

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атазанавир Viatris 150 mg твърди капсули
Атазанавир Viatris 200 mg твърди капсули
Атазанавир Viatris 300 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

150 mg капсули

Всяка капсула съдържа 150 mg атазанавир (atazanavir) (като сулфат)

200 mg капсули

Всяка капсула съдържа 200 mg атазанавир (atazanavir) (като сулфат)

300 mg капсули

Всяка капсула съдържа 300 mg атазанавир (atazanavir) (като сулфат)

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

150 mg капсули

Всяка капсула съдържа 84 mg лактоза монохидрат

200 mg капсули

Всяка капсула съдържа 112 mg лактоза монохидрат

300 mg капсули

Всяка капсула съдържа 168 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

150 mg капсули

Атазанавир Viatris 150 mg капсули са зеленикаво-сини и сини непрозрачни твърди желатинови капсули, с дължина около 19,3 mm, пълни с бял до бледожълт прах. Капсулите са с аксиално напечатан черен надпис "MYLAN" над "AR150" върху капачето и тялото.

200 mg капсули

Атазанавир Viatris 200 mg капсули са сини и зеленикаво-сини непрозрачни твърди желатинови капсули, с дължина около 21,4 mm, пълни с бял до бледожълт прах. Капсулите са с аксиално напечатан черен надпис "MYLAN" над "AR200" върху капачето и тялото.

300 mg капсули

Атазанавир Viatris 300 mg капсули са червени и зеленикаво-сини непрозрачни твърди желатинови капсули, с дължина около 23,5 mm, пълни с бял до бледожълт прах. Капсулите са с аксиално напечатан черен надпис "MYLAN" над "AR300" върху капачето и тялото.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Атазанавир Viatris, прилаган заедно с ниски дози ритонавир, е показан за лечение на HIV-1-инфектирани възрастни и педиатрични пациенти на и над 6-годишна възраст, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти (вж. точка 4.2) .

Въз основа на вирусологичните и клинични данни при пациенти, с резистентност към множество протеазни инхибитори (> 4 PI мутации), не се очаква благоприятно повлияване.

Изборът на лечение с Атазанавир Viatris при възрастни и педиатрични пациенти, с предходно антиретровирусно лечение, трябва да се базира на резултатите от изследването на индивидуалната вирусна резистентност и провежданото преди това лечение (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да сезапочне от лекар, имащ опит с лечението на HIV-инфекции.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза атазанавир е 300 mg веднъж дневно, приеман с ритонавир 100 mg веднъж дневно, заедно с храна. Ритонавир се прилага за подобряване фармакокинетиката на атазанавир (вж. точка 4.5 и т.5.1). Вижте също точка 4.4, Прекратяване приема на ритонавир само при ограничителни условия.

Педиатрични пациенти (от 6- до 18-годишна възраст и с тегло 15 или повече kg): Дозата на Атазанавир капсули при педиатрични пациенти, изчислена на базата на телесната маса, както е показано в Таблица 1, не трябва да надвишава препоръчителната доза при възрастни. Атазанавир Viatris капсули трябва да се приемат с ритонавир и с храна.

Таблица 1: Дозировка при педиатрични пациенти (от 6- до 18-годишна възраст и тегло 15 и повече kg) на Атазанавир Viatris капсули и ритонавир		
Телесна маса (kg)	Дозировка на Атазанавир Viatris веднъж дневно	Дозировка на ритонавир^a веднъж дневно
От 15 до 35	200 mg	100 mg
Над 35	300 mg	100 mg

^a Ритонавир капсули, таблетки или перорален разтвор.

Педиатрични пациенти (на и над 3 месечна възраст и тегло 5 и повече kg): Други форми на това лекарство може да са достъпни за педиатрични пациенти на възраст най-малко 3-месеца и с тегло най-малко 5 kg (вижте съответната Кратка характеристика на продукта за алтернативни форми). Преминаване към капсули от други формулировки се насърчава, веднага след като пациентите може постоянно да поглъщат капсули.

При преминаване от една лекарствена форма на друга, може да се наложи промяна на дозата. Съгласувайте дозата спрямо дозировъчната таблица за конкретната лекарствена форма (вж. съответната кратката характеристика на продукта).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага промяна на дозата. Комбинацията на Атазанавир Viatris с ритонавир не се препоръчва при пациенти на хемодиализа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Атазанавир с ритонавир не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Атазанавир Viatris с ритонавир трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане. Атазанавир Viatris с ритонавир не трябва да се прилага при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

В случай на прекратяване на приема на ритонавир от първоначално препоръчаната схема с усилен ритонавир (вж. точка 4.4), неусилен атазанавир може да бъде прилаган на пациенти с леко чернодробно увреждане в доза от 400 mg и при пациенти с умерено чернодробно увреждане с намалена доза на 300 mg веднъж дневно с храна (вж. Точка 5.2). Неусилен атазанавир не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бременност и след раждане

По време на втория и третия триместър от бременността:

Атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg може да не осигури достатъчна експозиция на атазанавир, особено когато действието на атазанавир или на цялата схема може да бъде компрометирано поради лекарствена резистентност. Поради наличието на ограничени данни и индивидуални различия при отделните пациенти по време на бременност, може да се обмисли осъществяването на лекарствен терапевтичен мониторинг (TDM), за да се осигури адекватна експозиция.

Очаква се риск от по-нататъшно намаляване на експозицията на атазанавир, когато атазанавир се приема с лекарствени продукти, за които е известно, че водят до намаляване на неговата експозиция (напр., тенофовир дизопроксил или H₂ рецепторни антагонисти).

- Ако е необходимо приемането на тенофовир дизопроксил или H₂ рецепторни антагонисти, може да се обмисли повишаване на дозата атазанавир до 400 mg с ритонавир 100 mg с лекарствен терапевтичен мониторинг (TDM) (вж. точки 4.6 и 5.2).
- Не се препоръчва употребата на атазанавир с ритонавир при бременни пациентки, които приемат едновременно тенофовир дизопроксил и H₂ рецепторен антагонист.

(Вижте точка 4.4 Прекратяване приема на ритонавир само при ограничителни условия).

След раждане:

След възможно намаляване на експозицията на атазанавир през втория и третия триместър, през първите два месеца след раждането експозицията на атазанавир би могла да се увеличи (вж. точка 5.2). Ето защо, след раждане пациентките трябва да бъдат проследявани внимателно за нежелани лекарствени реакции.

- През този период, родилите пациентки трябва да следват същите препоръки за дозировка, както тези, които не са бременни, включително препоръките за едновременно приложение на лекарствени продукти, за които е известно, че влияят върху експозицията на атазанавир (вж. точка 4.5)

Педиатрични пациенти (под 3 месечна възраст)

Атазанавир Viatris не трябва да се използва при деца на възраст под 3 месеца, поради съображения за безопасност, особено като се има предвид потенциалния риск от керниктер.

Начин на приложение

Перорална употреба. Капсулите трябва да се приемат цели.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Атазанавир Viatris е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2). Атазанавир Viatris с ритонавир е противопоказан при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Едновременно приложение със симвастатин или ловастатин (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение на PDE5 инхибитор силденафил, когато се използва само за лечение на пулмонална артериална хипертония (ПАН) (вж. точка 4.5). За едновременно приложение на силденафил, използван за лечение на еректилна дисфункция, вижте точка 4.4 и точка 4.5.

Едновременно приложение с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 изоформата на цитохром P450 и такива с тесни терапевтични граници (напр., кветиапин, луразидон, алфузозин, астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил, триазолам, перорално прилаган мидазолам (за предупреждения относно парентерално прилаган мидазолам вж. точка 4.5), ломитапид и ерготаминови алкалоиди, особено ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, метилергоновин) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A4, поради потенциална загуба на терапевтичен ефект и развитие на вероятна резистентност (напр. рифампицин, жълт кантарион, апалутамид, енкорафениб, ивосидениб, карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с продукти, съдържащи гразопревир, включително комбинация с фиксирана доза елбасвир/гразопревир (използвана за лечение на хронична инфекция с хепатит С) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с комбинация с фиксирана доза глецапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременното приложение на атазанавир с ритонавир в дози, по-високи от 100 mg веднъж дневно не е клинично оценено. Прилагането на по-високи дози ритонавир може да наруши профила на безопасност на атазанавир (сърдечни ефекти, хипербилирубинемия), поради което не се препоръчва. Само когато атазанавир с ритонавир се прилагат заедно с ефавиренц, би могло да се обмисли увеличаване на дозата на ритонавир до 200 mg веднъж дневно. В този случай, е необходимо внимателно клинично мониториране (вж. Взаимодействия с други лекарствени продукти по-долу).

Пациенти със съпътстващи заболявания

Чернодробно увреждане:

Атазанавир се метаболизира главно в черния дроб, като при пациенти с чернодробно увреждане се наблюдават повишени концентрации в плазмата (вж. точки 4.2 и 4.3). Безопасността и ефикасността на атазанавир не е установена при пациенти със значителни подлежащи чернодробни нарушения. Пациентите с хроничен хепатит В или С, подложени на комбинирано антиретровирусно лечение са с повишен риск от развитието на тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб. В случай на съпътстващо антивирусно лечение

при хепатит В или С, моля, обърнете внимание на съответните кратки характеристики на прилаганите лекарствени продукти (вж. точка 4.8).

Пациентите с предшестващо чернодробно нарушение, включително хроничен активен хепатит са с повишена честота на поява на отклонение в чернодробните функции по време на комбинираното антиретровирусно лечение и трябва да бъдат подложени на стандартното в клиничната практика проследяване. При данни за влошаване на чернодробното заболяване при тези пациенти трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно нарушение. Атазанавир Viatris обаче, не се препоръчва при пациенти на хемодиализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

Удължаване на QT интервала

По време на клиничните проучвания с атазанавир е наблюдавано дозозависимо асимптомно удължаване на PR интервала. Необходимо е повишено внимание при употребата на лекарствени продукти, за които е известно, че водят до удължаване на PR интервала. При пациенти с предшестващи проблеми с проводимостта (втора или по-висока степен атриовентрикуларен или комплексен бедрен блок), Атазанавир Viatris трябва да се прилага с повишено внимание и само, ако ползата превишава риска (вж. точка 5.1). Необходимо е повишено внимание при предписването на Атазанавир Viatris с лекарствени продукти, с потенциал да удължават QT интервала и/или при пациенти с предшестващи рискови фактори (брадикардия, вроден удължен QT интервал, електролитни нарушения) (вж. точки 4.8 и 5.3).

Пациенти с хемофилия

Има данни за усилване на кръвенето, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти допълнително е даван фактор VIII. При повече от половината от съобщените случаи, лечението с протеазни инхибитори е продължило или е било възобновено, в случай на прекъсване. Предполага се причинно-следствена връзка с лечението, въпреки че механизма на действие не е бил установен. Ето защо, пациентите с хемофилия трябва да бъдат информирани за възможността от усилване на кръвенето.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

В клинични проучвания, атазанавир с ритонавир води в по-малка степен до дислипидемия в сравнение с лопинавир с ритонавир при нелекувани пациенти (проучване 138) или лекувани пациенти (проучване 045) (вж. точка 5.1).

Хипербилирубинемия

Обратимо повишение на индиректния (неконюгиран) билирубин, свързано с инхибирането на UDP-глюкоронил трансферазата (UGT) е наблюдавано при пациенти, приемащи атазанавир (вж. точка 4.8). Приемът на Атазанавир Viatris, може да се счита като възможно причина за повишаването на чернодробните трансаминази, наблюдавано при повишен билирубин при тази група пациенти. Може да се обмисли алтернативно антиретровирусно лечение на Атазанавир Viatris ако появата на жълтеница или пожълтяване на склерите са нежелани при конкретния пациент. Не се препоръчва намаляване на дозата на атазанавир, тъй като това може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.

Индинавир също се свързва с индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия в резултат на инхибиране на UGT. Комбинирането на атазанавир и индинавир не е проучвано, поради което не се препоръчва едновременното приложение на тези лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Прекратяване приема на ритонавир само при ограничителни условия

Препоръчителното стандартно лечение е атазанавир усилен с ритонавир, което осигурява оптимални фармакокинетични параметри и ниво на вирусно потискане.

Прекратяване приема на ритонавир от схемата с усилен атазанавир не е препоръчително, но може да бъде обмислено при възрастни пациенти в доза от 400 mg веднъж дневно с храна, само при следните ограничителни състояния в комбинация:

- липса на предходен вирусологичен неуспех
- неоткриваем вирусен товар през последните 6 месеца по настоящата схема
- вирусни щамове, които не прикриват мутации на HIV, свързани с резистентността (resistance associated mutations, RAMs) при настоящата схема.

Атазанавир, прилаган без ритонавир, не трябва да се използва при пациенти, лекувани по схема с тенофовир дизопроксил и с други съпътстващи лекарствени продукти, които намаляват бионаличността на атазанавир (вж. точка 4.5 В случай на прекратяване на приема на ритонавир от препоръчителната схема с усилен атазанавир) или в случай на утвърдена схема с натоварваща доза.

Атазанавир, прилаган без ритонавир, не трябва да се използва при бременни жени, тъй като това би могло да доведе до субоптимална експозиция, което е от особено значение за инфекцията на майката и вертикалното предаване.

Холелитиаза

Съобщава се за холелитиаза при пациенти, получаващи атазанавир (вж. точка 4.8). При някои пациенти се е наложила хоспитализация за допълнително лечение, а при други са възникнали усложнения. Ако се появят признаци или симптоми на холелитиаза, може да се обмисли временно прекъсване или прекратяване на лечението.

Хронично бъбречно заболяване

По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за хронично бъбречно заболяване при HIV-инфектирани пациенти, лекувани с атазанавир, със или без ритонавир. Голямо проспективно обсервационно проучване показва връзка между повишената честота на хронично бъбречно заболяване и кумулативната експозиция на схеми, съдържащи атазанавир/ритонавир при HIV-инфектирани пациенти, които първоначално са били с нормален eGFR. Тази връзка се наблюдава независимо от експозицията на тенофовир дизопроксил. По време на терапията е необходимо редовно проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.8).

Нефролитиаза

Съобщава се за нефролитиаза при пациенти, получаващи атазанавир (вж. точка 4.8). При някои пациенти се е наложила хоспитализация за допълнително лечение и при някои са възникнали усложнения. В някои случаи нефролитиазата се асоциира с остра бъбречна недостатъчност. Ако се появят признаци или симптоми на нефролитиаза, може да се обмисли временно прекъсване или прекратяване на лечението.

Синдром на имунна реактивация

При пациенти с HIV инфекция, показали тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникнае възпалителна реакция спрямо

асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено, такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци след въвеждане на КАРТ. Примери за това са цитомегаловирусния ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции, както и причинена от *Pneumocystis jirovecii* пневмония. Появата на симптоми на възпалителна реакция трябва да се подлага на оценка и при необходимост да се приложи лечение. В условията на имунна реактивация се съобщава също за развитие на автоимунни заболявания (като болест на Graves и автоимунен хепатит), въпреки съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки, че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение при движение.

Обрив и свързани синдроми

Обривите обикновено са леки до умерени макулопапулозни кожни ерупции, които се появяват в рамките на първите три седмици от започването на терапия с атазанавир.

При пациенти, приемащи атазанавир са съобщени синдром на Stevens-Johnson (SJS), еритема мултиформе, токсични кожни ерупции и синдром на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Пациентите трябва да бъдат уведомени за признаците и симптомите и да бъдат проследявани внимателно за кожни реакции. При развитие на тежък обрив приема на атазанавир трябва да бъде преустановен.

Най-добри резултати от лечението на такива случаи се постигат при ранно диагностициране и незабавно спиране на приема на всички подозирани лекарства. Ако пациентът е развил SJS или DRESS, свързани с приложението на атазанавир, то приемът му може да не бъде възобновен.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Комбинирането на Атазанавир Viatris с аторвастатин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на Атазанавир Viatris с невирапин или ефавиренц не се препоръчва (вж. точка 4.5). Ако е необходимо едновременно прилагане на Атазанавир Viatris с NNRTI, може да се обмисли повишаване на дозата на Атазанавир Viatris и ритонавир съответно до 400 mg и 200 mg, в комбинация с ефавиренц при внимателно клинично мониториране.

Атазанавир се метаболизира основно чрез CYP3A4. Не се препоръчва едновременната употреба на Атазанавир Viatris и лекарствени продукти индуциращи CYP3A4 (вж. точка 4.5).

PDE5 инхибитори, използвани за лечение на еректилна дисфункция: особено внимание трябва да бъде обърнато при предписването на PDE5 инхибитори (силденафил, тадалафил или варденафил) за лечение на еректилна дисфункция при пациенти, приемащи Атазанавир Viatris. При едновременното приложение на Атазанавир Viatris с тези лекарствени продукти се очаква значително повишаване на тяхната концентрация, което може да доведе до свързани с PDE5 нежелани реакции, като хипотония, промени в зрението и приапизъм (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на вориконазол и Атазанавир Viatris с ритонавир не се препоръчва, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдава употребата на вориконазол.

При повечето пациенти, се очаква намаление в експозициите на вориконазол и атазанавир. При малък брой пациенти с липсващ функционален CYP2C19 алел, се очаква значително повишение в експозициите на вориконазол (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на Атазанавир Viatris /ритонавир и флутиказон или други глюкокортикоиди, метаболизирани от CYP3A4 не се препоръчва, освен в случаите в които потенциалната полза от лечението превишава риска от системните ефекти на кортикостероидите, включително синдрома на Cushing и подтискане функцията на надбъбречната жлеза (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на салметерол и Атазанавир Viatris, може да доведе до увеличаване на сърдечно-съдови нежелани събития, свързани със салметерол. Едновременното приложение на салметерол и Атазанавир Viatris не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Абсорбцията на атазанавир може да бъде намалена в случай на повишаване на рН-стойността в стомаха, независимо от причината.

Едновременното приложение на Атазанавир Viatris с инхибитори на протонната помпа не се препоръчва (вж. точка 4.5). Ако комбинацията на Атазанавир Viatris с инхибитори на протонната помпа се счита за неизбежна, препоръчва се непосредствено клинично наблюдение, съчетано с увеличаване на дозата на атазанавир до 400 mg с ритонавир 100 mg; дозите на инхибиторите на протонната помпа, сравними с омепразол 20 mg не трябва да се надвишават.

Едновременното приложение на Атазанавир Viatris с други хормонални контрацептиви или перорални контрацептиви, съдържащи прогестогени, различни от норгестимат или норетиндрон, не е проучвано и следователно трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Безопасност

Асимптомно удължаване на PR интервала е по-често при педиатрични пациенти в сравнение с възрастни пациенти. Асимптомна АВ блок от първа и втора степен е бил докладван при педиатрични пациенти (вж. точка 4.8). С внимание трябва да се използват лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват удължаване на PR интервала. При педиатрични пациенти с предхождащи отклонения в проводимостта (втора или по-висока степен на атриовентрикуларен или комплексен бедрен блок) Атазанавир Viatris трябва да се прилага с повишено внимание и само ако ползите надвишава риска. На базата на налични клинични находки (напр. брадикардия) се препоръчва сърдечно мониториране.

Ефикасност

Атазанавир/ритонавир не е ефективен при вирусни щамове, притежаващи множество мутации за резистентност.

Помощни вещества

Лактоза

Този лекарствен продукт не трябва да се приема от пациенти с редки наследствени проблеми, като галактозна непоносимост, пълна Lарр лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При едновременното приложение на атазанавир и ритонавир, метаболитния профил на лекарствени взаимодействия на ритонавир може да доминира, тъй като ритонавир е по-силен инхибитор на CYP3A4 от атазанавир. Необходимо е да се вземе под внимание кратката характеристика на ритонавир преди започване на лечението с атазанавир и ритонавир.

Атазанавир се метаболизира в черния дроб посредством CYP3A4. Той инхибира CYP3A4. Ето защо, атазанавир е противопоказан за едновременно приложение с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесен терапевтичен индекс: кветиапин, луразидон, алфузозин, астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил, триазолам, перорално прилаган мидазолам, ломитапид и ерготаминови алкалоиди, особено ерготамин и дихидроерготамин (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на атазанавир с продукти, съдържащи гразопревир, включително комбинация с фиксирана доза елбасвир/гразопревир (използвана за лечение на хронична инфекция с хепатит С), е противопоказано поради повишението на плазмените концентрации на гразопревир и елбасвир и потенциално по-високия риск от повишение на ALT, свързано с повишената концентрация на гразопревир (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на атазанавир с комбинация с фиксирана доза глецапревир/пибрентасвир е противопоказано поради потенциално повишение на риска от повишение на ALT, поради значимо повишение на плазмените концентрации на глецапревир и пибрентасвир (вж. точка 4.3).

Други взаимодействия

Взаимодействия между атазанавир и други лекарствени продукти са описани в таблиците по-долу (увеличение е отбелязано като “↑”, намаление като “↓”, без промяна като “↔”). Ако са налични, 90% доверителни интервали (CI) са посочени в скоби. Проучванията, представени в Таблица 2 са проведени при здрави участници, освен ако друго не е отбелязано. От значение е, че много изпитвания са проведени с неусилен атазанавир, което не е препоръчителната схема на лечение с атазанавир (вж. точка 4.4).

Ако прекратяването на приема на ритонавир е оправдано от медицинска гледна точка при ограничителни условия (вж. точка 4.4), трябва да се обърне специално внимание на взаимодействията с атазанавир, които може да бъдат различни при отсъствие на ритонавир (вижте информацията под Таблица 2).

Взаимодействия между атазанавир и други лекарствени продукти, включително такива, за които едновременното приложение е противопоказано, са описани в таблицата по-долу:

Таблица 2: Взаимодействия между атазанавир и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИ-HCV СРЕДСТВА		
Гразопревир 200 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Атазанавир C _{max} : ↑12% (↑1% ↑24%) Атазанавир C _{min} : ↑23% (↑13% ↑34%) Гразопревир AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Гразопревир C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) Гразопревир C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) Концентрациите на гразопревир са силно повишени при едновременно приложение с атазанавир/ритонавир.	Едновременното приложение на атазанавир и елбасвир/гразопревир е противопоказано, поради очаквано повишение на плазмените концентрации на гразопревир и съответната вероятност за повишен риск от повишаване на ALT (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Елбасвир 50 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Атазанавир C _{max} : ↑2% (↓4% ↑8%) Атазанавир C _{min} : ↑15% (↑2% ↑29%) Елбасвир AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Елбасвир C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) Елбасвир C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Концентрациите на елбасвир са повишени при едновременно приложение с атазанавир/ритонавир.	
Софосбувир 400 mg / велпатасвир 100 mg /воксилапревир 100 mg еднократна доза* (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Софосбувир AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Софосбувир C _{max} : ↑29% (↑9% ↑52%) Велпатасвир AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Велпатасвир C _{max} : ↑29% (↑7% ↑56%) Воксилапревир AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Воксилапревир C _{max} : ↑342% (↑265% ↑435%) *Липса на фармакокинетично взаимодействие диапазон 70-143% Ефекта върху експозицията на атазанавир и ритонавир не е проучван. Очаква се: ↔ атазанавир ↔ ритонавир Механизмът на взаимодействие между атазанавир/ритонавир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир е инхибиране на OATP1B, P-gp и CYP3A.	Едновременното приложение на атазанавир с продукти съдържащи воксилапревир се очаква да повиши концентрацията на воксилапревир. Не се препоръчва едновременното приложение на атазанавир със схеми съдържащи воксилапревир.
Глецапревир 300 mg / пибрентасвир 120 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg / ритонавир 100 mg веднъж дневно*)	Глецапревир AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Глецапревир C _{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) Глецапревир C _{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%) Пибрентасвир AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Пибрентасвир C _{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) Пибрентасвир C _{min} : ↑129% (↑95% ↑168%)	Едновременното приложение на атазанавир с глецапревир/пибрентасвир е противопоказано поради потенциално повишение на риска от повишение на ALT, поради значително повишение на плазмените концентрации на глецапревир и пибрентасвир (вж. точка 4.3)

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
	* Съобщава се за ефекти от приложението на атазанавир и ритонавир върху първата доза глецапревир и пибрентасвир.	
АНТИТРОМБОТИЧНИ СРЕДСТВА		
Тикагрелор	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приложение на атазанавир с тикагрелор не се препоръчва поради потенциално повишаване на антитромботичната активност на тикагрелор.
Клопидогрел	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приложение с клопидогрел не се препоръчва поради потенциално понижаване на антитромботичната активност на клопидогрел.
Празугрел	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Не е необходимо коригиране на дозата, когато празугрел се прилага едновременно с атазанавир (със или без ритонавир).
АНТИРЕТРОВИРУСНИ		
<i>Протеазни инхибитори:</i> Едновременното приложение на атазанавир /ритонавир и други протеазни инхибитори не е проучвано, но може да се очаква повишаване на експозицията на другите протеазни инхибитори. По тази причина, едновременното приложение не се препоръчва.		
Ритонавир 100 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg веднъж дневно) Проучвания проведени при HIV-инфектирани пациенти.	Атазанавир AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Атазанавир C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Атазанавир C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* *При комбиниран анализ атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg (n=33) са сравнени с атазанавир 400 mg без ритонавир (n=28). Механизмът на взаимодействие между атазанавир и ритонавир е инхибиране на CYP3A4.	Ритонавир 100 mg веднъж дневно се прилага като усилване на фармакокинетиката на атазанавир.
Индинавир	Индинавир е свързан с повишаване на индиректния неконюгиран билирубин, дължащо се на инхибиране на UGT.	Едновременно приложение на атазанавир и индинавир не се препоръчва (вж.точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
<i>Нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)</i>		
Ламивудин 150 mg два пъти дневно + зидовудин 300 mg два пъти дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на ламивудин и зидовудин.	Въз основа на тези данни и поради това, че ритонавир не се очаква да има значимо влияние върху фармакокинетиката на NRTIs, едновременното приложение на тези лекарствени продукти и атаканавир не се очаква значимо да промени експозицията на едновременно приложените лекарствени продукти.
Абакавир	Едновременното приложение на абакавир с атаканавир не се очаква значимо да промени експозицията на абакавир.	
Диданозин (буферирани таблетки) 200 mg/ставудин 40 mg, и двата единична доза (атазанавир 400 mg единична доза)	Атаканавир, едновременно прилаган с ddI+d4T (на гладно) Атаканавир AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Атаканавир C_{max}: ↓89% (↓94% ↓82%) Атаканавир C_{min}: ↓84% (↓90% ↓73%) Атаканавир, прилаган 1 час след ddI+d4T (на гладно) Атаканавир AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Атаканавир C_{max}: ↑12% (↓33% ↑18%) Атаканавир C_{min}: ↔3% (↓39% ↑73%) Концентрацията на атаканавир е силно понижена, когато се прилага едновременно с диданозин (буферирани таблетки) и ставудин. Механизмът на взаимодействие е намаляване на разтворимостта на атаканавир с повишаване на рН-стойността, свързано с наличие на антиацидно средство в диданозин буферирани таблетки. Не е наблюдаван значителен ефект върху концентрациите на диданозин и ставудин.	Диданозин трябва да се приема на гладно 2 часа след приема на атаканавир с храна. Едновременното приложение на ставудин с атаканавир не се очаква значимо да промени експозицията на ставудин.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Диданозин (ентеросолвентни капсули) 400 mg еднократна доза (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Диданозин (с храна) Диданозин AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Диданозин C _{max} : ↓38% (↓48% ↓26%) Диданозин C _{min} : ↑25% (↓8% ↑69%) Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на атазанавир, когато се прилага с ентеросолвентна форма диданозин, но приложението с храна намалява концентрациите на диданозин.	
Тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно) 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат е еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил. Проучвания проведени при HIV-инфектирани пациенти	Атазанавир AUC: ↓22% (↓35% ↓6%)* Атазанавир C _{max} : ↓16% (↓30% ↔0%)* Атазанавир C _{min} : ↓23% (↓43% ↑2%)* *В комбиниран анализ от няколко клинични проучвания, едновременното приложение на атазанавир/ритонавир 300/100 mg с тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg (n=39) е било сравнено с атазанавир/ритонавир 300/100 mg (n=33). Ефикасността на атазанавир/ритонавир в комбинация с тенофовир дизопроксил фумарат при лекувани пациенти е показана в клинично проучване 045 и при нелекувани пациенти в клинично проучване 138 (вж. точки 4.8 и 5.1). Механизмът на взаимодействие между атазанавир и тенофовир дизопроксил фумарат е неизвестен.	При едновременното прилагане с тенофовир дизопроксил фумарат е препоръчително атазанавир 300 mg да се прилага заедно с ритонавир 100 mg и тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg (като единична доза с храната).
Тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно) 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат е еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил.	Тенофовир дизопроксил фумарат AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Тенофовир дизопроксил фумарат C _{max} : ↑34% (↑20% ↑51%) Тенофовир дизопроксил фумарат C _{min} : ↑29% (↑21% ↑36%)	Пациентите трябва внимателно да се наблюдават за нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил фумарат, включително бъбречни нарушения.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)</i>		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир (следобед): всичките прилагани с храна Атазанавир AUC: $\leftrightarrow 0\%$ ($\downarrow 9\%$ $\uparrow 10\%$)* Атазанавир C _{max} : $\uparrow 17\%$ ($\uparrow 8\%$ $\uparrow 27\%$)* Атазанавир C _{min} : $\downarrow 42\%$ ($\downarrow 51\%$ $\downarrow 31\%$)*	Едновременното приложение на ефавиренц и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4)
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 200 mg веднъж дневно)	Атазанавир (следобед): всичките прилагани с храна Атазанавир AUC: $\leftrightarrow 6\%$ ($\downarrow 10\%$ $\uparrow 26\%$)*/** Атазанавир C _{max} : $\leftrightarrow 9\%$ ($\downarrow 5\%$ $\uparrow 26\%$)*/** Атазанавир C _{min} : $\leftrightarrow 12\%$ ($\downarrow 16\%$ $\uparrow 49\%$)*/** *При сравнение с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно вечер без ефавиренц. Това понижаване на C _{min} на атазанавир, би могло негативно да повлияе ефикасността на атазанавир. Механизмът на взаимодействието ефавиренц/атазанавир е индукция на CYP3A4. **Основава се на сравнение на исторически данни.	
Невирапин 200 mg два пъти дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно) Проучване проведено при HIV-инфектирани пациенти	Невирапин AUC: $\uparrow 26\%$ ($\uparrow 17\%$ $\uparrow 36\%$) Невирапин C _{max} : $\uparrow 21\%$ ($\uparrow 11\%$ $\uparrow 32\%$) Невирапин C _{min} : $\uparrow 35\%$ ($\uparrow 25\%$ $\uparrow 47\%$) Атазанавир AUC: $\downarrow 19\%$ ($\downarrow 35\%$ $\uparrow 2\%$)* Атазанавир C _{max} : $\leftrightarrow 2\%$ ($\downarrow 15\%$ $\uparrow 24\%$)* Атазанавир C _{min} : $\downarrow 59\%$ ($\downarrow 73\%$ $\downarrow 40\%$)* *При сравнение с атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg без невирапин. Това понижаване на C _{min} на атазанавир, би могло негативно да повлияе ефикасността на атазанавир. Механизмът на взаимодействието невирапин/атазанавир е индукция на CYP3A4.	Едновременното приложение на невирапин и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4)
<i>Интегразни инхибитори</i>		
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (атазанавир/ритонавир)	Ралтегравир AUC: $\uparrow 41\%$ Ралтегравир C _{max} : $\uparrow 24\%$ Ралтегравир C _{12 hr} : $\uparrow 77\%$ Механизмът е инхибиране на UGT1A1.	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИБИОТИЦИ		
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Кларитромицин AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Кларитромицин C _{max} : ↑50% (↑32% ↑71%) Кларитромицин C _{min} : ↑160% (↑135% ↑188%) 14-ОН кларитромицин 14-ОН кларитромицин AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14-ОН кларитромицин C _{max} : ↓72% (↓76% ↓67%) 14-ОН кларитромицин C _{min} : ↓62% (↓66% ↓58%) Атазанавир AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Атазанавир C _{max} : ↔6% (↓7% ↑20%) Атазанавир C _{min} : ↑91% (↑66% ↑121%) Намаляването дозата кларитромицин може да доведе до субтерапевтични концентрации на 14-ОН кларитромицин. Механизмът на кларитромицин/атазанавир взаимодействието е CYP3A4 инхибиране.	Не може да се направи препоръка, относно намаляване на дозата; следователно трябва да се подхожда с повишено внимание ако атазанавир се прилага едновременно с кларитромицин.
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА		
Кетоконазол 200 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на атазанавир.	Кетоконазол и итраконазол трябва да се прилагат с повишено внимателно с атазанавир/ритонавир.
Итраконазол	Итраконазол, както кетоконазол е силен инхибитор, както и субстрат на CYP3A4. Въз основа на данните с други усиленни PIs и кетоконазол, където AUC на кетоконазол показва 3-кратно увеличение, атазанавир/ритонавир се очаква да повиши концентрациите на кетоконазол или итраконазол.	Не се препоръчват високи дози на кетоконазол и итраконазол (>200 mg/ден).

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Вориконазол 200 mg два пъти дневно (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно) Пациенти с поне един функционален CYP2C19 алел.	Вориконазол AUC: ↓33% (↓42% ↓22%) Вориконазол C _{max} : ↓10% (↓22% ↓4%) Вориконазол C _{min} : ↓39% (↓49% ↓28%) Атазанавир AUC: ↓12% (↓18% ↓5%) Атазанавир C _{max} : ↓13% (↓20% ↓4%) Атазанавир C _{min} : ↓20 % (↓28 % ↓10%) Ритонавир AUC: ↓12% (↓17% ↓7%) Ритонавир C _{max} : ↓9% (↓17% ↔0%) Ритонавир C _{min} : ↓25% (↓35% ↓14%) При повечето пациенти с поне един функционален CYP2C19 алел, се очаква намаление в експозициите на вориконазол и атазанавир.	Едновременното приложение на вориконазол и атазанавир с ритонавир не се препоръчва, освен ако оценката на съотношението полза/риск за пациента оправдава приложението на вориконазол (вж. точка 4.4). Когато се налага лечение с вориконазол, ако е възможно, трябва да се провери CYP2C19 генотипа на пациента.
Вориконазол 50 mg два пъти дневно (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно) Пациенти с липсващ функционален CYP2C19 алел.	Вориконазол AUC: ↑561% (↑451% ↑699%) Вориконазол C _{max} : ↑438% (↑355% ↑539%) Вориконазол C _{min} : ↑765% (↑571% ↑1 020%) Атазанавир AUC: ↓20% (↓35% ↓3%) Атазанавир C _{max} : ↓19% (↓34% ↔0,2%) Атазанавир C _{min} : ↓31 % (↓46 % ↓13%) Ритонавир AUC: ↓11% (↓20% ↓1%) Ритонавир C _{max} : ↓11% (↓24% ↑4%) Ритонавир C _{min} : ↓19% (↓35% ↑1%) При малък брой пациенти с липсващ функционален CYP2C19 алел, се очаква значимо повишение в експозициите на вориконазол.	Ако комбинирането не може да бъде избегнато, трябва да се спазват следните препоръки, в зависимост от CYP2C19 статуса: - при пациенти с поне един функционален CYP2C19 алел, се препоръчва стриктно клинично наблюдение за намаление ефикасността и на вориконазол (клинични симптоми) и на атазанавир (вирусологичен отговор). - при пациенти с липсващ функционален CYP2C19 алел, се препоръчва стриктно клинично и лабораторно наблюдение за свързани с вориконазол нежелани лекарствени реакции. Ако определяне на генотипа не е осъществимо, трябва да се проведе пълен мониторинг за безопасност и ефикасност.
Флуконазол 200 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Концентрациите на атазанавир и флуконазол не се променят значимо, когато атазанавир/ритонавир се прилага едновременно с флуконазол.	Не са необходими корекции на дозите на флуконазол и атазанавир.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифабутин 150 mg два пъти седмично (атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Рифабутин AUC: ↑48% (↑19% ↑84%)** Рифабутин C_{max}: ↑149% (↑103% ↑206%)** Рифабутин C_{min}: ↑40% (↑5% ↑87%)** 25-О-дезацетил-рифабутин AUC: ↑990% (↑714% ↑1361%)** 25-О-дезацетил-рифабутин C_{max}: ↑677% (↑513% ↑883%)** 25-О-дезацетил-рифабутин C_{min}: ↑1045% (↑715% ↑1510%)** **При сравнение с рифабутин 150 mg веднъж дневно самостоятелно. Общо рифабутин и 25-О-дезацетил-рифабутин AUC: ↑119% (↑78%, ↑169%). В предишни проучвания, фармакокинетиката на атазанавир не е била променена от рифабутин.	Когато се прилага с атазанавир, препоръчителната доза рифабутин е 150 mg 3 пъти седмично в определени дни (например Понеделник-Сряда-Петък). Необходимо е засилено мониториране за рифабутин-свързани нежелани реакции, включващи неутропения и увеит, поради очакваното увеличаване на експозицията на рифабутин. Последващо намаляване на дозата на рифабутин до 150 mg два пъти седмично в определени дни се препоръчва при пациенти, при които дозата от 150 mg 3 пъти седмично не се понася добре. Трябва да се има предвид, че дозата от 150 mg два пъти седмично може да не доведе до оптимална експозиция на рифабутин, което води до риск от резистентност към рифамицин и неуспех в лечението. Не се налага коригиране на дозата за атазанавир.
Рифампицин	Рифампицин е силен CYP3A4 индуктор и е доказано, че предизвиква 72% понижаване на AUC на атазанавир, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развиване на резистентност. По време на опити намалената експозиция да бъде преодоляна чрез увеличаване на дозата атазанавир или други протеазни инхибитори, приложени с ритонавир, се наблюдава висока честота на чернодробни реакции.	Комбинирането на рифампицин и атазанавир е противопоказано (вж. Точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИПСИХОТИЦИ		
Кветиапин	Концентрациите на кветиапин се очаква да се повишат поради инхибиране на CYP3A4 от атазанавир.	Едновременното приложение на кветиапин с атазанавир е противопоказано, тъй като атазанавир може да повиши токсичността на кветиапин. Повишените концентрации на кветиапин в плазмата може да доведат до кома (вж. Точка 4.3).
Луразидон	Атазанавир се очаква да повиши плазмените нива на луразидон поради CYP3A4 инхибиране.	Едновременното прилагане на луразидон с атазанавир е противопоказано, тъй като това може да повиши свързаната с луразидон токсичност (вж. точка 4.3).
СРЕДСТВА, НАМАЛЯВАЩИ СТОМАШНАТА КИСЕЛИННОСТ		
H ₂ -рецепторни антагонисти		
Без тенофовир		
При HIV-инфектирани пациенти с атазанавир/ритонавир в препоръчителната доза 300/100 mg веднъж дневно		При пациенти, които не приемат тенофовир , ако атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg се прилагат едновременно с H ₂ -рецепторни антагонисти, не трябва да се надвишава доза, еквивалентна на 20 mg фамотидин два пъти дневно. Ако се налага прилагането на по-висока доза H ₂ - рецепторен антагонист (напр., 40 mg фамотидин два пъти дневно или еквивалентна), може да се обмисли увеличаване на дозата на атазанавир/ритонавир от 300/100 mg до 400/100 mg.
Фамотидин 20 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↓18% (↓25% ↑1%) Атазанавир C _{max} : ↓20% (↓32% ↓7%) Атазанавир C _{min} : ↔1% (↓16% ↑18%)	
Фамотидин 40 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Атазанавир C _{max} : ↓23% (↓33% ↓12%) Атазанавир C _{min} : ↓20% (↓31% ↓8%)	
При здрави доброволци, приемащи атазанавир/ритонавир в повишена доза 400/100 mg веднъж дневно		
Фамотидин 40 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↔3% (↓14% ↑22%) Атазанавир C _{max} : ↔2% (↓13% ↑8%) Атазанавир C _{min} : ↓14% (↓32% ↑8%)	

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
С тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно (еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил)		
При HIV-инфектирани пациенти с атазанавир/ритонавир в препоръчителната доза 300/100 mg веднъж дневно		При пациенти, които приемат тенофовир дизопроксил фумарат, ако атазанавир/ритонавир се прилага едновременно и с тенофовир дизопроксил фумарат и с H ₂ -рецепторен антагонист се препоръчва повишаване на дозата атазанавир до 400 mg с ритонавир 100 mg . Не трябва да се надвишава доза, еквивалентна на фамотидин 40 mg два пъти дневно.
Фамотидин 20 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↓21% (↓34% ↓4%)* Атазанавир C _{max} : ↓21% (↓36% ↓4%)* Атазанавир C _{min} : ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Фамотидин 40 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Атазанавир C _{max} : ↓23% (↓36% ↓8%)* Атазанавир C _{min} : ↓25% (↓47% ↑7%)*	
При HIV-инфектирани пациенти с атазанавир/ритонавир с повишена дозировка 400/100 mg веднъж дневно		
Фамотидин 20 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↑18% (↑6,5%↑30%)* Атазанавир C _{max} : ↑18% (↑6,7%↑31%)* Атазанавир C _{min} : ↑24 % (↑10%↑39%)*	
Фамотидин 40 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Атазанавир C _{max} : ↔5% (↓17%↑8,4%)* Атазанавир C _{min} : ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
	*При сравнение с атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно и тенофовиров дизопроксил фумарат 300 mg, всичките като единична доза, с храна. При сравнение с атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg без тенофовир дизопроксил фумарат, се очаква концентрациите на атазанавир да се понижат допълнително с около 20%. Механизмът на взаимодействие е намалена разтворимост на атазанавир, тъй като рН-стойността в стомаха се повишава от H ₂ -блокери.	

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
<i>Инхибитори на протонната помпа</i>		
Омепразол 40 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир (сутрин): 2 часа след омепразол Атазанавир AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Атазанавир C _{max} : ↓66% (↓62% ↓49%) Атазанавир C _{min} : ↓65% (↓71% ↓59%)	Едновременно приложение на атазанавир с ритонавир и инхибитори на протонната помпа не се препоръчва. Ако комбинацията е преценена като неизбежна, препоръчва се внимателно клинично наблюдение в комбинация с увеличена доза на атазанавир до 400 mg с ритонавир 100 mg не трябва да се превишават дози на инхибиторите на протонната помпа, сравними с омепразол 20 mg (вж. точка 4.4).
Омепразол 20 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир (сутрин): 1 час след омепразол Атазанавир AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)* Атазанавир C _{max} : ↓31% (↓42% ↓17%)* Атазанавир C _{min} : ↓31% (↓46% ↓12%)* *При сравнение с атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно Намаляването на AUC, C _{max} , и C _{min} не е смекчено, когато увеличена доза атазанавир/ритонавир (400/100 mg веднъж дневно) е разделена във времето от омепразол с 12 часа. Въпреки, че няма проучвания, подобни резултати се очакват и с други инхибитори на протонната помпа. Това понижаване на експозицията на атазанавир би могло негативно да повлияе ефикасността на атазанавир. Механизмът на взаимодействие е намалена разтворимост на атазанавир, тъй като рН-стойността в стомаха се повишава от инхибиторите на протонната помпа.	
<i>Антиацитиди</i>		
Антиацитиди и лекарствени продукти, съдържащи буфери	Понижени концентрации на атазанавир в плазмата може да са следствие от повишаване на рН - стойността в стомаха, ако антиацитиди, включително буферирани лекарствени продукти, се прилагат с атазанавир.	Атазанавир трябва да се прилага 2 часа преди или 1 час след антиацитиди или буферирани лекарствени продукти.
АНТАГОНИСТИ НА АЛФА-1 АДРЕНОРЕЦЕПТОРИТЕ		
Алфузозин	Възможност за увеличаване концентрациите на алфузозин, което може да доведе до хипотензия. Механизмът на взаимодействие е СУРЗА4 инхибиране от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приложение на алфузозин с атазанавир е противопоказано (вж. точка 4.3)

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИКОАГУЛАНТИ		
<i>Перорални антикоагуланти с директно действие (DOACs)</i>		
Апиксабан Ривароксабан	Потенциал за повишени концентрации на апиксабан и ривароксабан, което може да доведе до по-висок риск от кървене. Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4/и P-гр от атазанавир/ритонавир. Ритонавир е силен инхибитор както на CYP3A4, така и на P-гр. Атазанавир е инхибитор на CYP3A4. Потенциалното P-гр инхибиране от атазанавир не е известно и не може да бъде изключено.	Не се препоръчва едновременното приложение на апиксабан или ривароксабан и атазанавир с ритонавир
Дабигатран	Потенциал за повишени концентрации на дабигатран, което може да доведе до по-висок риск от кървене. Механизмът на взаимодействие е инхибирането на P-гр. Ритонавир е силен P-гр инхибитор. Потенциалното P-гр инхибиране от атазанавир не е известно и не може да бъде изключено.	Не се препоръчва едновременното приложение на дабигатран и атазанавир с ритонавир.
Едоксабан	Потенциал за повишени концентрации на едоксабан, което може да доведе до по-висок риск от кървене. Механизмът на взаимодействие е P-гр инхибиране от атазанавир/ритонавир. Ритонавир е силен P-гр инхибитор. Потенциалното P-гр инхибиране от атазанавир не е известно и не може да бъде изключено.	Бъдете внимателни, когато едоксабан се използва с атазанавир. За препоръчителната доза на едоксабан при едновременното приложение с P-гр инхибитори, моля, вижте точки 4.2 и 4.5 в КХП на едоксабан.
<i>Антагонисти на витамин К</i>		
Варфарин	Едновременното приложение с атазанавир има възможност да повиши или да намали концентрациите на варфарин.	Препоръчва се Международното нормализирано отношение (INR) да бъде внимателно наблюдавано по време на лечението с атазанавир, особено в началото на лечението.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИЕПИЛЕПТИЦИ		
Карбамазепин	Атазанавир може да повиши концентрациите на карбамазепин в плазмата, поради CYP3A4 инхибиране. Поради индуциращия ефект на карбамазепин, не може да се изключи понижение на концентрациите на атазанавир.	Комбинирането на карбамазепин с атазанавир (със или без ритонавир) е противопоказано поради риск от загуба на вирусологичен отговор и развитие на резистентност (вж. точка 4.3). Трябва да се наблюдава с повишено внимание вирусологичният отговор на пациента.
Фенитоин, фенobarбитал	Ритонавир може да понижи концентрациите на фенитоин и/или фенobarбитал в плазмата, поради CYP2C9 и CYP2C19 инхибиране. Поради идуциращия ефект на фенитоин/фенobarбитал, не може да се изключи понижение на концентрациите на атазанавир.	Комбинирането на фенobarбитал и фенитоин с атазанавир (със или без ритонавир) е противопоказано поради риск от загуба на вирусологичен отговор и развитие на резистентност (вж. точка 4.3). Трябва да се наблюдава с повишено внимание вирусологичният отговор на пациента.
Ламотрижин	Едновременното приложение на ламотрижин с атазанавир/ритонавир може да понижи концентрация на ламотрижин в плазмата, поради UGT1A4 индукция.	Ламотригин трябва да се прилага с повишено внимание при комбинирането му с атазанавир/ритонавир. Ако е необходимо, наблюдавайте концентрациите на ламотригин и коригирайте съответно дозата.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ СРЕДСТВА И ИМУНОСУПРЕСОРИ		
<i>Антинеопластични</i>		
Апалутамид	Механизмът на взаимодействие е индукция на CYP3A4 от апалутамид и инхибиране на CYP3A4 от атазанавир/ритонавир.	Едновременното приложение с атазанавир (със или без ритонавир) е противопоказано поради потенциала за понижаване на плазмената концентрация на атазанавир и ритонавир с последваща загуба на вирусологичен отговор и вероятна резистентност към класа протеазни инхибитори (вж. точка 4.3). В допълнение концентрациите на апалутамид в серума може да са повишени, когато се прилага съвместно с атазанавир/ритонавир, което може да доведе до възможни сериозни нежелани събития, включително припадък.
Енкорafenib	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приложение на енкорafenib с атазанавир (със или без ритонавир) е противопоказано поради риск от загуба на вирусологичен отговор, развитие на резистентност, повишение на плазмената концентрация на енкорafenib и последващ риск от сериозни нежелани събития, като удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Ивосидениб	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приложение на ивосидениб с атазанавир (със или без ритонавир) е противопоказано поради риск от загуба на вирусологичен отговор, развитие на резистентност, повишение на плазмената концентрация на ивосидениб и последващ риск от сериозни нежелани събития, като удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.3).
Иринотекан	Атазанавир инхибира UGT и може да промени метаболизма на иринотекан, което да доведе до увеличаване на токсичността на иринотекан.	Ако атазанавир се прилага едновременно с иринотекан, пациентите трябва внимателно да се наблюдават за нежелани събития, свързани с иринотекан.
<i>Имуносупресори</i>		
Циклоспорин Такролимус Сиролимус	Концентрациите на тези имуносупресори може да се повишат при едновременно прилагане с атазанавир поради CYP3A4 инхибиране.	Препоръчва се по-често наблюдаване на терапевтичната концентрация на тези лекарствени продукти, докато стойностите в плазмата се стабилизират.
СЪРДЕЧНОСЪДОВИ СРЕДСТВА		
<i>Антиаритмични средства</i>		
Амиодарон, Лидокаин за системно приложение, Хинидин	Концентрациите на тези антиаритмични лекарства може да се повишат при едновременно приложение с атазанавир. Механизмът на взаимодействие на амиодарон или лидокаин за системно приложение/атазанавир е CYP3A инхибиране. Хинидин притежава тесен терапевтичен индекс и е противопоказан поради възможното инхибиране на CYP3A от атазанавир.	Изисква се повишено внимание и се препоръчва, когато е възможно, наблюдение на терапевтичната концентрация. Едновременната употреба на хинидин е противопоказана (вж. точка 4.3).
<i>Блокери на калциевите канали</i>		
Бепридил	Атазанавир не трябва да се използва в комбинация с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесен терапевтичен индекс.	Едновременно приложение с бепридил е противопоказано (вж. точка 4.3)

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Дилтиазем 180 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Дилтиазем AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Дилтиазем C_{max}: ↑98% (↑78% ↑119%) Дилтиазем C_{min}: ↑142% (↑114% ↑173%) Дезацетил- дилтиазем AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Дезацетил- дилтиазем C_{max}: ↑172% (↑144% ↑203%) Дезацетил- дилтиазем C_{min}: ↑121% (↑102% ↑142%) Не е бил наблюдаван значим ефект върху концентрациите на атазанавир. Имало е увеличение на максимума на PR интервал, сравнен с атазанавир самостоятелно. Едновременно приложение на дилтиазем и атазанавир/ритонавир не е проучвано. Механизмът на дилтиазем/атазанавир взаимодействието е CYP3A4 инхибиране.	Препоръчва се намаляване на първоначалната доза на дилтиазем с 50% и последваща титрация както е необходимо и ЕКГ наблюдение.
Верапамил	Концентрации на верапамил в серума може да се повишат от атазанавир поради CYP3A4 инхибиране.	Да се подхожда с повишено внимание, когато верапамил се прилага едновременно с атазанавир.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
КОРТИКОСТЕРОИДИ		
Дексаметазон и други кортикостероиди (всички пътища на приложение)	Едновременното приложение с дексаметазон или други кортикостероиди, които индуцират СYP3A, може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на атазанавир и развиване на резистентност към атазанавир и/или ритонавир. Трябва да се обмислят алтернативни кортикостероиди. Механизмът на взаимодействие е индуциране на СYP3A4 от дексаметазон и инхибиране на СYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното прилагане с кортикостероиди (всички пътища на приложение), които се метаболизират чрез СYP3A, особено при дългосрочна употреба, може да повиши риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и потискане функцията на надбъбречните жлези. Трябва да се вземе предвид потенциалната полза спрямо риска от системни кортикостероидни ефекти. За едновременното прилагане на кортикостероиди за кожно приложение, чувствителни към инхибиране на СYP3A, вижте кратката характеристика на продукта за кортикостероида за състояние или употреба, които повишават неговата системна абсорбция.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Флутиказон пропионат интраназално 50 µg 4 пъти дневно за 7 дни (ритонавир 100 mg капсули два пъти дневно) и инхалаторни/назални кортикостероиди	Концентрациите на флутиказон пропионат в плазмата се повишават значимо, докато концентрациите на ендогенния кортизол намаляват приблизително с 86% (90% доверителен интервал 82-89%). По-големи ефекти може да се очакват, когато флутиказон пропионат се инхалира. Системните кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и адренална супресия са съобщавани при пациенти, получаващи ритонавир и инхалационно или интраназално флутиказон пропионат; това може също да се наблюдава при кортикостероиди, метаболизиращи чрез P450 3A, напр. буденозид. Ефектите от висока системна експозиция на флутиказон върху концентрациите на ритонавир в плазмата са все още неизвестни. Механизмът на взаимодействие с CYP3A4 инхибиране. Очаква се едновременната употреба на атазанавир (със или без ритонавир) и други инхалаторни/назални кортикостероиди да доведе до същите ефекти.	Едновременното приложение на атазанавир/ритонавир и тези глюкокортикоиди, метаболизиращи чрез CYP3A4, не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението надвишава риска от системните ефекти на кортикостероидите (вж. Точка 4.4). Намаляване на дозата на глюкокортикоида трябва да се обмисли при строго проследяване на локалните и системни ефекти или преминаване на лечение с глюкокортикоид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Още повече, в случай на спиране на глюкокортикоидите, може да е необходимо прогресивното намаляване на дозата за по-продължителен период. Едновременната употреба на инхалаторни/назални кортикостероиди и атазанавир (със или без ритонавир) може да повиши плазмените концентрации на инхалаторните/назалните кортикостероиди. Използвайте с повишено внимание. Обмислете алтернативи на инхалаторните/назалните кортикостероиди, особено за продължителна употреба.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
ЕРЕКТИЛНА ДИСФУНКЦИЯ		
<i>PDE5 инхибитори</i>		
Силденафил, тадалафил, варденафил	Силденафил, тадалафил и варденафил се метаболизира чрез CYP3A4. Едновременното приложение с атазанавир може да доведе до повишени концентрации на PDE5 инхибитора и увеличение на честотата на PDE5-свързаните нежелани събития, включително хипотония, промени в зрението и приапизъм. Механизмът на това взаимодействие е CYP3A4 инхибиране.	Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за тези възможни нежелани реакции, когато използват PDE5 инхибитори при еректилна дисфункция с атазанавир (вж. точка 4.4). Вижте също ПУЛМОНАЛНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ в тази таблица за допълнителна информация относно едновременното приемане на атазанавир със силденафил.
АНТАГОНИСТИ НА РЕЦЕПТОРА НА ГОНАДОТРОПИН-ОСВОБОЖДАВАЩИЯ ХОРМОН (GnRH)		
Елаголикс	Механизмът на взаимодействие е очаквано повишение на експозицията на елаголикс при наличие на инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременната употреба на елаголикс 200 mg два пъти дневно с атазанавир (със или без ритонавир) за повече от 1 месец не се препоръчва поради потенциалния риск от нежелани събития, като костна загуба и повишения на чернодробната трансаминаза. Ограничете едновременната употреба на елаголикс 150 mg веднъж дневно с атазанавир (със или без ритонавир) до 6 месеца.
КИНАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Фостаматиниб	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременната употреба на фостаматиниб с атазанавир (със или без ритонавир) може да повиши плазмената концентрация на R406 – активният метаболит на фостаматиниб. Следете за токсичност от експозицията на R406, водеща до дозовосвързани нежелани събития, като хепатотоксичност и неутропения. Може да е необходимо намаляване на дозата фостаматиниб.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
БИЛКОВИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Едновременното приложение на жълт кантарион с атазанавир може да се очаква да доведе до значимо намаляване на концентрациите на атазанавир в плазмата. Този ефект може да се дължи на индукция на CYP3A4. Съществува риск от загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност (вж. точка 4.3).	Едновременното приложение на атазанавир с продукти, съдържащи жълт кантарион е противопоказано.
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинилестрадиол 25 µg + норгестимат (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Етинилестрадиол AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Етинилестрадиол C_{max}: ↓16% (↓26% ↓5%) Етинилестрадиол C_{min}: ↓37% (↓45% ↓29%) Норгестимат AUC: ↑85% (↑67%↑105%) Норгестимат C_{max}: ↑68% (↑51%↑88%) Норгестимат C_{min}: ↑102% (↑77%↑131%) Докато концентрацията на етинилестрадиол се повишава при самостоятелно приложение на атазанавир, поради инхибирането на UGT и CYP3A4 от атазанавир нетния ефект на атазанавир/ритонавир е намаление на концентрацията на етинилестрадиол поради индуциращия ефект на ритонавир. Повишаването в експозицията на прогестин може да доведе до свързани с това нежелани реакции (напр. инсулинова резистентност, дислипидемия, акне и поява на петна), което би могло да засегне придържането към лечението.	Ако пероралните контрацептиви се прилагат едновременно с атазанавир/ритонавир, се препоръчва те да съдържат поне 30 µg етинилестрадиол и на пациентката да се напомни стриктно да спазва тази схема на контрацепция. Едновременната употреба на атазанавир/ритонавир с други хормонални контрацептиви или перорални контрацептиви, съдържащи прогестогени, различни от норгестимат не е проучвана и следователно трябва да се избягва. Препоръчва се алтернативен надежден метод за контрацепция.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Етиниелестрадиол 35 µg + норетиндрон (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Етиниелестрадиол AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Етиниелестрадиол C_{max}: ↑15% (↓1% ↑32%) Етиниелестрадиол C_{min}: ↑91% (↑57% ↑133%) Норетиндрон AUC: ↑110% (↑68% ↑162%) Норетиндрон C_{max}: ↑67% (↑42% ↑196%) Норетиндрон C_{min}: ↑262% (↑157% ↑409%) Повишаването в експозицията на прогестин може да доведе до свързани с това нежелани реакции (напр. инсулинова резистентност, дислипидемия, акне и поява на петна), което би могло да засегне придържането към лечението.	
ЛИПИДО-МОДИФИЦИРАЩИ СРЕДСТВА		
<i>HMG-CoA редуктазни инхибитори</i>		
Симвастатин Ловастатин	Метаболизма на симвастатин и ловастатин е силно зависим от CYP3A4 и едновременното приложение с атазанавир може да доведе до повишени концентрации.	Едновременното приложение на симвастатин или ловастатин с атазанавир е противопоказано поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. (вж. точка 4.3).
Аторвастатин	Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може също да бъде увеличен при аторвастатин, който също се метаболизира чрез CYP3A4.	Едновременното приложение на аторвастатин с атазанавир не се препоръчва. Ако приложението на аторвастатин се счита за особено необходимо, трябва да се приложи най-ниската възможна доза аторвастатин с внимателно проследяване на безопасността (вж. точка 4.4).
Правастатин Флувастатин	Въпреки, че не е проучено, има възможност за повишаване на експозицията на правастатин или флувастатин, когато се прилагат едновременно с протеазни инхибитори. Правастатин не се метаболизира чрез CYP3A4. Флувастатин се метаболизира частично чрез CYP2C9.	Изисква се повишено внимание

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
<i>Други липидо-модифициращи средства</i>		
Ломитапид	Ломитапид е силно зависим от CYP3A4 за метаболизма и едновременното приложение с атазанавир и с ритонавир може да доведе до повишени концентрации.	Едновременното приложение на ломитапид и атазанавир с ритонавир е противопоказано поради потенциален риск от значително повишени нива на трансаминазите и хепатотоксичност (вж. точка 4.3).
ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ		
Салметерол	Едновременното приложение с атазанавир може да доведе до увеличени концентрации на салметерол и увеличаване на честотата на салметерол-свързаните нежелани събития. Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 инхибиране от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приложение на салметерол с атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4).
ОПИОИДИ		
Бупренорфин, веднъж дневно, стабилна поддържаща доза (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Бупренорфин AUC: ↑67% Бупренорфин C _{max} : ↑37% Бупренорфин C _{min} : ↑69% Норбупренорфин AUC: ↑105% Норбупренорфин C _{max} : ↑61% Норбупренорфин C _{min} : ↑101% Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 и UGT1A1. Концентрациите на атазанавир (когато е прилаган с ритонавир) не са повлияни значително.	Едновременното приложение с атазанавир с ритонавир налага клинично мониториране за седирание и когнитивни ефекти. Може да се обмисли намаляване на дозата на бупренорфин.
Метадон, стабилна поддържаща доза (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Не е наблюдаван значителен ефект върху концентрациите на метадон. При условие, че ритонавир (100 mg два пъти дневно) в ниска доза не е показал значителен ефект върху концентрациите на метадон, въз основа на тези данни не се очаква взаимодействие, ако метадон се прилага едновременно с атазанавир.	Не е необходимо коригиране на дозата ако метадон се прилага едновременно с атазанавир.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
ПУЛМОНАЛНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНΙΑ		
<i>PDE5 Инхибитори</i>		
Силденафил	Едновременното приложение с атазанавир може да доведе до повишени концентрации на PDE5 инхибитора и увеличение на честотата на PDE5-свързаните нежелани събития. Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 инхибиране от атазанавир и/или ритонавир.	Безопасна и ефективна доза в комбинация с атазанавир не е установена за силденафил, когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония. Силденафил е противопоказан, когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония (вж. точка 4.3).
СЕДАТИВИ		
<i>Бензодиазепини</i>		
Мидазолам Триазолам	Мидазолам и триазолам се метаболизират екстензивно чрез CYP3A4. Едновременното приложение с атазанавир може да предизвика силно увеличение на концентрацията на тези бензодиазепини. Не е провеждано проучване за взаимодействие при едновременно приложение на атазанавир с бензодиазепини. Въз основа на данни за други CYP3A4 инхибитори се очаква значимо повишаване на концентрациите на мидазолам в плазмата, когато мидазолам се прилага перорално. Данни от едновременната употреба на мидазолам, прилаган парентерално с други протеазни инхибитори показват възможно 3-4 кратно увеличение на концентрациите на мидазолам в плазмата.	Едновременното приложение на атазанавир с триазолам или мидазолам за перорално приложение е противопоказано (вж. точка 4.3), докато едновременното приложение на атазанавир и парентерален мидазолам изисква повишено внимание. Ако атазанавир се прилага едновременно с парентерален мидазолам, това трябва да става в интензивно отделение или при подобни условия, които осигуряват непосредствено клинично наблюдение и адекватно медицинско обслужване в случай на потискане на дишането и/или продължително седиране. Трябва да се обмисли адаптиране на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от еднократна доза.

В случай на прекратяване на приема на ритонавир от препоръчителната схема на лечение с усилен атазанавир (вж. точка 4.4)

Прилагат се същите препоръки за лекарствени взаимодействия при следните изключения:

- едновременното приложение не се препоръчва с тенофовир, инхибитори на протонната помпа и бупренорфин и е противопоказано с карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал.
- едновременното приложение с фамотидин не се препоръчва, при необходимост се прилага атазанавир без ритонавир 2 часа след или 12 часа преди приема на фамотидин. Единичната доза на фамотидин не трябва да надвишава 20 mg и общата дневна доза на фамотидин не трябва да надвишава 40 mg.

- необходимост от обмисляне на следното:
 - едновременното приложение на апиксабан, дабигатран или ривароксабан и атазанавир без ритонавир може да повлияе на концентрациите на апиксабан, дабигатран или ривароксабан
 - едновременното приложение на вориконазол и атазанавир без ритонавир може да повлияе концентрациите на атазанавир
 - едновременното приложение на флутиказон и атазанавир без ритонавир може да повиши концентрациите на флутиказон в сравнение с флутиказон, приложен самостоятелно
 - при прилагане на орален контрацептив с атазанавир без ритонавир, се препоръчва оралния контрацептив да съдържа не повече от 30 mcg етинилестрадиол
 - не се изисква корекция на дозата на ламотригин

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни при бременни жени (за изхода от 300-1 000 случая на бременност) не показват малформативна токсичност на атазанавир. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Употребата на Атазанавир Viatris с ритонавир може да се обмисли по време на бременност само ако очакваната полза превишава потенциалния риск.

В клинично проучване A1424-182 атазанавир/ритонавир (300/100 mg или 400/100 mg) в комбинация с зидовудин/ламивудин са били прилагани на 41 бременни жени през втория и третия триместър. Шест от 20 (30%) от жените на атазанавир/ритонавир 300/100 mg и 13 от 21 (62%) от жените на атазанавир /ритонавир 400/100 mg са имали хипербилирубинемия степен 3 до 4. В клинично проучване A1424-182 не са наблюдавани случаи на лактатна ацидоза.

Проучването оценява 40 кърмачета, които са получавали профилактично антиретровирусно лечение (което не включва атазанавир) и са имали отрицателен резултат при тест за HIV-1 ДНК по време на раждането и/или през първите 6 месеца след раждането. Три от 20 кърмачета (15%) родени от жени лекувани с атазанавир/ритонавир 300/100 mg и четири от 20 кърмачета (20%) родени от жени лекувани с атазанавир/ритонавир 400/100 mg са били с хипербилирубинемия степен 3-4. Няма доказателство за патологична жълтеница и шест от 40 кърмачета в това проучване са получавали фототерапия за максимум от 4 дни. Няма съобщени случаи на керниктер при новородените.

За препоръки относно дозиране вижте точка 4.2, а за фармакокинетични данни вижте точка 5.2

Не е известно дали назначаването на Атазанавир Viatris с ритонавир на майката по време на бременност ще доведе до ексацербация на физиологичната хипербилирубинемия, а това от своя страна ще предизвика керниктер у новороденото и кърмачето. В периода преди предстоящото раждане е трябва да се обмисли допълнително проследяване.

Кърмене

Атазанавир се открива в кърмата. За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмат.

Фертилитет

В неклинични проучвания върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове, атазанавир променя естралния цикъл, без да оказва ефект върху чифтосването или фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението със схеми, включващи атазанавир има съобщения за поява на замаяност (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на атазанавир е оценен при комбинирано лечение с други антиретровирусни лекарствени продукти по време на контролирани клинични проучвания при 1 806 възрастни пациенти, получаващи атазанавир 400 mg веднъж дневно (1 151 пациенти, средна продължителност 52 седмици и 152 седмици максимална продължителност) или атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg веднъж дневно (655 пациенти, средна продължителност 96 седмици и 108 седмици максимална продължителност).

Нежеланите реакции при пациентите, приемащи атазанавир 400 mg веднъж дневно са били сходни с тези при пациентите, приемащи атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg веднъж дневно, с изключение на жълтеницата и повишени стойности на общ билирубин, които са съобщавани по-често при групата на лечение с атазанавир плюс ритонавир.

При пациентите, приемащи атазанавир 400 mg веднъж дневно или атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg веднъж дневно, единствените, съобщавани много често нежелани реакции, независимо от тяхната тежест, за които се предполага, че имат и най-малко вероятна връзка със схемата на лечение съдържаща атазанавир и един или повече NRTIs са били гадене (20%), диария (10%) и жълтеница (13%). Сред пациентите, приемащи атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg честотата на жълтеницата е била 19%. В голяма част от случаите с жълтеница е била съобщавана в рамките на няколко дни до няколко месеца след началото на лечението (вж. точка 4.4).

По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за хронично бъбречно заболяване при HIV-инфектирани пациенти, лекувани с атазанавир, със или без ритонавир. Голямо проспективно обсервационно проучване показва връзка между повишената честота на хронично бъбречно заболяване и кумулативната експозиция на схеми, съдържащи атазанавир/ритонавир при HIV-инфектирани пациенти, които първоначално са били с нормален eGFR. Тази връзка се наблюдава независимо от експозицията на тенофовир дизопроксил. По време на терапията е необходимо редовно проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.8).

Табличен списък на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции на атазанавир се основава на данни за безопасност от клинични проучвания и постмаркетингов опит. Честотата е определена съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на имунната система:	нечести: свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето:	нечести: намаление на теллото, увеличение на теллото, анорексия, повишен апетит
Психични нарушения:	нечести: депресия, дезориентация, тревожност, безсъние, нарушение на съня, ярки сънища
Нарушения на нервната система:	чести: главоболие; нечести: периферна невропатия, синкоп, амнезия, замаяност, сомнолентност, дисгеузия
Нарушения на окото:	чести: очен иктер
Сърдечни нарушения:	нечести: torsades de pointes ^a редки: удължаване на QTc интервала ^a , едем, палпитация
Съдови нарушения:	нечести: хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:	нечести: диспнея
Стомашно-чревни нарушения:	чести: повръщане, диария, коремна болка, гадене, диспепсия; нечести: панкреатит, гастрит, подуване на корема, афтозен стоматит, флатуленция, ксеростомия
Хепатобилиарни нарушения:	чести: жълтеница нечести: хепатит, холелитиаза ^a , холестаза ^a редки: хепатоспленомегалия, холецистит ^a
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	чести: обрив; нечести: еритема мултиформе ^{a,б} , токсични кожни ерупции ^{a,б} , синдром на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ^{a,б} , ангиоедем ^a , уртикария, алопеция, сърбеж; редки: синдром на Stevens-Johnson ^{a,б} , везикулобулозен обрив, екзема, вазодилатация
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	нечести: мускулна атрофия, артралгия, миалгия; редки: миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:	нечести: нефролитиаза, хематурия, протеинурия, полакиурия; интерстициален нефрит, хронично бъбречно заболяване ^a редки: болка в бъбреците
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:	нечести: гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:	чести: умора; нечести: гръдна болка, неразположение, пирексия, астения; редки: нарушена походка

^a Тези нежелани реакции са идентифицирани по време на постмаркетингово наблюдение, въпреки че, честотите са определени чрез статистическо изчисление, въз основа на общия брой на пациенти, с експозиция на атазанавир в рандомизирани контролирани и други налични клинични проучвания (N = 2321).

^б Вижте описание на избрани нежелани реакции за повече информация.

Описание на избрани нежелани реакции

При пациенти с HIV инфекция, показали тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщават се също за автоимунни заболявания (като болест на Graves и автоимунен хепатит), въпреки че съобщаваното време за начало на заболяването е по-променливо и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Тяхната честотата не е известна (вж. точка 4.4).

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Обрив и свързани синдроми

Обривите обикновено са леки до умерени макулопапулозни кожни ерупции, които се появяват в рамките на първите три седмици от започването на терапия с атазанавир.

При пациенти, приемащи атазанавир, са докладвани синдром на Stevens-Johnson (SJS), еритема мултиформе, токсични кожни ерупции и синдром на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4).

Промени в лабораторните показатели

Най-честата промяна в лабораторните показатели, свързана с приема на атазанавир и един или повече NRTIs е повишението на общия билирубин, съобщавано предимно като повишен индиректен [неконюгиран] билирубин (87% Степен 1, 2, 3 или 4). Повишение на общия билирубин със степен 3 или 4 е отбелязано при 37% (6% степен 4). Сред пациентите, подложени преди на антиретровирусно лечение, лекувани с атазанавир 300 mg веднъж дневно със 100 mg ритонавир веднъж дневно с медиана на продължителност 95 седмици, 53% имат повишение на общия билирубин степен 3-4. Сред пациентите, неподлагани на антиретровирусно лечение, лекувани с атазанавир 300 mg веднъж дневно и със 100 mg ритонавир веднъж дневно с медиана на продължителност 96 седмици, 48% имат повишение на общия билирубин степен 3-4 (вж. точка 4.4).

Други значими промени в лабораторните показатели (степен 3 или 4), съобщени при $\geq 2\%$ от пациентите, приемащи схеми с атазанавир и един или повече NRTIs са: повишена креатининкиназа (7%), повишение на стойностите на аланин-аминотрансфераза/глутамат-пируваттрансаминаза в серума (ALAT/ASAT) (5%), понижение на неутрофилите (5%), повишение на AST/SGOT (3%) и повишение на липазата (3%).

Два процента от пациентите лекувани с атазанавир са имали едновременно повишение степен 3-4 на ALAT/ASAT и степен 3-4 на общия билирубин.

Педиатрична популация

В клинично проучване AI424-020, при педиатрични пациенти от 3-месечна до 18-годишна възраст, които са приемали или пероралния прах, или под формата на капсули са имали средна продължителност на лечението с атазанавир 115 седмици. Профилът на безопасност в това проучване, като цяло е бил сравним с този, наблюдаван при възрастни. Асимптоматен атриовентрикуларен блок първа степен (23%) и втора степен (1%) са съобщавани при педиатричните пациенти. Най-често съобщаваното отклонение в лабораторните показатели при педиатричните пациенти, получаващи атазанавир е било повишение на общия билирубин ($\geq 2,6$ пъти ULN, степен 3-4) при 45% от пациентите.

В клинични проучвания AI424-397 и AI424-451, педиатричните пациенти от 3 месечна до 11-годишна възраст са имали средна продължителност на лечение с атазанавир перорален прах 80 седмици. Не са съобщени смъртни случаи. Профилът на безопасност в тези проучвания като цяло е бил сравним с наблюдавания при предходни проучвания с възрастни и педиатрични пациенти. Най-често съобщаваните отклонения в лабораторните показатели при педиатричните пациенти, които приемат атазанавир перорален прах са били повишаване на общия билирубин ($\geq 2,6$ пъти ULN, степен 3-4; 16%) и повишена амилаза (степен 3-4; 33%), което обикновено не е свързано с панкреаса. В тези проучвания, са съобщавани по-често повишавания на стойностите на ALAT при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни.

Други специални популации

Пациенти със съпътстваща инфекция на вирусен хепатит В и/или С

От 1 151 пациенти, приемащи атазанавир 400 mg веднъж дневно, 177 пациенти са били , със съпътстваща инфекция с хроничен хепатит В или С, а сред 655 пациенти, приемащи атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно, 97 пациенти са били допълнително с хроничен хепатит В или С. При допълнително инфектираните с вируса на хепатит пациенти е по-вероятно да е имало повишение на изходните стойности на трансаминазите в сравнение с пациентите без вирусен хепатит. Не е наблюдавано различие по отношение на честотата на повишение на билирубина между тези две групи с или без вирусен хепатит. Честотата на прилагането на спешно лечение свързано с хепатита или повишението на трансаминазите при пациентите, инфектирани допълнително с вируса на хепатит е била сравними между групите на атазанавир и сравнителните схеми на лечение (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозиран нежелани реакции

Съобщаването на подозиран нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Опитът при остро предозиране с атазанавир при хора е ограничен. Единични дози до 1 200 mg са приемани от здрави доброволци без поява на неблагоприятни симптоматични ефекти. При високи дози, водещи до висока експозиция на лекарството може да се наблюдава жълтеница в резултат на индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия (без да е свързана с промени във функционалните чернодробни тестове) или удължаване на PR интервала (вж. точки 4.4 и 4.8).

Лечението при предозиране с атазанавир трябва да включва общо поддържащо лечение, включително проследяване на жизнените показатели и електрокардиограма (ЕКГ), както и проследяване на клиничния статус на пациента. Ако е показано отделянето на неабсорбирания атазанавир трябва да се постигне чрез предизвикано повръщане или промивка на стомаха. За тази цел може да бъде използван и активен въглен. Няма специфичен антидот при предозиране с атазанавир. Тъй като атазанавир се метаболизира активно в черния дроб и се свързва във висока степен с протеините, диализата не е надеждно средство за отстраняване на този лекарствен продукт от организма в значителна степен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба, протеазен инхибитор, АТС код: J05AE08

Механизъм на действие

Атазанавир е азапептиден HIV-1 протеазен инхибитор (PI). Съединението селективно инхибира вирус-специфичното действие на вирусните Gag-Pol протеини в HIV-1 инфектираните клетки, като по този начин предотвратява образуването на зрели вириони и инфектирането на други клетки.

Антивирусна активност in vitro: атазанавир проявява анти-HIV-1 (включително всички тествани щамове) и анти-HIV-2 активност в клетъчни култури.

Резистентност

Възрастни пациенти, неподлагани на антиретровирусно лечение

В клинични проучвания при пациенти, при които не е провеждано антиретровирусно лечение са лекувани с неусилен атазанавир, замяната на I50L, понякога в комбинация с промяна на A71V, е знаковата замяна за резистентност към атазанавир. Степента на резистентност към атазанавир варира от 3,5- до 29-кратно увеличение, без данни за фенотипна кръстосана резистентност към други PIs. В клинични проучвания на пациенти, при които не е провеждано антиретровирусно лечение, а са лекувани с усилен атазанавир, замяната на I50L не се появява при нито един от пациентите без изходни замени на PI. Замяна при N88S е наблюдавана рядко при пациенти с вирусологичен неуспех на атазанавир (със или без ритонавир). При клинични проучвания замяната при N88S самостоятелно не винаги води до фенотипна резистентност към атазанавир или има постоянно влияние върху клиничната ефективност, въпреки че може да допринесе за намалена чувствителност към атазанавир, когато това е свързано с други протеазни замени.

Таблица 3.: De novo замени при пациенти, при които не е провеждано лечение и наблюдаван неуспех при лечение с атазанавир + ритонавир (Проучване 138, 96 седмици)

Честота	de novo PI замяна (n=26) ^a
>20%	няма
10-20%	няма

^a Брой пациенти със сдвоени генотипове, класифицирани като вирусологични неуспехи (HIV РНК ≥ 400 копия/ml). Замяната M184I/V се появява съответно при 5/26 пациенти с вирусологичен неуспех на атазанавир / ритонавир и при 7/26 пациенти с вирусологичен неуспех на лопинавир/ритонавир.

Възрастни пациенти, подлагани на антиретровирусно лечение

При пациенти от Проучвания 009, 043 и 045, лекувани с антиретровирусни средства, 100 изолата от пациенти, определени като такива с неуспех към лечението, включващо както атазанавир, атазанавир + ритонавир, така и към атазанавир + саквинавир, са определени като развили резистентност към атазанавир. От 60 изолата от пациенти, лекувани с атазанавир или атазанавир + ритонавир, 18 (30%), са показали I50L фенотип, описан преди при нелекувани пациенти.

Таблица 4.: De novo замени при пациенти, подлагани на лечение, при които е наблюдаван неуспех при лечение с атазанавир + ритонавир (Проучване 045, 48 седмици)

Честота	de novo PI замяна (n=35) ^{a,6}
>20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

^a Брой пациенти със сдвоени генотипове, класифицирани като вирусологични неуспехи (HIV РНК ≥ 400 копия/ml).

⁶ Десет пациенти имат изходна фенотипна резистентност към атазанавир + ритонавир ($>5,2$ пъти промяна [fold change, FC]). FC чувствителността в клетъчната култура, съотнесена към изходния референтен щам, е изчислена с помощта на PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, САЩ).

Никои от *de novo* замените (вж. Таблица 4) не са специфични за атазанавир и може да отразяват повторната поява на архивирана резистентност на атазанавир + ритонавир при популацията, подлагана на лечение, в Проучване 045.

Резистентността при пациенти с предходно антиретровирусно лечение възниква главно чрез кумулиране на големи и малки замени, обуславящи резистентност, описани преди като свързани с резистентност към протеазни инхибитори.

Клинични резултати

При възрастни пациенти, неподлагани на антиретровирусно лечение

Проучване 138 е международно рандомизирано, открито, многоцентрово проспективно проучване при нелекувани пациенти, сравняващо атазанавир/ритонавир (300 mg /100 mg веднъж дневно) с лопинавир/ ритонавир (400 mg /100 mg два пъти дневно), всяка схема в комбинация с фиксирана доза тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (300 mg /200 mg таблетки веднъж дневно). Рамото на атазанавир/ритонавир показва подобна (не по-малка) антивирусна ефикасност в сравнение с рамото лопинавир/ритонавир, оценено като процент пациенти с HIV РНК < 50 копия/ml на 48 седмица (Таблица 5).

Анализите на данните през 96-те седмици на лечение показват продължителност на антивирусната активност (Таблица 5).

Таблица 5: Резултати за ефикасност в Проучване 138^a

	Атазанавир/ритонавир ^б (300 mg/100 mg веднѣж дневно) n=440		Лопинавир/ритонавир ^б (400 mg/100 mg два пъти дневно) n=443	
Показател	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48	Седмица 96
HIV РНК <50 копия/ml, %				
Всички пациенти ^г	78	74	76	68
Изчисляване на разликата [95% CI] ^г	Седмица 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Седмица 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Анализ на данните по протокол ^е	86 (n=392 ^ф)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Изчисляване на разликата ^а [95% CI]	Седмица 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Седмица 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV РНК <50 копия/ml, % по изходна характеристика ^г				
HIV РНК				
<100 000 копия/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 копия/ml	74 (n=223 ^г)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4 брой				
<50 клетки/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 до <100 клетки/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 до <200 клетки/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 клетки/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
HIV РНК средна промяна спрямо изходната стойност, log ₁₀ копия/ml				
Всички пациенти	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 средна промяна спрямо изходните стойности, клетки/mm ³				
Всички пациенти	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)

Показател	Атазанавир/ритонавир ^б (300 mg/100 mg веднъж дневно) n=440		Лопинавир/ритонавир ^в (400 mg/100 mg два пъти дневно) n=443	
	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48	Седмица 96
CD4 средна промяна спрямо изходно ниво, клетки/mm³ по изходна характеристика				
HIV РНК <100,000 копия/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 копия/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^а Средният изходен брой на CD4 клетките е 214 клетки/mm³ (между 2 и 810 клетки/mm³), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е 4,94 log₁₀ копия/ml (между 2,6 и 5,88 log₁₀ копия/ml).

^б Атазанавир/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

^в Лопинавир/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

^г Intent-to-treat анализ, при който липсващите стойности са считани за неуспехи.

^д Анализ на данните по протокол: изключва незавършилите проучването, както и пациентите с големи отклонения в протокола.

^е Брой оценени пациенти.

Данни от прекратяване на приема на ритонавир при схема с усилен атазанавир (вж. също точка 4.4)

Проучване 136 (INDUMA)

В отворено, рандомизирано сравнително проучване, проследяващо фаза на индукция от 26-до 30-седмици с атазанавир 300 mg + ритонавир 100 mg веднъж дневно и два NRTIs, неусилен атазанавир 400 mg веднъж дневно и два NRTIs, приложени по време на 48 седмична поддържаща фаза (n=87) са имали сходна антивирусна ефикасност в сравнение с атазанавир + ритонавир и два NRTIs (n=85) при HIV-инфектирани пациенти с напълно потисната HIV репликация, както е оценено спрямо пропорцията на пациентите с HIV РНК < 50 копия/ml: 78% от пациентите на лечение с неусилен атазанавир и два NRTIs, в сравнение с 75% на лечение с атазанавир + ритонавир и два NRTIs.

Единадесет пациенти (13%) в групата на неусилен атазанавир и 6 пациенти (7%) в групата на атазанавир + ритонавир са имали вирусологичен рибавунд. Четирима пациенти в групата на неусилен атазанавир и двама в групата на атазанавир + ритонавир са имали HIV РНК > 500 копия/ml по време на поддържащата фаза. Нито един пациент от групите не е показал резистентност към протеазен инхибитор. M184V заместването в обратната транскриптаза, водещо до резистентност към ламивудин и емтрицитабин, е открито при 2 пациента в групата на неусилен атазанавир и 1 пациент в групата на атазанавир + ритонавир.

В групата на неусилен атазанавир има по-малко случаи на прекратяване на лечението (1 спрямо 4 пациента в групата на атазанавир + ритонавир). В групата на неусилен атазанавир има по-малко случаи на хипербилирубинемия и жълтеница (18 и 28 пациенти, съответно) в сравнение с групата на атазанавир + ритонавир.

Възрастни пациенти с предшестващо антиретровирусно лечение

Проучване 045 е рандомизирано многоцентрово проучване, което сравнява атазанавир/ритонавир (300/100 mg веднъж дневно) и атазанавир/саквинавир (400/1 200 mg веднъж дневно), с лопинавир + ритонавир (400/100 mg фиксирана дозова комбинация два пъти дневно), като всеки от режимите е комбиниран с тенофовир дизопроксил фумарат (вж. точки 4.5 и 4.8) и един NRTI, при пациенти с вирусологичен неуспех на два или повече предходни схеми, съдържащи най-малко един PI, NRTI и NNRTI. При рандомизирани пациенти, средната продължителност на предишна антиретровирусна експозиция е била 138 седмици при PIs, 281 седмици при NRTIs и 85 седмици при NNRTIs. В началото на лечението 34% от пациентите са приемали PI, а 60% са приемали NNRTI. Петнадесет от 120

(13%) пациенти от групата на лечение с атазанавир + ритонавир и 17 от 123 (14%) пациенти от групата на лопинавир + ритонавир са имали четири или повече PI замени на L10, M46, I54, V82, I84 и L90. Тридесет и два процента от пациентите в проучването са имали вирусен шам с по-малко от две NRTI замени.

Първичната крайна точка е осреднената във времето разлика в промяната спрямо изходната стойност на HIV РНК за периода от 48 седмици (Таблица 6).

Таблица 6: Резултати за ефикасност на Седмица 48^a и на Седмица 96 (Проучване 045)

Показател	ATV/RTV ^б (300 mg/100 mg веднъж дневно) n=120		LPV/RTV ^в (400 mg/100 mg два пъти дневно) n=123		Средна разлика ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI] ^г	
	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48	Седмица 96
HIV РНК Средна промяна от изходната стойност, log₁₀ копия/ml						
Всички пациенти	-1,93 (n=90 ^д)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV РНК <50 копия/ml, %^е (отговарящи/оценими)						
Всички пациенти	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV РНК <50 копия/ml по избрани изходни PI замени,^{е,ж} % (отговарящи/оценими)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
CD4 Средна промяна от изходната стойност, клетки/mm³						
Всички пациенти	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

^a Средният изходен брой CD4 клетки е 337 клетки/mm³ (между 14 и 1 543 клетки/mm³), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е 4,4 log₁₀ копия/ml (между 2,6 и 5,88 log₁₀ копия/ml).

^б ATV/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

^в LPV/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

^г Доверителен интервал.

^д Брой оценими пациенти.

^е Intent-to-treat анализ, при който липсващите стойности са считани за неуспехи. Респондери на LPV/RTV, които са завършили лечението преди Седмица 96, са изключени от анализа на Седмица 96. Процентите пациенти с HIV РНК < 400 копия/ml са били 53% и 43% за ATV/RTV и 54% и 46% за LPV/RTV, съответно през седмици 48 и 96.

^ж Избрани замени включват всяка промяна в позиции L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 и L90 (0-2, 3, 4 или повече) на изходно ниво.

NA = неприложимо.

По време на 48-седмичното лечение средните промени в стойностите на HIV РНК спрямо изходните за атазанавир + ритонавир и за лопинавир + ритонавир са сходни (не по-малка ефикасност). Подобни резултати са установени и при метода на анализ (средна разлика от порядъка на 0,11, 97,5% доверителен интервал [-0,15, 0,36]). При ИТТ анализа, изключващ липсващи стойности, процентът на пациентите с HIV РНК < 400 копия/ml (< 50 копия/ml) при рамото атазанавир + ритонавир е 55% (40%), а при рамото с лопинавир + ритонавир 56% (46%).

По време на 96-седмичното лечение средните промени на HIV РНК спрямо изходните стойности при атазанавир + ритонавир и при лопинавир + ритонавир отговарят на критериите за не по-малка ефикасност при проследяваните случаи. Подобни резултати са установени и при метода на анализ. При ИТТ анализа, изключващ липсващите данни, процентът на пациентите с

HIV РНК < 400 копия/ml (< 50 копия/ml) при атазанавир + ритонавир е 84% (72%), а при лопинавир + ритонавир – съответно 82% (72%). Важно е да се подчертае, че по време на този 96 седмичен анализ, като цяло 48% от пациентите са завършили проучването.

Атазанавир + саквинавир е показал по-малка ефикасност спрямо лопинавир + ритонавир.

Педиатрична популация

Оценяването на фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на атазанавир се основава на данни от отворено, многоцентрово клинично проучване AI424-020, проведено при пациенти от 3-месечна до 21-годишна възраст. Общо в това проучване 182 педиатрични пациенти (81 антиретровирусно-нелекувани и 101 антиретровирусно-лекувани) са получавали веднъж дневно атазанавир (капсули или под формата на прах), със или без ритонавир, в комбинация с два NRTIs.

Клиничните данни, получени от това проучване, са недостатъчни за да подкрепят употребата на атазанавир (със или без ритонавир) при деца под 6-годишна възраст.

Данните за ефикасност наблюдавани при 41 педиатрични пациента от 6- до 18-годишна възраст, които са приемали атазанавир капсули с ритонавир, са представени в Таблица 7. При нелекувани педиатрични пациенти средният изходен брой на CD4 клетките е бил 344 клетки/mm³ (диапазон: от 2 до 800 клетки/mm³), а средната изходна стойност на HIV 1 РНК в плазмата е била 4,67 log₁₀ копия/ml (диапазон: от 3,70 до 5,00 log₁₀ копия/ml). За лекуваните педиатрични пациенти средният изходен брой на CD4 клетките е бил 522 клетки/mm³ (диапазон: от 100 до 1157 клетки/mm³), а средната изходна стойност на HIV 1 РНК в плазмата е била 4,09 log₁₀ копия/ml (диапазон: от 3,28 до 5,00 log₁₀ копия/ml).

Таблица 7: Резултати за ефикасност (педиатрични пациенти от 6- до 18-годишна възраст) на Седмица 48 (Проучване AI424-020)

Показател	Нелекувани пациенти атазанавир капсули/ритонавир (300 mg/100 mg веднъж дневно) n=16	Лекувани пациенти атазанавир капсули/ритонавир (300 mg/100 mg веднъж дневно) n=25
HIV РНК <50 копия/ml, %^a		
Всички пациенти	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV РНК <400 копия/ml, %^a		
Всички пациенти	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 Средна промяна от изходната стойност, клетки/mm³		
Всички пациенти	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
HIV РНК <50 копия/ml от избрани изходни PI замени,^b % (отговарящи/оценими^c)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Intent-to-treat анализ, при който липсващите стойности са считани за неуспехи.

^b Брой оценими пациенти.

^b PI главни: L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PIвторостепенни: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^c Включва пациенти с изходни данни за резистентност.

NA = неприложимо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на атазанавир са оценени при здрави доброволци (възрастни) и при HIV-инфектирани пациенти, установени са значими различия между тези две групи. Фармакокинетика на атазанавир е нелинейна.

Абсорбция

При HIV-инфектирани пациенти (n=33, комбинирани проучвания) многократното приложение на атазанавир 300 mg веднъж дневно заедно с ритонавир 100 mg веднъж дневно с храна води до средно геометрична C_{max} (CV%) на атазанавир от порядъка на 4 466 (42%) ng/ml, достигната за около 2,5 часа. Средно геометричните (CV%) на C_{min} и AUC на атазанавир са съответно 654 (76%) ng hr/ml и 44185 (51%) ng hr/ml.

При HIV-инфектирани пациенти (n=13), многократното приложение на атазанавир 400 mg (без ритонавир) веднъж дневно с храна води до средно геометрична C_{max} (CV%) на атазанавир от порядъка на 2 298 (71) ng/ml, достигната за около 2 часа. Средно геометричните C_{min} и AUC (CV%) на атазанавир са съответно 120 (109) ng/ml и 14 874 (91) ng•h/ml.

Ефект на храната

Едновременното приложение на атазанавир и ритонавир с храна оптимизира бионаличността на атазанавир. Едновременното приложение на единична доза от атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg с лека храна води до увеличаване с 33% на AUC и 40% повишение на C_{max} и на 24-часовите концентрации на атазанавир в сравнение с тези при прием на гладно. Едновременното приложение с богата на мазнини храна не повлиява AUC на атазанавир в сравнение с приема на гладно и C_{max} остава в границите на 11% от стойностите на гладно. Концентрациите 24 часа след богата на мазнини храна се повишават с приблизително 33% поради забавена абсорбция; медианата на T_{max} се увеличава от 2,0 на 5,0 часа. Приложението на атазанавир с ритонавир с лека или с богата на мазнини храна намалява коефициента на вариация за AUC и C_{max} с приблизително 25% спрямо стойностите на гладно. За увеличаване на бионаличността и минимизиране на вариабилността, атазанавир трябва да се приема с храна.

Разпределение

Атазанавир се свързва със серумните протеини в приблизително 86% при концентрации, вариращи от 100 до 10 000 ng/ml. Атазанавир се свързва както с алфа-1-киселинния гликопротеин (AAG) така и с албумина в сходна степен (съответно 89% и 86%, при 1 000 ng/ml). В проучване с многократно приложение на 400 mg атазанавир веднъж дневно с лека храна за период от 12 седмици при HIV-инфектирани пациенти, атазанавир е установен в цереброспиналната и семенната течност.

Биотрансформация

Проучвания при хора и *in vitro* изследвания с използване на човешки чернодробни микrozоми показват, че атазанавир се метаболизира предимно от CYP3A4 изоензимите до оксигенирани метаболити. След това метаболитите се екскретират с жлъчката, като несвързани, така и под формата, на глюкуронирани метаболити. Допълнителни второстепенни метаболити пътища включват N-деалкилиране и хидролиза. В плазмата са установени два второстепенни метаболита на атазанавир. Нито единия, нито другия метаболит са показали *in vitro* антивирусна активност.

Елиминиране

След еднократна доза от 400 mg ^{14}C -атазанавир, 79% и 13% от радиоактивност е установена съответно във фецеса и урината. Непромененото количество на лекарството във фецеса и урината е съответно около 20% и 7% от приетата доза. След 2-седмично приложение на 800 mg веднъж дневно, средно 7% от лекарството се екскретира с урината в непроменен вид. При HIV-

инфектирни възрастни пациенти (n= 33 комбинирани проучвания) средният елиминационен полуживот на атазанавир в интервала между дозите е 12 часа в равновесно състояние след приема на 300 mg дневно заедно с ритонавир 100 mg, веднъж дневно, с лека храна.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При здрави участници, бъбречното елиминиране на атазанавир в непроменен вид е около 7% от приетата доза. Няма данни относно фармакокинетиката на атазанавир с ритонавир при пациенти с бъбречна недостатъчност. Атазанавир (без ритонавир) е проучван при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (n=20), включително при такива на хемодиализа, при многократно дозиране с 400 mg веднъж дневно. Въпреки че това проучване представя някои ограничения (т.е. не са проучвани концентрациите на несвързаното лекарство), резултатите предполагат, че фармакокинетичните параметри на атазанавир са понижени с 30% до 50% при пациенти на хемодиализа в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Механизмът на това понижаване не е известен. (Вижте точки 4.2 и 4.4.)

Чернодробно увреждане

Атазанавир се метаболизира и елиминира главно през черния дроб. Атазанавир (без ритонавир) е проучван при възрастни пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (14 Child-Pugh Class B и 2 Child-Pugh Class C пациенти) при прилагане на единична доза от 400 mg. Средната стойност на $AUC_{(0-\infty)}$ е с 42% по-висока при пациенти с увредена чернодробна функция в сравнение със здрави индивиди. Средният полуживот на атазанавир при пациенти с чернодробно увреждане е 12,1 часа в сравнение с 6,4 часа при здрави индивиди. Не е проучено влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на атазанавир след прием на доза от 300 mg с ритонавир. При пациенти с умерено до тежко нарушение на чернодробната функция се очаква повишаване на концентрациите на атазанавир с или без ритонавир (вж. точки 4.2, 4.3, и 4.4).

Възраст/пол

Проведено е проучване върху фармакокинетиката на атазанавир при 59 здрави мъже и жени (29 млади и 30 в старческа възраст). Не са установени клинично значими фармакокинетични различия по отношение на възрастта и пола.

Раса

Популационния фармакокинетичен анализ на данни от клинични проучвания фаза II не показва влияние на расата върху фармакокинетиката на атазанавир.

Бременност

Фармакокинетичните данни при HIV-инфектирани бременни жени, които са получавали атазанавир капсули с ритонавир са представени в Таблица 8.

Таблица 8: Фармакокинетика в равновесно състояние на атазанавир с ритонавир при HIV-инфектирани бременни жени след хранене

	атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg		
Фармакокинетичен параметър	2ри Триместър (n=9)	3ти Триместър (n=20)	След раждане ^a (n=36)
C_{max} ng/ml	3 729,09	3 291,46	5 649,10
Средногеометрична (CV%)	(39)	(48)	(31)
AUC ng•h/ml	34 399,1	34 251,5	6 0532,7
Средногеометрична (CV%)	(37)	(43)	(33)

	атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg		
Фармакокинетичен параметър	2ри Триместър (n=9)	3ти Триместър (n=20)	След раждане ^a (n=36)
C _{min} ng/ml ^b	663,78	668,48	1 420,64
Средногеометрична (CV%)	(36)	(50)	(47)

^a Максималните концентрации и AUC на атазанавир са приблизително 26-40% по-високи по време на периода след раждане (4-12 седмици) в сравнение с тези исторически наблюдавани при HIV инфектирани, небременни пациентки. Най-ниските концентрации на атазанавир в плазмата са били приблизително 2 пъти по-високи през периода след раждане в сравнение с тези исторически наблюдавани при HIV инфектирани небременни пациентки.

^b C_{min} е концентрация 24 часа след прием на дозата.

Педиатрична популация

Има тенденция към по-висок клирънс при по-малките деца, съотнесено към тяхното тегло. В резултат на това се наблюдават по-високи съотношения на максималните към най-ниски стойности. Въпреки това, в рамките на препоръчителните дози, средногеометричните експозиция на атазанавир (C_{min}, C_{max} и AUC) при педиатрични пациенти се очаква да бъдат сходни с наблюдаваните при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за токсичност при многократно прилагане, проведени при мишки, плъхове и кучета, находките свързани с атазанавир ефекти се ограничават предимно до черния дроб и включват най-общо минимално до леко повишение на билирубина в серума и чернодробните ензими, хепатоцелуларна вакуолизация и хипертрофия, като само при женските мишки е наблюдавана и некроза на единични клетки в черния дроб. Системните експозиции на атазанавир при мишки (мъжки), плъхове и кучета, при дози, свързани с чернодробни промени са поне еквивалентни на тези наблюдавани при хора приемащи 400 mg веднъж дневно. При женски мишки, експозицията на атазанавир при доза, водеща до некроза на единични клетки е 12 пъти по-висока от експозицията при хора, приемащи 400 mg веднъж дневно. Стойностите на холестерол и глюкоза в серума са били минимално до леко увеличени при плъхове, но не и при мишки или кучета.

При *in vitro* изследвания клонирани човешки калиеви канали от сърдечна тъкан (hERG) се инхибират в 15% при концентрация на атазанавир (30 µM), което отговаря на 30 пъти по-високи концентрации на свободно лекарство при C_{max} при хора. Подобни концентрации на атазанавир, повишават с 13% продължителността на акционния потенциал (APD₉₀) при проучване върху влакната на Purkinje при зайци. Електрокардиографски промени (синусова брадикардия, удължаване на PR интервала, удължаване на QT интервала и удължаване на QRS комплекса) са наблюдавани само в рамките на първите 2 седмици от проучване за токсичност при кучета, при перорално приложение. Следващи проучвани за токсичност при перорално приложение при кучета с продължителност 9 месеца не показват електрокардиографски промени, свързани с лечението. Клиничната значимост на тези неклинични данни все още не е установена. Възможността за появата на сърдечни ефекти при приложението на този продукт при хора не може да бъде изключена (вж. точки 4.4 и 4.8). В случай на предозиране трябва да се има предвид възможността за удължаване на PR интервала (вж. точка 4.9).

При проучвания върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове, атазанавир променя естралния цикъл, без да оказва ефект чифтосването или върху фертилитета. Не е наблюдаван тератогенен ефект при плъхове или зайци при токсични за майката дози. При бременни зайци, са наблюдавани груби стомашни и интестинални лезии при приложени на мъртви или умиращи женски при дози, 2 и 4 пъти по-високи от най-високата доза, приложена по време на определено проучване върху ембрионалното развитие. При оценка на пре- и постнатално развитие при плъхове, атазанавир води до преходно редуциране на телесното тегло на потомството при токсична за майката доза. Системните експозиция на атазанавир при

токсични за майката дози са почти същата или малко по-изразена от тези наблюдавана при човека при приложението на дози от 400 mg веднъж дневно.

Атазанавир дава отрицателен резултат при тест на Ames за обратни мутации, но индуцира хромозомни аберации *in vitro* както при наличието така и при липсата на метаболитно активиране. В *in vivo* проучвания при плъхове, атазанавир не води до образуването на микронуклеуси в костния мозък, увреждане на ДНК в дуоденума или неочаквана ДНК-репликация в черния дроб при плазмени и тъканни концентрации превишаващи кластогенните.

При дългосрочни проучвания за канцерогенност на атазанавир при мишки и плъхове, е наблюдавана повишена честота на доброкачествени аденоми на черния дроб, но само при женските мишки. Това вероятно се дължи на цитотоксичните чернодробни промени, манифестирани с некроза на единични клетки и се смята, че няма значение при очакваните терапевтични експозиции при хора. Няма данни за канцерогенност при мъжки мишки и плъхове.

При *in vitro* проучване върху очното дразнене, атазанавир води до потъмняване на роговицата, което показва, че би могъл да има дразнещ ефект върху очите при директен контакт с тях.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Лактоза монохидрат
Кросповидон
Магнезиев стеарат

Състав на капачето на капсулата 150 mg

Железен оксид, червен (E172)
Титанов диоксид (E171)
Патент синьо V (E131)
Желатин

Състав на тялото на капсулата 150 mg

Титанов диоксид (E171)
Патент синьо V (E131)
Желатин

Състав на капачето на капсулата 200 mg

Титанов диоксид (E171)
Индигокармин (E132)
Желатин

Състав на тялото на капсулата 200 mg

Железен оксид, жълт (E172)
Титанов диоксид (E171)
Патент синьо V (E131)
Желатин

Състав на капачето на капсулата 300 mg

Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Състав на тялото на капсулата 300 mg

Железен оксид, червен (E172)
Титанов диоксид (E171)
Патент синьо V (E131)
Желатин

Масило

Шеллак
Пропиленгликол,
Амоняк, концентриран разтвор
Железен оксид, черен (E172)
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

За бутилките: След първото отваряне да се използват в рамките на 90 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

150 mg

Блистери от ОРА/Алуминий/PVC-Алуминий, съдържащи 60, 60 x 1 (еднодозови) капсули.
Блистеери от PVC/PVDC/-Алуминий, съдържащи 60, 60 x 1 (еднодозови) капсули.
Бутилка от HDPE, затворена с полипропиленова капачка на винт, съдържаща 60 капсули.

200 mg

Блистери от ОРА/Алуминий/PVC-Алуминий съдържащ 60, 60 x 1 (еднодозови) капсули.
Блистеери от PVC/PVDC/-Алуминий, съдържащи 30, 60, 60 x 1 (еднодозови) капсули.
Бутилка от HDPE, затворена с полипропиленова капачка защитена от деца съдържаща 60 капсули.

300 mg

Блистери от ОРА/Алуминий/PVC-Алуминий съдържащ 30, 30 x 1 (еднодозови) капсули.
Блистеери от PVC/PVDC/-Алуминий, съдържащи 30, 30 x 1 (еднодозови) капсули.
Бутилка от HDPE, затворена с полипропиленова капачка защитена от деца съдържаща 30, 90 капсули.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1091/001
EU/1/16/1091/002
EU/1/16/1091/003
EU/1/16/1091/004
EU/1/16/1091/005
EU/1/16/1091/006
EU/1/16/1091/007
EU/1/16/1091/008
EU/1/16/1091/009
EU/1/16/1091/010
EU/1/16/1091/011
EU/1/16/1091/012
EU/1/16/1091/013
EU/1/16/1091/014
EU/1/16/1091/015
EU/1/16/1091/016
EU/1/16/1091/017

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 22 август 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Унгария

Viatrix Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, раздел 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР ЗА 150 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атазанавир Viatris 150 mg твърди капсули
атазанавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg атазанавир (като сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули
60 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба
Капсулите трябва да се гълтат цели. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1091/001
EU/1/16/1091/002
EU/1/16/1091/011
EU/1/16/1091/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Атазанавир Viartis 150 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕРИ ЗА 150 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атазанавир Viatris 150 mg твърди капсули
атазанавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА ЗА 150 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атазанавир Viatris 150 mg твърди капсули
атазанавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg атазанавир (като сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба
Капсулите трябва да се гълтат цели. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След първото отваряне: Да се използват в рамките на 90 дни.
Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1091/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Атазанавир Viatris 150 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА ЗА 150 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атазанавир Viatris 150 mg твърди капсули
атазанавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg атазанавир (като сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След първото отваряне: Да се използват в рамките на 90 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1091/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР ЗА 200 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атазанавир Viatris 200 mg твърди капсули
атазанавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg атазанавир (като сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули
60 твърди капсули
60 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба
Капсулите трябва да се гълтат цели. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1091/004
EU/1/16/1091/005
EU/1/16/1091/013
EU/1/16/1091/014
EU/1/16/1091/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Атазанавир Viartis 200 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕРИ ЗА 200 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атазанавир Viatris 200 mg твърди капсули
атазанавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА ЗА 200 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атазанавир Viatris 200 mg твърди капсули
атазанавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg атазанавир (като сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба
Капсулите трябва да се гълтат цели. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След първото отваряне: Да се използват в рамките на 90 дни.
Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1091/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Атазанавир Viatris 200 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА ЗА 200 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атазанавир Viatris 200 mg твърди капсули
атазанавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg атазанавир (като сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След първото отваряне: Да се използват в рамките на 90 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1091/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР ЗА 300 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атазанавир Viatris 300 mg твърди капсули
атазанавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 300 mg атазанавир (като сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули
30 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба
Капсулите трябва да се гълтат цели. Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1091/007
EU/1/16/1091/008
EU/1/16/1091/016
EU/1/16/1091/017

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Атазанавир Viartis 300 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕРИ ЗА 300 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атазанавир Viatris 300 mg твърди капсули
атазанавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА ЗА 300 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атазанавир Viatris 300 mg твърди капсули
атазанавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 300 mg атазанавир (като сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули
90 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба
Капсулите трябва да се гълтат цели. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След първото отваряне: Да се използват в рамките на 90 дни.
Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1091/009
EU/1/16/1091/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Атазанавир Viatris 300 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА ЗА 300 MG ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атазанавир Viatris 300 mg твърди капсули
атазанавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 300 mg атазанавир (като сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули
90 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба
Капсулите трябва да се гълтат цели. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След първото отваряне: Да се използват в рамките на 90 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1091/009
EU/1/16/1091/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Атазанавир Viatris 150 mg твърди капсули
Атазанавир Viatris 200 mg твърди капсули
Атазанавир Viatris 300 mg твърди капсули
атазанавир (atazanavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Атазанавир Viatris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Атазанавир Viatris
3. Как да приемате Атазанавир Viatris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Атазанавир Viatris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Атазанавир Viatris и за какво се използва

Атазанавир Viatris е **антивирусно (или антиретровирусно) лекарство**. Той е един от представителите на групата наречена протеазни инхибитори. Тези лекарства контролират инфекцията причинена от вируса на човешкия имунодефицит (ХИВ) чрез потискане на един белтък, необходим за размножаването на вируса на ХИВ. Те действат чрез намаляване на количеството на ХИВ в организма, което води до усилване на имунната система. По този начин Атазанавир Viatris понижава риска от развитието на заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията.

Атазанавир Viatris капсули може да бъде използван при възрастни и деца на и над 6 години. Вашият лекар Ви е предписал Атазанавир Viatris, тъй като Вие сте инфектирани с вируса на човешкия имунодефицит (ХИВ), който причинява синдрома на придобития имунодефицит (СПИН). Той обикновено се прилага в комбинация с други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас коя е най-добрата комбинация от тези лекарства с Атазанавир Viatris за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Атазанавир Viatris

Не приемайте Атазанавир Viatris

- **ако сте алергични** към атазанавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **ако имате умерени до тежки чернодробни проблеми**. Вашият лекар ще прецени колко тежко е Вашето чернодробно заболяване, преди да реши дали може да приемате Атазанавир Viatris
- **ако приемате някое от следните лекарства:** вижте също *Други лекарства и Атазанавир Viatris*
 - рифампицин, антибиотик използван при лечение на туберкулоза
 - астемизол или терфенадин (често използвани за лечение на алергични симптоми, тези лекарства може да се отпускат и без рецепта); цизаприд (използва се за

лечение на стомашен рефлукс, наричан понякога киселини в стомаха); пимозид (използва се за лечение на шизофрения); хинидин или бепридил (използват се за коригиране на сърдечния ритъм); ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, метилергоновин (използвани за лечение на главоболие); алфузозин (използва се за лечение на уголемена простата)

- кветиапин (използван за лечение на шизофрения, биполярно афективно разстройство и голям депресивен епизод)
- луразидон (използван за лечение на шизофрения)
- лекарства, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, билков продукт)
- триазолам и перорално прилаган мидазолам (приеман през устата)(използвани, за да подобри съня и/или за облекчаване на тревожността)
- ломитапид, симвастатин и ловастатин (използвани за понижаване на холестерола в кръвта)
- продукти, съдържащи гразопревир, включително комбинация с фиксирана доза елбасвир/гразопревир и комбинация с фиксирана доза глецапревир/пилбрентасвир (използвана за лечение на хронична инфекция с хепатит С).
- апалутамид (използван за лечение на рак на простатата), енкорафениб (използван за лечение на рак) и ивосидениб (използван за лечение на рак)
- карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин (използвани за лечение на гърчове).

Не приемайте силденафил с Атазанавир Viatris, когато силденафил се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония. Силденафил се използва също така и за лечение на еректилна дисфункция. Информирайте Вашия лекар ако приемате силденафил за лечение на еректилна дисфункция.

Информирайте веднага Вашия лекар, ако нещо от изброеното по-горе се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Атазанавир Viatris не лекува ХИВ инфекцията. Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

Някои хора ще се нуждаят от специални грижи преди или докато приемат Атазанавир Viatris. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Атазанавир Viatris и се уверете, че Вашия лекар знае:

- ако страдате от хепатит В или С
- ако развиете признаци или симптоми за камъни в жлъчката (болка от дясната страна на стомаха)
- ако имате хемофилия тип А или В
- ако имате нужда от хемодиализа

Атазанавир може да повлияе на функцията на Вашите бъбреци.

Съобщава се за камъни в бъбреците при пациенти, приемащи атазанавир. Ако развиете признаци или симптоми на камъни в бъбреците (болка от страни на тялото, кръв в урина, болка при уриниране), моля незабавно информирайте Вашия лекар.

При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и ако са имали опортюнистична инфекция, може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции, скоро след започване на анти –ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобряване на имунният отговор, което позволява на организма да се бори със съществуващите вече инфекции, без видими симптоми. Ако забележите някакви симптоми на инфекция, моля уведомете незабавно Вашия лекар. Освен опортюнистични инфекции, след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията, може да се появят също и автоимунни нарушения (състояние, което настъпва, когато имунната система атакува здрава тъкан в организма). Автоимунните нарушения може да се появят много месеци след започване на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и ходилата и преминаваща нагоре към тялото,

сърцебиене, тремор или свръхактивност, моля информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

При някои от пациентите, които провеждат комбинирано антиретровирусно лечение, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някои от тези признаци, моля, уведомете Вашия лекар.

При пациенти, получаващи атазанавир, е наблюдавана хипербилирубинемия (повишаване на стойностите на билирубин в кръвта). Признаците може да бъдат леко пожълтяване на кожата или очите. Ако забележите някои от тези симптоми, моля информирайте Вашия лекар.

При пациенти, получаващи атазанавир, са наблюдавани сериозни кожни обриви, включително синдром на Stevens-Johnson. При поява на обрив, незабавно информирайте Вашия лекар.

Ако забележите промяна в начина, по който бие сърцето Ви (промяна в сърдечния ритъм), моля уведомете Вашия лекар.

Може да се наложи сърдечно мониториране при деца, които приемат Атазанавир Viatris. Лекарят на Вашето дете ще прецени това.

Деца

Не давайте това лекарство на деца под 3-месечна възраст и с тегло под 5 kg. Употребата на атазанавир при деца под 3-месечна възраст и тегло под 5 kg не е проучена поради риск от сериозни усложнения.

Други лекарства и Атазанавир Viatris

Не трябва да приемате Атазанавир Viatris заедно с определени лекарства. Те са изброени в точка

Не приемайте Атазанавир Viatris, в началото на точка 2.

Има други лекарства, които не трябва да се смесват с Атазанавир Viatris. Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Особено важно е да споменете:

- други лекарства за лечение на ХИВ инфекция (например индинавир, невирапин и ефавиренц)
- софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (използван за лечение на хепатит С)
- силденафил, варденафил или тадалафил (използвани от мъжете за лечение на импотентност (еректилна дисфункция))
- ако приемате перорален контрацептив ("**хапчето**") с Атазанавир Viatris за предотвратяване на бременност, бъдете сигурна, че го приемате точно, както е предписал Вашият лекар и не пропускайте нито една доза.
- някои лекарства използвани за лечение на заболявания, свързани с киселини в стомаха (например антиациди, които се приемат 1 час преди или 2 часа след прием на Атазанавир Viatris, H₂-блокери, като фамотидин и инхибитори на протонната помпа, като омепразол)
- лекарства за понижаване на кръвното налягане, за забавяне на сърдечната честота или за коригиране на сърдечния ритъм (амиодарон, дилтиазем, лидокаин за системно приложение, верапамил)
- аторвастатин, правастатин и флувастатин (използвани за понижаване на холестерола в кръвта)
- салметерол (използван за лечение на астма)

- циклоспорин, такролимус и сиролимус (лекарства за потискане ефектите на имунната система)
- определени антибиотици (рифабутин, кларитромицин)
- кетоконазол, итраконазол и вориконазол (противогъбично лекарство)
- апиксабан, дабигатран, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел, празугрел и тикагрелор (използван за намаляване на съсирването на кръвта)
- ламотрижин (antiepileptik)
- иринотекан (използван при лечение на рак)
- елаголикс (антагонист на рецептора на гонадотропин-освобождаващ хормон, използван за лечение на тежка болка при ендометриоза)
- фостаматиниб (използван за лечение на хронична имунна тромбоцитопения)
- седативни средства (например мидазолам приложен чрез инжекции)
- бупренорфин (използван за лечение на опиоидна зависимост и болка)
- кортикостероиди (всички пътища на приложение; включително дексаметазон).

Някои лекарства, може да взаимодействат с ритонавир, лекарство, което се приема с Атазанавир Viatris. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако приемате инхалаторни или назални (прилагани в носа) кортикостероиди, включително флутиказон или будезонид (прилагани за лечение на алергични симптоми или астма).

Атазанавир Viatris с храна и напитки

Важно е да приемате Атазанавир Viatris с храна (основно хранене или междинна закуска), тъй като това помага на тялото да усвои лекарството.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Атазанавир, активното вещество в Атазанавир Viatris се отделя в кърмата. Пациентките не трябва да кърмят докато приемат Атазанавир Viatris. **Не се препоръчва** кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Ако усетите световъртеж или замаяност, не шофирайте и не работете с машини и се свържете незабавно с Вашия лекар.

Атазанавир Viatris съдържа лактоза.

Ако знаете от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари (например лактоза), потърсете Вашия лекар преди да започнете приема на този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Атазанавир Viatris

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. По този начин може да сте сигурни, че Вашето лекарство е напълно ефективно и намалявате риска вирусът да развие резистентност към лечението.

Препоръчителната доза за възрастни Атазанавир Viatris капсули е 300 mg веднъж дневно със 100 mg ритонавир веднъж дневно с храна, в комбинация с други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар може да промени дозата на Атазанавир Viatris в зависимост от Вашето анти-ХИВ лечение.

Употреба при деца и юноши (на възраст от 6 до 18 години), лекарят на Вашето дете ще прецени точната доза на базата на неговото тегло. Дозата на Атазанавир Viatris капсули при деца се изчислява на базата на телесното тегло и се приема с храна и с 100 mg ритонавир, както е показано по-долу:

Телесна маса (kg)	Дозировка на Атазанавир Viatris веднъж дневно (mg)	Дозировка на Ритонавир на * веднъж дневно (mg)
15 до 20	200	100
Над 35	300	100

*Могат да бъдат използвани ритонавир капсули, таблетки или перорален разтвор.

Други форми на това лекарство може да са достъпни за употреба при деца на възраст най-малко 3-месеца и с тегло най-малко 5 kg. Преминаване към капсули от други формулировки се насърчава, веднага след като пациентите може постоянно да поглъщат капсули.

Възможна е промяна на дозата при преминаване от перорален прах към капсули. Вашият лекар ще прецени правилната доза, въз основа на теглото на Вашето дете.

Няма препоръки за дозировката на Атазанавир Viatris при педиатрични пациенти на възраст под 3 месеца.

Приемайте капсулите Атазанавир Viatris заедно с храна (основно хранене или междинна закуска). Гълтайте капсулите цели. **Не отваряйте капсулите.**

Ако сте приели повече от необходимата доза Атазанавир Viatris

Ако Вие или Вашето дете приемете прекалено много Атазанавир Viatris, може да се появи жълто оцветяване на кожата и/или очите (жълтеница) и неравномерен сърдечен ритъм (удължаване на QTc).

Ако случайно приемете повече Атазанавир Viatris капсули от това, което Ви е предписал Вашият лекар, незабавно се свържете с него или потърсете помощ в най-близката болница.

Ако сте пропуснали да приемете Атазанавир Viatris

Ако пропуснете доза, приемете я възможно най-скоро, заедно с храна, като приемете следващата доза в обичайното време. Ако вече е наближило времето за приема на следващата доза, не приемайте пропуснатата. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време.

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Атазанавир Viatris

Не спирайте приема на Атазанавир Viatris преди да сте го обсъдили с Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашият лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на ХИВ инфекция не винаги е лесно да се прецени кои нежелани реакции са причинени от атазанавир, кои от другите приемани лекарства и кои от самата ХИВ инфекция. Уведомете Вашият лекар, за всяка необичайна промяна във Вашето здравословно състояние.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на стойностите на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Информирайте незабавно Вашия лекар при поява на някои от следните сериозни нежелани реакции:

- Съобщени са случаи на кожен обрив, сърбеж, който може да бъде тежък. Обикновено обривът изчезва в рамките на 2 седмици без да се налага промяна във Вашето лечение. Може да се появи тежък обрив, свързан с други симптоми, които може да бъдат сериозни. Спрете приема на Атазанавир Viatris и уведомете Вашия лекар незабавно, ако развиете тежък обрив или обрив с грипоподобни симптоми, мехури, треска, афти в устата, болки в мускулите или ставите, подуване на лицето, възпаление на окото, което предизвиква зачервяване (конюнктивит), болезнени, затоплени или зачервени бучки (възли).
- Често съобщавани са случаи на оцветяване в жълто на кожата или на бялата част на очите, което се дължи на високи стойности на билирубин в кръвта. Тази нежелана реакция обикновено не е опасна при възрастни и деца над 3-месечна възраст; но може да бъде симптом на сериозен проблем. Ако Вашата кожа или бялата част на очите пожълтеят, говорете с Вашия лекар незабавно.
- Понякога може да се наблюдават промени в начина, по който бие сърцето Ви (промяна в сърдечния ритъм). Говорете с Вашия лекар незабавно, ако усетите замаяност, примаяване или внезапно припаднете. Тези състояния може да бъдат симптоми на сериозен сърдечен проблем.
- Нечесто може да се появят проблеми, свързани с черния дроб. Вашият лекар трябва да направи изследване на кръвта преди започване и по време на терапията с това лекарство. Ако имате проблеми, свързани с черния дроб, включително хепатит В или С инфекция, може да настъпи влошаване на чернодробните проблеми. Говорете с Вашия лекар незабавно, ако имате тъмна (с цвят на чай) урина, сърбеж, пожълтяване на кожата или на бялата част на очите, болка в областта на стомаха, бледо оцветени изпражнения или гадене.
- При хора, които приемат атазанавир, нечесто може да се появят проблеми, свързани с жлъчния мехур. Симптомите на тези проблеми може да включват болка в дясната или средната горна част на стомашната област, гадене, повръщане, треска или пожълтяване на кожата или на бялата част на очите.
- Атазанавир може да повлияе на функцията на Вашите бъбреци.
- При хора, които приемат атазанавир, нечесто може да се образуват камъни в бъбреците. Уведомете Вашия лекар незабавно, ако получите симптоми на образуване на камъни в бъбреците, които може да включват болка в долната част на гърба или долната част на стомашната област, кръв в урината или болка при уриниране.

Други съобщени нежелани реакции за пациенти лекувани с атазанавир са:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие
- повръщане, диария, коремна болка (стомашен дискомфорт), гадене, диспепсия (лошо храносмилане)
- умора (крайна умора)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- периферна невропатия (изтръпване, слабост, мравучкане или болка в ръцете и краката)
- свръхчувствителност (алергична реакция)
- астения (необичайна умора или слабост)
- намаление на теглото, увеличение на теглото, анорексия (загуба на апетит), повишен апетит
- депресия, тревожност, нарушение на съня
- дезориентация, амнезия (загуба на паметта), замаяност, сомнолентност (сънливост), необичайни сънища
- синкоп (припадък), хипертония (високо кръвно налягане)
- диспнея (задух)

- панкреатит (възпаление на панкреаса), гастрит (възпаление на стомаха), афтозен стоматит (афти в устата и херпеси), дисгеузия (нарушение на вкуса), флатуленция (изпускане на газове), сухота в устата, подуване на корема
- ангиоедем (тежък оток на кожата и други тъкани, най-често устните или очите)
- алопеция (необичайно опадане или изтъняване на косата), пруритус (сърбеж)
- мускулна атрофия (свиване на мускулите), артралгия (болка в ставите), миалгия (мускулна болка)
- интерстициален нефрит (възпаление на бъбреците), хематурия (кръв в урината), протеинурия (излишък на протеин в урината), полакиурия (често уриниране)
- гинекомастия (увеличение на гърдите при мъже)
- болка в гръдния кош, неразположение (общо), висока температура
- безсъние (проблеми със съня)

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души):

- нарушена походка (неестествен маниер на ходене)
- едем (оток), палпитация (учестено или неритмично сърцебиене)
- хепатоспленомегалия (увеличен черен дроб и далак)
- миопатия (болка в мускулите, мускулна слабост, която не се дължи на физическо натоварване)
- болки в бъбреците

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Атазанавир Viatris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета, картонената опаковка или блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

За бутилките: След първото отваряне да се използват в рамките на 90 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Атазанавир Viatris

Атазанавир Viatris 150 mg твърди капсули

- Активното вещество е атазанавир. Всяка капсула съдържа 150 mg атазанавир (като сулфат).
- Другите съставки са лактоза монохидрат (вж. точка 2 “Атазанавир Viatris съдържа лактоза”), кросповидон, магнезиев стеарат. Капсулата и мастилото съдържат червен железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), патент синьо V (E131), желатин, шеллак,

пропиленгликол, амоняк, концентриран разтвор, черен железен оксид (E172), калиев хидроксид.

Атазанавир Viatris 200 mg твърди капсули

- Активното вещество е атазанавир. Всяка капсула съдържа 200 mg атазанавир (като сулфат).
- Другите съставки са лактоза монохидрат (вж. точка 2 “Атазанавир Viatris съдържа лактоза“), кросповидон, магнезиев стеарат. Капсулата и мастилото съдържат титанов диоксид (E171), индиго кармин (E132), жълт железен оксид (E172), патент синьо V (E131), желатин, шеллак, пропиленгликол, амоняк, концентриран разтвор, черен железен оксид (E172), калиев хидроксид.

Атазанавир Viatris 300 mg твърди капсули

- Активното вещество е атазанавир. Всяка капсула съдържа 300 mg атазанавир (като сулфат).
- Другите съставки са лактоза монохидрат (вж. точка 2 “Атазанавир Viatris съдържа лактоза“), кросповидон, магнезиев стеарат. Капсулата и мастилото съдържат жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), патент блау V (E131), желатин, шеллак, пропилен гликол, амоняк, концентриран разтвор, черен железен оксид (E172), калиев хидроксид.

Как изглежда Атазанавир Viatris и какво съдържа опаковката

Атазанавир Viatris 150 mg твърди капсули са зеленикаво-сини и сини непрозрачни капсули, с напечатан черен надпис "MYLAN" над "AR150" върху капачето и тялото.

Атазанавир Viatris 200 mg твърди капсули са сини и зеленикаво-сини непрозрачни капсули, с напечатан черен надпис "MYLAN" над "AR200" върху капачето и тялото.

Атазанавир Viatris 300 mg твърди капсули са червени и зеленикаво-сини непрозрачни капсули, с напечатан черен надпис "MYLAN" над "AR300" върху капачето и тялото.

Атазанавир Viatris 150 mg твърди капсули

Лекарството се предлага в блистери, съдържащи 60 или 60 x 1 (еднодозови) капсули или в бутилки, съдържащи 60 твърди капсули.

Атазанавир Viatris 200 mg твърди капсули

Лекарството се предлага в блистери, съдържащи 30, 60 или 60 x 1 (еднодозови) капсули или в бутилки, съдържащи 60 твърди капсули.

Атазанавир Viatris 300 mg твърди капсули

Лекарството се предлага в блистери, съдържащи 30 или 30 x 1 (еднодозови) капсули или в бутилки, съдържащи 30 или 90 твърди капсули.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Viatris Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Ирландия

Производител

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Унгария

Viatis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan B.V.
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 564 64 00

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: +386 1 236 31 80

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

ViatisSlovakia s r. o
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatis Italia S.r.l
Tel: +39 02 612 46921

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Sverige

Viatis AB
Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

Latvija

Viatis SIA
Tel: + 371 676 055 80

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>