мг**

Исследование эффективности комбинации атазанавир/ритонавир (в сравнении с комбинацией атазанавир/лопинавир/ритонавир) у пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии, 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 Атазанавир/ритонавир**

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

**Фармакокинетика**

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 легкой пищи максимальная равновесная концентрация атазанавира в плазме устанавливается примерно через 2,7 часа после приема. Устойчивая равновесная концентрация атазанавира достигается между 4-ым и 8-ым днями приема.

**Влияние пищи:** 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 сыворотки крови, при этом степень связывания с белками не зависит от концентрации. В аналогичной степени атазанавир связывается с альфа-1 кислым гликопротеином и альбумином. Атазанавир определяется в спинномозговой и семенной жидкостях.

**Метаболиты:** 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-деалкилирования и гидролиза.

**Выделение:** После однократного введения <sup>14</sup>C-атазанавира (400 мг) в кале и моче определялось, соответственно, 79 % и 13 % общей радиоактивности. Доля неизменного атазанавира в кале и моче составляла, соответственно, около 20 % и 7 % введенной дозы. Средний период полувыведения атазанавира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных взрослых составлял около 7 часов при приеме в дозе 400 мг в день с легкой пищей.

**Пациенты с печеночной недостаточностью**

Атазанавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. Влияние нарушенной функции печени на фармакокинетические параметры после приема атазанавира в дозе 300 мг не изучалось. Концентрация атазанавира при совместном приеме и без ритонавира может увеличиться у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени. Применение атазанавира у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С 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 В и С по классификации Чайлд-Пью).

С осторожностью атазанавир следует применять у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью), для комбинации атазанавир/ритонавир – у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью).
**Пациенты с почечной недостаточностью**

У здоровых добровольцев выведенный с мочой неизменный атазанавир составлял около 7 % принятой дозы.

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

Применение атазанавира без ритонавира изучалось у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, 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 антиретровирусной терапии, атазанавир 300 мг назначается только в комбинации с ритонавиром 100 мг.

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

**Возраст/пол**

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

**Беременные женщины**

Значения максимально равновесной концентрации (C<sub>max</sub>) и площади под кривой (AUCs) 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 послеродовом периоде была приблизительно в 2 раза выше той, которая наблюдалась до этого у ВИЧ-инфицированных не беременных женщин.

**Дети**

Величина абсорбции атазанавира у детей выше, чем у взрослых пациентов. У маленьких детей существует незначительная тенденция к более высокому клиренсу препарата при нормировании по весу тела. Вариабельность фармакокинетических параметров у детей также выше, чем у взрослых.

**Раса**

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

**Показания к применению**

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

**Противопоказания**

-Повышенная чувствительность к атазанавиру или любому другому компоненту препарата;

-Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) при любых режимах дозирования;

-Комбинация препаратов атазанавир/ритонавир у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести (класс В и С по классификации Чайлд-Пью);

-Дефицит лактазы, переносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

-У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе и ранее получавших антиретровирусную терапию;

-Атазанавир в комбинации с астемизолом, терфенадином, цизапридом, пимозидом, бепридиллом, хинидином (в том числе для атазанавира совместно с ритонавиром), триазололом, мидазололом (для приема внутрь), алкалоидами эрготамина (особенно эрготамин, дигидроэрготамином, эргометрином, метилэрготамином), препаратом Зверобоя продырявленного, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин, ловастатин), кветиапином (в том числе в комбинации с ритонавиром), рифампицином, алфузозином, сидленафилом (при его назначении для лечения легочной артериальной гипертензии);

-Дети с массой тела менее 35 кг (для дозировки 150 и 300 мг);

-Детский возраст до 6 лет (для дозировки 150 и 200 мг).

**С осторожностью**

Сахарный диабет, гипертония, дислипидемия, гипербилирубинемия, 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 интервала P-R и P-Q, совместное применение препарата с препаратами, удлиняющими P-R и P-Q интервал (например, атенолол,

дилтиазем, верапамил), синдром врожденного удлинения интервала Q-T, пониженная кислотность желудочного сока (повышение значения pH желудочного сока), совместное применение с индинавиром, ринтоноксолом, невирапином, эфавирензом, глукортикостероидами, вориконазолом, салметеролом, кларитромицином, бензепривром, тенофовира дизопроксила фумаратом, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, ламотриджином, циклоспорином, такролимусом, сиrolimusом, амидонаром, лидокаином (для парентерального применения), флутиказоном, симдефилом, тадалафилом, варденафилом, авторастатином, правастатином, флувастатином, бупренорфином, субстратами других изоферментов цитохрома P450 (CYP).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

**Беременность**

Атазанавир должен применяться при беременности, только если потенциальная польза применения у 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.

**Период грудного вскармливания**

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 не рекомендуется.

**Фертильность**

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

**Способ применения и дозы**

Внутри в составе комбинированной терапии. Решение о начале терапии принимает врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции. Эффективность и безопасность применения атазанавира в комбинации с ритонавиром в суточной дозе более 100 мг не изучена; использование доз ритонавира, превышающих 100 мг в сутки, может изменить профиль безопасности атазанавира, поэтому он не рекомендуется.

**Взрослые**

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

- Атазанавир Канон в дозе 400 мг один раз в день во время еды;

- Атазанавир Канон в дозе 300 мг и ритонавир 100 мг один раз в день во время еды.

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

- Атазанавир Канон в дозе 300 мг и ритонавир 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.

**Дети**

Дозы атазанавира для детей от 6 лет и старше рассчитываются по массе тела (см. таблицу ниже); дозы для детей не должны превышать доз, применяемых для лечения взрослых пациентов. Капсулы атазанавира назначаются детям в комбинации с ритонавиром (в форме капсул или таблеток). Оба препарата следует принимать одновременно, один раз в день во время еды.

**Расчет доз атазанавира для детей по массе тела**

Масса тела (кг)	Доза препарата Атазанавир Канон (мг)	Доза ритонавира (мг)
≥15 < 35	200	100
≥35	300	100

**Пациенты с почечной недостаточностью**

Коррекция дозы не требуется для пациентов, не находящихся на гемодиализе. Для пациентов на гемодиализе, ранее не получавших антиретровирусной терапии, атазанавир в дозе 300 мг назначается только в комбинации с ритонавиром 100 мг. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе и ранее получавшим антиретровирусную терапию, атазанавир применять противопоказано.

**Пациенты с печеночной недостаточностью**

Следует соблюдать осторожность при назначении атазанавира без ритонавира пациентам с нарушениями функций печени легкой или средней степени тяжести (класс 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.

Атазанавир 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 функций печени средней и тяжелой степени тяжести (класс В и С по классификации Чайлд-Пью).

**Пожилые пациенты**

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

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

**Комбинированная терапия**

**Диданозин:** диданозин следует принимать натощак, а атазанавир во время приема пищи, поэтому при комбинированной терапии рекомендуется принимать диданозин через 2 часа после приема атазанавира с пищей.

**Тенофовира дизопроксила фумарат:** рекомендуется применение комбинации атазанавира в дозе 300 мг и ритонавир 100 мг совместно с тенофовиром 300 мг (все препараты следует принимать один раз в день во время приема пищи). Применение атазанавира (без ритонавира) совместно с тенофовиром не рекомендуется.

**Беременность**

Во время 2 и 3 триместра беременности комбинации атазанавира в дозе 300 мг и ритонавира в дозе 100 мг 1 раз в сутки может быть недостаточно, особенно когда активность атазанавира или всего режима может быть скомпенсирована лекарственной устойчивостью. Терапевтический лекарственный мониторинг может осуществляться при проведении терапии. Риск снижения концентрации атазанавира может ожидатья в случае, если атазанавир назначается совместно с тенофовира дизопроксила фумаратом или антагонистами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. Рекомендуемая доза атазанавира составляет 400 мг совместно со 100 мг ритонавира один раз в день. Терапевтический лекарственный мониторинг может осуществляться при применении атазанавира совместно с тенофовира дизопроксила фумаратом или блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов для обеспечения адекватного режима дозирования. Не существует достаточно данных для того, чтобы можно было рекомендовать одновременное применение атазанавира с ритонавиром, тенофовира дизопроксила фумарата и антагонистов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов у беременных женщин, ранее получавших антиретровирусную терапию. Вслед за возможным снижением концентрации атазанавира во 2 и 3 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 небеременные, включая тех, кто совместно получает препараты, снижающие концентрацию атазанавира в 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 плода.

**Побочное действие**

**Взрослые**

Наиболее частыми побочными реакциями любой степени тяжести, отмечавшимися при применении атазанавира и одного или нескольких нуклеозидных, нуклеотидных и нунуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (более 10 %, «очень часто») были: тошнота (30 %), желтуха (13 %) и диарея (10 %). Среди пациентов, получавших атазанавир 300 мг и ритонавир 100 мг, наиболее частой побочной реакцией являлась желтуха (19 %).

В большинстве случаев желтуха отмечалась спустя несколько дней или месяцев после начала лечения и у менее, чем 1 % пациентов приводила к отмене препарата. Липодистрофия средней или тяжелой степени, отмечавшаяся при приеме атазанавира и одного или более нуклеозидных, нуклеотидных и нунуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, и, возможно, связанная с лечением, отмечалась у 5 % пациентов.

Ниже приведены побочные реакции умеренной или выраженной степени в соответствии с общепринятой классификацией: «очень часто» (≥1/10), «часто» (≥1/100, <1/10), «нечасто» (≥1/1000, <1/100), «редко» (≥1/10000, <1/1000), «очень редко» (<1/10000).

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Нечасто - аллергические реакции.

*Нарушения со стороны центральной нервной системы*

Часто - головная боль;

Нечасто - обморок, периферическая нейропатия, головкружение, потеря памяти, сонливость, беспокойство, депрессия, нарушения сна, изменение характера сновидений, бессонница, нарушения ориентации.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто - боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота;

Нечасто - сухость во рту, извращение вкуса, метеоризм, гастрит, панкреатит, афтозный стоматит.

*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Часто - сыпь;

Нечасто - облысение, зуд, крапивница, мультиформная эритема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), токсическая кожная сыпь, ангионевротический отек (пострегистрационные данные);

Редко - васкулитная, васкулезуло-буллезная сыпь, экзема, синдром Стивенса-Джонсона (пострегистрационные данные).

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительных тканей*

Нечасто - артралгия; мышечная атрофия, миалгия;

Редко - миопатия.

*Со стороны мочевыделительной системы*

Нечасто - гематурия, учащенное мочеиспускание, протеинурия, нефролитиаз (пострегистрационные данные), интерстициальный нефрит;

Редко - боль в области почек.

*Со стороны органа зрения*

Часто - желтушность склер.

*Со стороны обмена веществ*

Нечасто - анорексия, повышенный аппетит, снижение массы тела, увеличение массы тела, пострегистрационные данные (частота не установлена) - гипертонемия, сахарный диабет, гиперлипидатемия.

*Со стороны репродуктивной системы*

Нечасто - гинекомастия.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы*

Нечасто - повышение артериального давления; тахикардия типа «torsades des pointes» (пострегистрационные данные);

Редко - отеки, учащенное сердцебиение, удлинение интервала Q-Tc (пострегистрационные данные).

Пострегистрационные данные (частота не установлена) - атриоventрикулярная (AV) блокада I и III степени.

***Блокаторы «медленных» кальцевых каналов:***

***Дилтиазем:*** совместное применение с атазанавиром приводит к усилению действия дилтиазема и его метаболита - дезацетилдилтиазема. Рекомендуется снижение дозы дилтиазема на 50 % и контроль ЭКГ.

***Другие блокаторы «медленных» кальцевых каналов, такие как фелодипин, нифедипин, никардипин и верапамил:*** следует соблюдать осторожность при совместном применении, необходимо титрование дозы блокаторов «медленных» кальцевых каналов, контроль ЭКГ.

***Антиагонисты рецепторов эритрокина (*бозентан*):*** бозентан метаболизируется посредством изофермента CYP3A4, являясь его индуктором. Концентрация атазанавира в плазме может снижаться при одновременном применении атазанавира с бозентаном, но без ритонавира. В связи с этим комбинация атазанавир/бозентан может применяться только с ритонавиром. Ниже приводятся режимы дозирования:

1. Назначение бозентана пациентам, принимающим атазанавир/ритонавир в течение не менее 10 суток: бозентан в дозе 62,5 мг 1 раз в сутки или через день (в зависимости от индивидуальной переносимости).

2. Назначение комбинации атазанавир/ритонавир пациентам, принимающим бозентан: прекратить прием бозентана не менее чем за 36 часов до приема комбинации атазанавир/ритонавир. Не ранее, чем по прошествии 10 суток после начала приема комбинации атазанавир/ритонавир, возобновить прием бозентана в дозе 62,5 мг 1 раз в сутки или через день (в зависимости от индивидуальной переносимости).

***Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы:***

***Аторвастатин:*** при совместном применении с атазанавиром действие аторвастатина может усиливаться. Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может возрастать. Необходимо соблюдать осторожность и осуществлять мониторинг побочных эффектов. Следует применять наименьшие эффективные дозы аторвастатина в комбинациях с атазанавиром или атазанавир/ритонавир.

***Розувастатин:*** доза розувастатина при совместном применении с атазанавиром не должна превышать 10 мг/день. При одновременном применении розувастатина и атазанавира повышается риск развития миопатии, включая рабдомиолиз.

***Правастатин, флувастатин:*** потенциал взаимодействий в комбинациях с атазанавиром или атазанавир/ритонавир неизвестен.

***Ингибиторы протонной помпы:*** во время лечения атазанавиром ингибиторы протонной помпы назначают только в том случае, если их применение крайне показано.

При совместном применении атазанавира в дозе 400 мг или комбинации атазанавир 300 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 рекомендуется применять омепразол в дозе более 20 мг в день (или другой препарат из группы ингибиторов протонной помпы в эквивалентной дозе).

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

***Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов:*** концентрация атазанавира в плазме крови значительно снижалась при совместном применении атазанавир в дозе 400 мг один раз в день с фамотидином 40 мг дважды в день, что может приводить к снижению терапевтической активности препарата и к развитию резистентности.

***При лечении пациентов, ранее не получавших терапию,*** атазанавир в дозе 400 мг может применяться один раз в день с пищей за 2 часа до и не менее, чем через 10 часов после применения блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. Однако однократная доза блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецпторов не должна превышать дозу, соответствующую дозе фамотидина 20 мг, а общая ежедневная их доза не должна превышать дозу, соответствующую 40 мг фамотидина.

Альтернативно, атазанавир в дозе 300 мг с ритонавиром 100 мг может применяться один раз в день во время еды, за 2 часа до и не менее чем через 10 часов после применения блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецпторов в однократной дозе, сравнимой с 40 мг фамотидина.

***При лечении пациентов, ранее получавших терапию,*** ежедневная доза блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов не должна превышать дозу, соответствующую 40 мг фамотидина. У таких пациентов атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг следует применять один раз в день с пищей за 2 часа до и не менее чем через 12 часов после применения блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецпторов (один раз в день) в дозе, соответствующей 40 мг фамотидина. Альтернативно, атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг может применяться один раз в день во время еды одновременно с блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецпторов, за 2 часа до и не менее чем через 10 часов после применения блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецпторов в дозе, не превышающей дозу, которая соответствует 20 мг фамотидина. Эта доза может быть принята один или два раза в день. При назначении таким пациентам комбинации атазанавир/ритонавир и тенофовира дигидроксила фумарат с блокатором H<sub>2</sub>-гистаминовых рецпторов следует применять следующий режим дозирования: атазанавир в дозе 400 мг и ритонавир 100 мг один раз в день.

Не существует достаточно данных для того, чтобы можно было рекомендовать одновременное применение атазанавира, тенофовира дигидроксила фумарата и антагонистов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецпторов у беременных женщин, ранее получавших антиретровирусную терапию.

***Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус, сиролимус):*** при совместном применении циклоспорина, такролимуса, сиролимуса и атазанавира возможно повышение в крови концентрации иммунодепрессантов, поэтому рекомендуется мониторинг их концентраций.

***Антидепрессанты:***

***Трициклические антидепрессанты:*** при совместном применении атазанавира с трициклическими антидепрессантами возможно возникновение серьезных и/или угрожающих жизни побочных реакций, связанных с антидепрессантами. Рекомендуется контролировать концентрация этих препаратов при совместном применении с атазанавиром.

***Тразодол:*** при совместном применении тразодона с атазанавиром или с комбинацией атазанавир/ритонавир возможно увеличение концентрации тразодона в плазме крови. При совместном применении тразодона и ритонавира сообщалось о возникновении тошноты, головокружения, снижении артериального давления и кратковременной потере сознания. При совместном применении тразодона с ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как атазанавир, следует применять меньшие дозы тразодона.

***Безолазепин:***

Мидазолам метаболизируется изоферментом CYP3A4. Несмотря на то, что исследований не проводилось, при совместном применении атазанавир и мидазолам можно ожидать значительного увеличения концентрации последнего. При этом увеличение концентрации мидазолама при пероральном применении будет значительно выше, чем при парентеральном введении. Применение атазанавира совместно с мидазоламом для приема внутрь, противопоказано. Данные об одновременном использовании атазанавира с мидазоламом в виде инъекций отсутствуют; на основании данных об одновременном использовании других ингибиторов протеазы ВИЧ с мидазоламом можно предположить возможное увеличение концентрации мидазолама в плазме в 3–4 раза. При совместном применении атазанавира с инъекционным мидазоламом следует соблюдать осторожность, контролировать дыхательную функцию и длительность седативного эффекта. В некоторых случаях необходима коррекция режима дозирования.

***Противопаралитические препараты:***

***Карбамазепин:*** при одновременном назначении карбамазепина и атазанавир без ритонавира концентрация атазанавира в плазме крови может снижаться. В связи с этим одновременное назначение карбамазепина и атазанавира без ритонавира не рекомендуется. Поскольку ритонавир может увеличивать концентрацию карбамазепина в плазме крови, у пациентов, принимающих карбамазепин и начинающих лечение атазанавиром и ритонавиром, необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме этих препаратов, а также может потребоваться снижение дозы карбамазепина.

***Фенитоин, фенобарбитал:*** при одновременном назначении фенитоина или фенобарбитала и атазанавира без ритонавира концентрация атазанавира в плазме крови может снижаться. В связи с этим одновременное назначение фенитоина или фенобарбитала и атазанавира без ритонавира не рекомендуется. Поскольку ритонавир может снижать концентрацию фенитоина и фенобарбитала в плазме крови, необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме фенитоина или фенобарбитала совместно с атазанавиром и ритонавиром, а также может потребоваться коррекция дозы фенитоина или фенобарбитала.

***Ламотриджин:*** при совместном применении ламотриджина и атазанавира с ритонавиром концентрация ламотриджина в плазме крови может снижаться. В связи с этим может потребоваться коррекция дозы ламотриджина. При совместном применении ламотриджина и атазанавира без ритонавира снижение концентрации ламотриджина в плазме крови не отмечено, поэтому коррекции дозы ламотриджина не требуется.

***Макролидные антибиотики:***

***Кларитромицин:*** при совместном применении кларитромицина с атазанавиром концентрация кларитромицина увеличивается, что может вызывать удлинение QT-интервала; отсутствуют рекомендации по снижению дозы кларитромицина, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина с атазанавиром.

***Пероральные контрацептивы:***

***Этинилэстрадиол и норэтистерон или норгестимат:*** при совместном применении с атазанавиром концентрации этинилэстрадиола и норэтистерона возрастают. Совместное применение комбинации атазанавир/ритонавир с этинилэстрадиолом и норгестиматом снижает среднюю концентрацию этинилэстрадиола и повышает среднюю концентрацию 17-деацетилноргестимата, активного метаболита норгестимата.

В случае совместного применения оральных контрацептивов и комбинации атазанавир/ритонавир рекомендуется применять контрацептивы с содержанием этинилэстрадиола не менее 30 мкг. Если вместе с контрацептивами используется атазанавир без ритонавира, содержание этинилэстрадиола в оральных контрацептивах не должно превышать 30 мкг. При совместном применении атазанавира и оральных контрацептивов следует соблюдать осторожность, поскольку эффект увеличения концентрации прогестогенов неизвестен; риск развития акне, дислипидемии и резистентности к инсулину может увеличиваться. При увеличении концентрации норэтистерона возможно снижение концентрации ЛПВП или повышение резистентности к инсулину, особенно у женщин с сопутствующим сахарным диабетом. Рекомендуется применять наименьшие эффективные дозы каждого компонента орального контрацептива, целесообразно также использовать другие надежные методы контрацепции. Совместное применение атазанавира или комбинации атазанавир/ритонавир с другими формами гормональных контрацептивов (контрацептивные пластыри, контрацептивные влагалищные кольца, инъекционные контрацептивы) или с оральными контрацептивами, содержащими прогестогены, отличные от норэтистерона или норгестимата, а также с препаратами, содержащими менее 25 мкг этинилэстрадиола, не изучалось, поэтому данные методы контрапции не рекомендуется применять в сочетании с атазанавиром.

***Препараты для лечения подагры (колхицин):*** колхицин является субстратом изофермента CYP3A4, его эффект может усиливаться при его применении одновременно с атазанавиром.

Рекомендуемые дозы колхицина при применении одновременно с атазанавиром приведены ниже.

***Острый приступ подагры:*** 0,6 мг - 1-ый прием, затем 0,3 мг через час после первого приема. Повторное применение данной схемы возможно не ранее, чем через 3–е суток.

***Профилактика острых приступов подагры:***

-если обычный режим дозирования составлял 0,6 мг 2 раза в день, следует снизить дозу до 0,3 мг 2 раза в день;

-если обычный режим дозирования составлял 0,6 мг 1 раз в день, следует снизить дозу до 0,3 мг через день.

***Семейная средиземноморская лихорадка:*** максимальная суточная доза колхицина составляет 0,6 мг. Эту дозу можно разделить на 2 приема - по 0,3 мг 2 раза в день.

***Противомикобактериальные препараты:***

***Рифабутин:*** активность рифабутина при совместном применении с атазанавиром увеличивается. При одновременном приеме этих препаратов рекомендуется снижение дозы рифабутина до 150 мг через день или три раза в неделю. Необходим тщательный мониторинг побочных реакций у пациентов (включая нейтропению и увеит), принимающих рифабутин и атазанавир или комбинацию атазанавир/ритонавир в связи с возможным повышением концентрации рифабутина; может потребоваться дальнейшая коррекция дозы рифабутина до 150 мг в неделю у пациентов с непереносимостью дозировки 150 мг/3 раза в неделю. Однако следует иметь в виду, что дозировка 150 мг 2 раза в неделю может не обеспечить оптимальной концентрации рифабутина и привести к возможности резистентности и неэффективности лечения. Коррекция дозы атазанавира не требуется.

***Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5):***

***Применение при эректильной дисфункции***

***Сildenafil, tadalafil, vardenaфил:*** при совместном применении ингибиторов протеазы ВИЧ с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 возможно значительное увеличение концентрации ингибиторов фосфодиэстеразы-5 и усиление их побочных эффектов. Рекомендуется уменьшение доз: sildenafil - 25 мг не чаще чем каждые 48 часов при применении с ритонавиром или без него, tadalafil - 10 мг не чаще, чем каждые 72 часа при применении с ритонавиром и без него, vardenaфил - 2,5 мг не чаще, чем каждые 72 часа при применении с ритонавиром и 2,5 мг не чаще, чем каждые

24 часа при применении без ритонавира; необходим мониторинг побочных реакций.

***Таладафил:***

-для пациентов, принимающих атазанавир в течение не менее семи дней: таладафил назначают в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Дозу можно повысить до 40 мг 1 раз в сутки (в зависимости от индивидуальной переносимости);

-для пациентов, принимающих таладафил: прекратить прием таладафила не менее чем за 24 часа до начала приема атазанавира. Не ранее чем через семь суток после начала приема атазанавира, возобновить прием таладафила в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Дозу можно повысить до 40 мг 1 раз в сутки (в зависимости от индивидуальной переносимости).

***Противогрибковые препараты:***

***Кетоконазол, итраконазол:*** изучалось только совместное применение кетоконазола с атазанавир без ритонавира; концентрации атазанавира при использовании данной комбинации незначительно повышаются.

Кетоконазол и итраконазол могут увеличивать концентрации атазанавира и ритонавира в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при применении кетоконазола и итраконазола в суточных дозах выше 200 мг совместно с комбинацией атазанавир/ритонавир.

***Вориконазол:*** совместное применение вориконазола (200 мг 2 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. Совместное применение вориконазола (200 мг 2 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. Совместное применение вориконазола и комбинации атазанавир/ритонавир рекомендуется только в тех случаях, когда потенциальная польза применения вориконазола превышает риск. При необходимости назначения вориконазола совместно с препаратом по возможности необходимо проведение генотипирования пациентов на предмет наличия функционального аллеля изофермента CYP2C19. Если избежать применения такой комбинированной терапии невозможно, необходимо проводить тщательный мониторинг побочных эффектов вориконазола (у пациентов без функциональных аллелей изофермента CYP2C19), а также эффективности вориконазола и атазанавира (у пациентов минимум с одним функциональным аллелем изофермента CYP2C19), которые могут снижаться.

***Антикоагулянты:***

***Варфарин:*** из-за усиления активности варфарина одновременное применение с атазанавиром может вызывать тяжелое и/или угрожающее жизни кровотечение. Рекомендуется контролировать международное нормализованное отношение (МНО).

***Кортикостероиды***

***Ингаляционные/ назальные глюкокортикостероиды (взаимодействие с ритонавиром):***

При совместном применении ритонавира с флутиказона пропionatoм здоровыми добровольцами концентрация кортизола значительно снижалась за счет значительно го повышения концентрации флутиказона в плазме. Совместное применение комбинации атазанавир/ритонавир с флутиказона пропionatoм может привести к подобному эффекту.

При совместном применении ритонавира и ингаляционных (или интраназальных) препаратов флутиказона пропionato атамечалось развитие системных побочных эффектов глюкокортикостероидов (синдром Иценко-Кушинга, угнетение коры надпочечников).

Подобные эффекты возможны и при совместном применении с другими глюкокортикостероидами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, например, с будесонидом. В связи с этим применение комбинации атазанавир/ритонавир совместно с флутиказона пропionatoм или другими глюкокортикостероидами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, оправдано только в том случае, если потенциальная польза терапии превышает риск системных эффектов глюкокортикостероидов. При совместном применении атазанавира (без ритонавира) и флутиказона пропionato концентрация последнего в плазме крови может увеличиваться. Следует соблюдать осторожность и, по возможности, применять препараты, не содержащие флутиказона пропionato, особенно при длительном применении.

***Субстраты других изоферментов цитохрома P450 (CYP):***

Клинические существенных взаимодействий между атазанавиром и субстратами изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2A6, CYP1A2 или CYP2E1 не ожидается. Атазанавир - слабый ингибитор изофермента CYP2C8.

Следует соблюдать осторожность при совместном использовании атазанавир (без ритонавира) и препаратов, в большой степени зависящих от изофермента CYP2C8 и имеющих узкий терапевтический профиль (например, паклитаксел, репангинд). При использовании комбинации атазанавир/ритонавир совместно с субстратами изофермента CYP2C8 клинически значимых взаимодействий не ожидается.

***Наркотические анальгетики:***

***Бупренорфин:*** в связи с ингибированием изоферментов CYP3A4 и UGT1A1 при совместном применении атазанавира или комбинации атазанавир/ритонавир и бупренорфина концентрации бупренорфина и норбупренорфина повышались. При применении комбинации атазанавир/ритонавир с бупренорфином существенного изменения концентрации атазанавира в плазме не выявлено; применение той же комбинации, но без ритонавира, может приводить к значительному снижению концентрации атазанавира в плазме. При одновременном применении комбинации атазанавир/ритонавир и бупренорфина необходим тщательный мониторинг состояния пациента (оценка седативного действия и когнитивных функций). Может потребоваться снижение дозы бупренорфина.

***Принотекан***

Атазанавир ингибирует УДФ-глюкуронозилтрансферазу (УГТ) и может оказывать влияние на метаболизм принотекана, вызывая повышение его токсичности, поэтому при совместном применении атазанавира с иринотеканом необходимо контролировать состояние пациентов на предмет развития побочных реакций, вызванных приемом иринотекана.

***Индинавир***

Атазанавир и индинавир могут быть причиной развития гипербилирубинемии, поэтому его совместное применение с атазанавиром не рекомендовано.

***Ингаляционные beta2-адреномиметики (салметерол)***

Повышенный риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, собственных салметеролу, в том числе удлинение интервала Q-T, ощущение сердцебиения, синусовая тахикардия. Совместное применение салметерола и атазанавира не рекомендовано.

***Для приведенных ниже препаратов клинически значимые взаимодействия не ожидаются, в связи с чем не требуется коррекция дозы препаратов:***

***Ламивудин (150 мг дважды в день) + зидовудин (300 мг дважды в день):*** При совместном применении с атазанавиром в дозе 400 мг значимых изменений концентраций ламивудина и зидовудина не наблюдалось. Также не ожидается значимого изменения фармакокинетических параметров нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы под влиянием ритонавира. Учитывая эти данные, не ожидается значимого изменения концентраций ламивудина и зидовудина при совместном применении с комбинацией атазанавир/ритонавир.

***Абакавир***

При совместном применении с комбинацией атазанавир/ритонавир не ожидается значимого изменения концентрации абакавира.

***Ралтегравир***

При совместном применении с комбинацией атазанавир/ритонавир наблюдалось увеличение значений площади под кривой «концентрация-время» (AUC) для ралтегравира на 41 %, максимальной равновесной концентрации ралтегравира (C<sub>max</sub>) на 24 %, равновесной концентрации ралтегравира через 12 ч (C12ч) на 77 %. Коррекция дозы ралтегравира не требуется.

***Флуконазол***

При совместном применении с комбинацией атазанавир/ритонавир значимых изменений концентраций атазанавира и флуконазола не наблюдалось. Кроме того не требуется.

***Метадон***

У пациентов, постоянно принимающих метадон, не ожидается развития клинически значимых взаимодействий при совместном применении с атазанавиром.

***Дансон, триметоприм/сульфаметоксазол, азитромицин, эритромицин***

Не ожидается развития клинически значимых взаимодействий при совместном применении с атазанавиром.

***Общие указания***

Назначение атазанавира нецелесообразно пациентам с множественной резистентностью к ингибиторам протеазы ВИЧ (более 4-х мутаций). Выбор атазанавира 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).

Эффективность и безопасность применения атазанавира в комбинации с ритонавиром в суточной дозе более 100 мг не изучена; использование 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 совместном применении комбинации атазанавир/ритонавир и эfavirenза возможно увеличение дозы ритонавира до 200 мг 1 раз в сутки, обеспечив при этом клинический мониторинг пациента.

***Сахарный диабет/гиперлипемия***

На фоне лечения ингибиторами протеазы ВИЧ у некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов отмечены гиперлипемия, возникновение 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.

***Гемфилиа***

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 нггибиторами протеазы ВИЧ было продолжено или возобновлено после перерыва. Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими случаями не установлена.

Пациенты с гемофилией 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 («буйволийный горб»), похудание конечностей и лица, увеличение груди, «куининговое лицо». Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими случаями не установлена. Пациенты с факторами риска относительно развития липодистрофии (пожилой возраст, длительный прием противовирусных препаратов, нарушения обмена веществ) должны подлежать клиническому обследованию, включая внешнюю оценку перераспределения жировой клетчатки.

***Метаболические параметры/вес тела***

Вес тела, а также соотношение и содержание 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 липидами и глюкозой крови обеспечивается согласно рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекций. Нарушения обмена жиров должны контролироваться согласно клинической практике. При применении комбинированной антиретровирусной терапии, включая также совместное 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 carinii, Pneumocystis jirovecii или туберкулез), которые могут привести к развитию серьезных клинических последствий или ухудшению состояния больного. 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), возникавших при восстановлении иммунитета, однако время начала развития таких заболеваний варьировало у разных пациентов и могло наступать через много месяцев после начала терапии атазанавиром.

***Печеночная недостаточность***

Атазанавир метаболизируется, главным образом, в печени, поэтому у пациентов с печеночной недостаточностью препарат следует применять с осторожностью из-за возможного увеличения его концентрации. У пациентов с уже существующей дисфункцией печени, включая активный хронический гепатит, повышается частота развития нарушений функции печени при проведе-

нии комбинированной антиретровирусной терапии. В связи с этим необходимо регулярно наблюдать за состоянием таких пациентов. В случае ухудшения состояния может быть принято решение о приостановке или прекращении терапии атазанавиром. У пациентов с вирусным гепатитом В или С, или отечной дой до начала лечения повышенной активностью трансаминаз присутствует риск дальнейшего повышения активности трансаминаз. У таких пациентов лабораторный мониторинг функции печени должен осуществляться перед началом и во время проведения терапии атазанавиром.

***Почечная недостаточность***

Для пациентов, не находящихся на гемодиализе, не требуется коррекции дозы. Для пациентов на гемодиализе, ранее не получавших антиретровирусной терапии, атазанавир назначается только в комбинации с ритонавиром.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе и ранее получавшим антиретровирусную терапию, атазанавир применяет противопоказано.

***Гипербилирубинемия***

У пациентов, получавших атазанавир, отмечались случаи обратимого увеличения непрямого (свободного) билирубина, связанного с ингибированием УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УГТ). Следует учесть, что увеличение активности трансаминаз, отмечающееся при повышенном билируине у пациентов, получающих атазанавир, может быть вызвано другими заболеваниями, также сопровождающимися гипербилирубинемией. Альтернативная антиретровирусная терапия атазанавиром может быть рассмотрена, если желтуха или пожелтение склер являются неприемлемыми для пациента. Снижение дозы атазанавира не рекомендуется, поскольку это может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности. Нет долгосрочных данных о безопасности применения у пациентов, имеющих длительно сохраняющуюся концентрацию билирубина, более чем в 5 раз превышающую норму.

Индинавир также может быть причиной увеличения непрямого (свободного) билирубина, связанного с ингибированием УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УГТ). Поэтому его совместное применение с атазанавиром не рекомендовано.

***Удлинение P-Q-интервала***

Атазанавир может удлинять P-Q и P-R интервал у некоторых пациентов. Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями сердечной проводимости (например, атриовентрикулярная блокада II и III степени). Следует соблюдать осторожность при совместном применении атазанавира с препаратами, удлиняющими Q-T интервал (например, атенолол, дилтиазем, верапамил).

***Удлинение Q-T интервала***

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

***Сыпь***

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