

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атазанавир Krka\_150 mg твърди капсули  
Атазанавир Krka 200 mg твърди капсули  
Атазанавир Krka 300 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Атазанавир Krka 150 mg твърди капсули

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

### Помощно вещество с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 79,43 mg лактоза монохидрат.

### Атазанавир Krka 200 mg твърди капсули

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

### Помощно вещество с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 105,91 mg лактоза монохидрат.

### Атазанавир Krka 300 mg твърди капсули

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

### Помощно вещество с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 158,86 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

### Атазанавир Krka 150 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула, размер 1. Тялото на капсулата е бяло или почти бяло, капачето на капсулата е кафеникавооранжево. На капачето е отпечатано с черно мастило A150.

Съдържанието на капсулата е жълтеникавобял до жълто-бял прах.

### Атазанавир Krka 200 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула, размер 0. Тялото и капачето на капсулата са кафеникавооранжеви.

На капачето е отпечатано с черно мастило A200. Съдържанието на капсулата е жълтеникавобял до жълто-бял прах.

### Атазанавир Krka 300 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула, размер 00. Тялото на капсулата е бяло или почти бяло, капачето на капсулата е тъмно кафяво. На капачето е отпечатано с бяло мастило A300. Съдържанието на капсулата е жълтеникавобял до жълто-бял прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Атазанавир Krka капсули, 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 Кгкa 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 се започне от лекар, имащ опит с лечението на HIV-инфекции.

### Дозировка

#### *Възрастни*

Препоръчителната доза Атазанавир Кгкa капсули 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 точка 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 най-малко 15 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 Кгкa капсули трябва да се приемат с ритонавир и с храна.

**Таблица 1: Доза при педиатрични пациенти (от 6- до 18-годишна възраст и с тегло най-малко 15 kg) на Атазанавир Кгкa капсули и ритонавир**

Телесна маса (kg)	Дозировка на	
	Атазанавир Кгкa веднъж дневно	Дозировка на ритонавир <sup>a</sup> веднъж дневно
от 15 до под 35	200 mg	100 mg
най-малко 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Ритонавир капсули, таблетки или перорален разтвор.

#### *Педиатрични пациенти (на и над 3 месечна възраст и с тегло най-малко 5 kg):*

Други лекарствени форми може да са налични за педиатрични пациенти над 3 месечна възраст и с тегло най-малко 5 kg (вж. съответната кратката характеристика на алтернативни форми). Преминаването от лечение с друга лекарствена форма към капсули се насърчава, веднага след като пациентите могат да гълтат капсули.

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

#### *Специални популации*

##### *Бъбречно увреждане*

Не се налага промяна на дозата. Комбинацията на Атазанавир Кгкa 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 Кгкa с ритонавир трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане. Атазанавир Кгкa 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 усилена схема с ритонавир (вж. точка 4.4), неусилен Атазанавир Кгкa може да бъде прилаган на

пациенти с леко чернодробно увреждане в доза от 400 mg и при пациенти с умерено чернодробно увреждане при намалена доза от 300 mg веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2). Неусилен Атазанавир Krka 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 Krka 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 пациентки по време на бременност, може да се обмисли осъществяването на терапевтичен лекарствен 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 H<sub>2</sub> рецепторни антагонисти).

- Ако е необходимо приемането на тенофовир дизопроксил или H<sub>2</sub> рецепторни антагонисти, може да се обмисли повишаване на дозата Атазанавир Krka до 400 mg с ритонавир 100 mg с терапевтичен лекарствен мониторинг (TDM) (вж. точки 4.6 и 5.2).
- Не се препоръчва употребата на Атазанавир Krka с ритонавир при бременни пациентки, които приемат едновременно тенофовир дизопроксил и H<sub>2</sub> 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 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 Krka не трябва да се използва при деца под 3 месечна възраст, поради съображения за безопасност, особено като се има предвид потенциалния риск от керниктер.

#### Начин на приложение

Перорално приложение. 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 Krka е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2). Атазанавир Krka 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).

Комбиниране с рифампицин (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение на PDE5 инхибитора силденафил, когато се използва само за лечение на пулмонална артериална хипертония (PAH) (вж. точка 4.5). За едновременно

приложение на силденафил, използван за лечение на еректилна дисфункция, вижте точки 4.4 и 4.5.

Едновременно приложение с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 изоформата на цитохром P450 и такива с тесен терапевтичен прозорец (например, 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 продукти, съдържащи гразопревир, включително комбинация с фиксирани дози елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с комбинация с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (вж. точка 4.5).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Едновременното приложение на атазанавир с ритонавир в дози по-високи от 100 mg веднъж дневно не е клинично оценявано. Прилагането на по-високи дози ритонавир би могло да промени 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 ритонавир до 200 mg веднъж дневно. В този случай, е необходимо внимателно клинично проследяване (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 плазмени концентрации (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 летални 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 увреждане. Въпреки това Атазанавир K<sub>1</sub>ka 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 Krka 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 Krka 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 кървенето, 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 кървенето.

#### 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 (със или без ритонавир) е причинил дислипидемия в по-малка степен спрямо останалите схеми на лечение.

#### 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, може да се счита като възможна причина за повишаването на чернодробните трансминази, наблюдавано при повишен билирубин при тази група пациенти. Може да се обмисли алтернативно антиретровирусно лечение на Атазанавир Krka, 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 Krka усилен с ритонавир, което осигурява оптимални фармакокинетични параметри и ниво на вирусно потискане.

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

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

Атазанавир Krka, прилаган без ритонавир не трябва да се използва при пациенти, лекувани по основна 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 при съмнение по отношение на

спазване на схемата.

Атазанавир Krka, 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 и при някои 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 или 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 с тежък имуен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да възникне възпалителна реакция спрямо асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено, такива реакции се наблюдават през първите няколко седмици или месеци след въвеждане на CART. Примери за това са цитомегаловирусния ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции, както и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. 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 нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Съобщаваното време до началото на заболяването е много 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 информирани за признаците и

симптомите и да бъдат проследявани внимателно за кожни реакции. При развитие на тежък обрив, приема на Атазанавир Кгка 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 Кгка, то приемът му може да не бъде възобновен.

#### Взаимодействия с други лекарствени продукти

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

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

Атазанавир се метаболизира основно чрез CYP3A4. Не се препоръчва едновременната употреба на Атазанавир Кгка и лекарствени продукти индуциращи CYP3A4 (вж. точки 4.3 и 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 Кгка. При едновременното приложение на Атазанавир Кгка с тези лекарствени продукти се очаква значително повишаване на тяхната концентрация, което може да доведе до PDE5-свързани нежелани реакции като хипотония, промени в зрението и приапизъм (вж. точка 4.5).

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

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).

Съпътстващо приложение на Атазанавир Кгка/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 потискане функцията на надбъбречните жлези (вж. точка 4.5).

Съпътстващо прилагане на салметерол и Атазанавир Кгка, може да доведе до увеличаване на сърдечносъдови нежелани събития, свързани със салметерол. Едновременното приложение на салметерол и Атазанавир Кгка не се препоръчва (вж. точка 4.5).

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

Едновременното приложение на Атазанавир Кгка с инхибитори на протонната помпа не се препоръчва (вж. точка 4.5). Ако комбинацията на Атазанавир Кгка с инхибитори на протонната помпа се счита за неизбежна, препоръчва се внимателно клинично проследяване, съчетано с увеличаване на дозата на Атазанавир Кгка 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 Кгка 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. Асимптомнен AV блок от първа и втора степен е съобщаван 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 предходни отклонения в проводимостта (втора или по-висока степен на атриовентрикуларен или комплексен бедрен блок) Атазанавир Krka трябва да се прилага с повишено внимание и само ако ползите надвишават риска. На базата на налични клинични находки (напр. брадикардия) се препоръчва проследяване на сърдечната дейност.

### *Ефикасност*

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

### Помощни вещества

#### *Лактоза*

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

При едновременното приложение на Атазанавир Krka и ритонавир, метаболитният 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 Krka и ритонавир.

Атазанавир се метаболизира в черния дроб посредством CYP3A4. Той инхибира CYP3A4. Ето защо, Атазанавир Krka 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 фиксирани дози елбасвир/гразопревир 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 Krka с комбинация с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир е противопоказано поради потенциално повишение на плазмените концентрации на глекапревир и пибрентасвир (вж. точка 4.3).

### *Други взаимодействия*

Взаимодействия между атазанавир и други лекарствени продукти са описани в таблицата 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 проучвания 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 могат да бъдат различни при отсъствие на ритонавир (вижте информацията под Таблица 2).

## **Таблица 2: Взаимодействия между атазанавир и други лекарствени продукти**

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
<b>АНТИ-HCV СРЕДСТВА</b>		
<b>Гразопревир 200 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Атазанавир C <sub>max</sub> ↑12% (↓1% ↑24%) Атазанавир C <sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)  Гразопревир AUC ↑958% (↑678% ↑1339%) Гразопревир C <sub>max</sub> ↑524% (↑342% ↑781%) Гразопревир C <sub>min</sub> ↑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).
<b>Елбасвир 50 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Атазанавир C <sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑8%) Атазанавир C <sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)  Елбасвир AUC ↑376% (↑307% ↑456%) Елбасвир C <sub>max</sub> ↑315% (↑246% ↑397%) Елбасвир C <sub>min</sub> ↑545% (↑451% ↑654%)  Концентрациите на елбасвир са повишени при едновременно приложение с атазанавир/ритонавир.	
<b>Софосбувир 400 mg/ велпатасвир 100 mg /воксилапревир 100 mg единична доза*</b> (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Софосбувир AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Софосбувир C <sub>max</sub> : ↑29% (↑9% ↑52%)  Велпатасвир AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Велпатасвир C <sub>max</sub> : ↑29% (↑7% ↑56%)  Воксилапревир AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Воксилапревир C <sub>max</sub> : ↑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 REYATAZ/ритонавир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир е инхибиране на OATP1B, Pgp 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.

<p><b>Глекапревир 300 mg / пибрентасвир 120 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 300 mg / ритонавир 100 mg веднъж дневно*)</p>	<p>Глекапревир AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Глекапревир C<sub>max</sub>: ↑306% (↑215% ↑423%) Глекапревир C<sub>min</sub>: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Пибрентасвир AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Пибрентасвир C<sub>max</sub>: ↑29% (↑15% ↑45%) Пибрентасвир C<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Съобщава се за ефекти от приложението на атазанавир и ритонавир върху първата доза глекапревир и пибрентасвир.</p>	<p>Едновременното приложение на атазанавир с глекапревир/пибрентасвир е противопоказано поради потенциално повишение на риска от повишение на ALT, в резултат на значимо повишение на плазмените концентрации на глекапревир и пибрентасвир (вж. точка 4.3)</p>
<p><b>АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА</b></p>		
<p><i>Протеазни инхибитори:</i> Едновременното приложение на атазанавир/ритонавир и други протеазни инхибитори не е изпитвано, но може да се очаква повишаване на експозицията на другите протеазни инхибитори. По тази причина, едновременното приложение не се препоръчва.</p>		
<p><b>Ритонавир 100 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 300 mg веднъж дневно)</p> <p>Проучвания проведени при HIV-инфектирани пациенти.</p>	<p>Атазанавир AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Атазанавир C<sub>max</sub>: ↑120% (↑56% ↑211%)* Атазанавир C<sub>min</sub>: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* 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.</p>	<p>Ритонавир 100 mg веднъж дневно се прилага като бустер на фармакокинетиката на атазанавир.</p>
<p><b>Индинавир</b></p>	<p>Индинавир е свързан с повишаване на индиректния неконюгиран билирубин, дължащо се на инхибиране на UGT.</p>	<p>Едновременно прилагане на атазанавир и индинавир не се препоръчва (вж. точка 4.4).</p>
<p><i>Нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)</i></p>		
<p><b>Ламивудин 150 mg два пъти дневно + зидовудин 300 mg два пъти дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно)</p>	<p>Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на ламивудин и зидовудин.</p>	<p>Въз основа на тези данни и поради това, че ритонавир не се очаква да има значимо влияние върху фармакокинетиката на NRTIs, едновременното прилагане на тези лекарствени продукти и атазанавир не се очаква значимо да промени експозицията на едновременно прилаганите лекарствени продукти.</p>
<p><b>Абакавир</b></p>	<p>Едновременното прилагане на абакавир с атазанавир не се очаква значимо да промени експозицията на абакавир.</p>	

<p><b>Диданозин (буферирани таблетки)</b>  <b>200 mg/ставудин 40 mg, и двата единична доза</b>  (атазанавир 400 mg единична доза)</p>	<p>Атазанавир, едновременно прилаган с ddI+d4T (на гладно)  Атазанавир AUC ↓87% (↓92% ↓79%)  Атазанавир C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%)  Атазанавир C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Атазанавир, прилаган 1 час след ddI+d4T (на гладно)  Атазанавир AUC ↔3% (↓36% ↑67%)  Атазанавир C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%)  Атазанавир C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Концентрацията на атазанавир е силно понижена, когато се прилага едновременно с диданозин (буферирани таблетки) и ставудин. Механизмът на взаимодействие е намаляване на разтворимостта на атазанавир с повишаване на рН свързано с наличие на антиацидно средство в диданозин буферирани таблетки.  Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на диданозин и ставудин.</p>	<p>Диданозин трябва да се приема на гладно 2 часа след приема на атазанавир с храна. Едновременното прилагане на ставудин с атазанавир не се очаква значимо да промени експозицията на ставудин.</p>
<p><b>Диданозин (ентеросолвентни капсули) 400 mg единична доза</b>  (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)</p>	<p>Диданозин (с храна)  Диданозин AUC ↓34% (↓41% ↓27%)  Диданозин C<sub>max</sub> ↓38% (↓48% ↓26%)  Диданозин C<sub>min</sub> ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на атазанавир, когато се прилага с ентеросолвентна форма диданозин, но прилагането с храна намалява концентрациите на диданозин.</p>	
<p><b>Тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно</b>  (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)</p> <p>300 mg тенофовир дизопроксил фумарат е еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил.</p> <p>Проучвания, проведени при HIV-инфектирани пациенти</p>	<p>Атазанавир AUC ↓22% (↓35% ↓6%) *  Атазанавир C<sub>max</sub> ↓16% (↓30% ↔0%) *  Атазанавир C<sub>min</sub> ↓23% (↓43% ↑2%) *</p> <p>* В комбиниран анализ от няколко клинични проучвания, едновременното прилагане 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).</p> <p>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.</p>	<p>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).</p>

<p><b>Тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)</p> <p>300 mg тенофовир дизопроксил фумарат е еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил.</p>	<p>Тенофовир дизопроксил фумарат AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Тенофовир дизопроксил фумарат C<sub>max</sub> ↑34% (↑20% ↑51%) Тенофовир дизопроксил фумарат C<sub>min</sub> ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Пациентите трябва внимателно да се наблюдават за нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил фумарат, включително бъбречни нарушения.</p>
<p><i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)</i></p>		
<p><b>Ефавиренц 600 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)</p>	<p>Атазанавир (следобед): всичките прилагани с храна Атазанавир AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Атазанавир C<sub>max</sub> ↑17% (↑8% ↑27%)* Атазанавир C<sub>min</sub> ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Едновременното приложение на ефавиренц и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4)</p>
<p><b>Ефавиренц 600 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 200 mg веднъж дневно)</p>	<p>Атазанавир (следобед): всичките прилагани с храна Атазанавир AUC ↔6% (↓10% ↑26%)* Атазанавир C<sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%)* Атазанавир C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%)*</p> <p>* Сравнен с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно вечер без ефавиренц. Това понижаване на C<sub>min</sub> на атазанавир, би могло негативно да повлияе ефикасността на атазанавир. Механизмът на ефавиренц/атазанавир взаимодействието е CYP3A4 индукция. ** основава се на сравнение на исторически данни.</p>	<p>Едновременното приложение на невирапин и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4)</p>
<p><b>Невирапин 200 mg два пъти дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)</p> <p>Проучване проведено при HIV-инфектирани пациенти</p>	<p>Невирапин AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Невирапин C<sub>max</sub> ↑21% (↑11% ↑32%) Невирапин C<sub>min</sub> ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Атазанавир AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Атазанавир C<sub>max</sub> ↔2% (↓15% ↑24%)* Атазанавир C<sub>min</sub> ↓59% (↓73% ↓40%)*</p> <p>* Сравнен с атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg без невирапин. Това понижаване на C<sub>min</sub> на атазанавир, би могло негативно да повлияе ефикасността на атазанавир. Механизмът на невирапин/атазанавир взаимодействието е CYP3A4 индукция.</p>	<p>Едновременното приложение на невирапин и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4)</p>
<p><i>Интегразни инхибитори</i></p>		

<p><b>Ралтегравир 400 mg два пъти дневно</b> (атазанавир/ритонавир)</p>	<p>Ралтегравир AUC ↑41 Ралтегравир C<sub>max</sub> ↑24 Ралтегравир C<sub>12hr</sub> ↑77</p> <p>Механизмът е UGT1A1 инхибиране.</p>	<p>Не е необходима корекция на дозата ралтегравир.</p>
<p><b>АНТИБИОТИЦИ</b></p>		
<p><b>Кларитромицин 500 mg два пъти дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно)</p>	<p>Кларитромицин AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Кларитромицин C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%) Кларитромицин C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-ОН кларитромицин 14-ОН кларитромицин AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-ОН кларитромицин C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%) 14-ОН кларитромицин C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Атазанавир AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Атазанавир C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%) Атазанавир C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Намаляване дозата на кларитромицин може да доведе до субтерапевтични концентрации на 14-ОН кларитромицин. Механизмът на кларитромицин/атазанавир взаимодействието е CYP3A4 инхибиране.</p>	<p>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.</p>
<p><b>ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА</b></p>		
<p><b>Кетоконазол 200 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно)</p>	<p>Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на атазанавир.</p>	<p>Кетоконазол и итраконазол трябва да се прилагат с повишено внимателно с атазанавир/ритонавир, не се препоръчват високи дози на кетоконазол и итраконазол (&gt;200 mg/ден).</p>
<p><b>Итраконазол</b></p>	<p>Итраконазол, както кетоконазол е мощен инхибитор, както и субстрат на CYP3A4.</p>	
	<p>Въз основа на данните с други усилени PIs и кетоконазол, където AUC на кетоконазол показва 3-кратно увеличение, атазанавир /ритонавир се очаква да повиши концентрациите на кетоконазол или итраконазол.</p>	

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

<b>АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА</b>		
<p><b>Рифабутин 150 mg два пъти седмично</b> (атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg веднъж дневно)</p>	<p>Рифабутин AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Рифабутин C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) ** Рифабутин C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-О-дезацетил-рифабутин AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-О-дезацетил-рифабутин C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-О-дезацетил-рифабутин C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Сравняван с рифабутин 150 mg веднъж дневно самостоятелно. Общо рифабутин и 25-О-дезацетил-рифабутин AUC: ↑119% (78%, 169%).</p> <p>В предишни проучвания, фармакокинетиката на атазанавир не е била променена от рифабутин.</p>	<p>Когато се прилага с атазанавир, препоръчителната доза рифабутин е 150 mg 3 пъти седмично в определени дни (например Понеделник-Сряда-Петък). Необходимо е засилено проследяване за рифабутин-свързани нежелани реакции, включващи неутропения и увеит, поради очакваното увеличаване на експозицията на рифабутин. Последваща редукция 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.</p>
<p><b>Рифампицин</b></p>	<p>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 преодолена чрез увеличаване на дозата атазанавир или други протеазни инхибитори, приложени с ритонавир, се наблюдава висока честота на чернодробни реакции.</p>	<p>Комбинирането на рифампицин с атазанавир е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
<b>АНТИПСИХОТИЦИ</b>		
<p><b>Кветиапин</b></p>	<p>Концентрациите на кветиапин се очаква да се повишат поради инхибиране на CYP3A4 от атазанавир.</p>	<p>Едновременното прилагане на кветиапин с атазанавир е противопоказано, тъй като атазанавир може да повиши кветиапин свързаната токсичност. Повишената плазмена концентрация на кветиапин може да доведе до кома (вж. точка 4.3).</p>



<b>Луразидон</b>	Атазанавир се очаква да повиши плазмените нива на луразидон поради СУРЗА4 инхибиране.	Едновременното прилагане на луразидон с атазанавир е противопоказано, тъй като това може да повиши луразидон свързаната токсичност (вж. точка 4.3).
<b>СРЕДСТВА, НАМАЛЯВАЩИ СТОМАШНАТА КИСЕЛИННОСТ</b>		
<i>H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти</i>		
<b>Без тенофовир дизопроксил</b>		
При HIV-инфектирани пациенти с атазанавир/ритонавир в препоръчителната доза 300/100 mg веднъж дневно		<b>При пациенти, които не приемат тенофовир дизопроксил</b> , ако 300 mg атазанавир/100 mg ритонавир се прилагат едновременно с H <sub>2</sub> -рецепторен антагонист, не трябва да се надвишава доза, еквивалентна на 20 mg фамотидин два пъти дневно. Ако се налага прилагането на по-висока доза H <sub>2</sub> -рецепторен антагонист (напр. 40 mg фамотидин два пъти дневно или еквивалентна), може да се обмисли увеличаване на дозата атазанавир/ритонавир от 300/100 mg до 400/100 mg.
<b>Фамотидин 20 mg два пъти дневно</b>	Атазанавир AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Атазанавир C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Атазанавир C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Фамотидин 40 mg два пъти дневно</b>	Атазанавир AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Атазанавир C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Атазанавир C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	
При здрави доброволци, приемащи атазанавир/ритонавир в повишена доза 400/100 mg веднъж дневно		
<b>Фамотидин 40 mg два пъти дневно</b>	Атазанавир AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Атазанавир C <sub>max</sub> ↔2% (↓13% ↑8%) Атазанавир C <sub>min</sub> ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>С тенофовир дизопроксил фуемарат 300 mg веднъж дневно (еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил)</b>		
При HIV-инфектирани пациенти с атазанавир/ритонавир в препоръчителната доза 300/100 mg веднъж дневно		<b>При пациенти, които приемат тенофовир дизопроксил фуемарат</b> , ако атазанавир /ритонавир се прилага едновременно и с тенофовир дизопроксил фуемарат и с H <sub>2</sub> -рецепторен антагонист се препоръчва повишаване на дозата атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир. Не трябва да се надвишава дозата, еквивалентна на фамотидин 40 mg два пъти дневно.
<b>Фамотидин 20 mg два пъти дневно</b>	Атазанавир AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Атазанавир C <sub>max</sub> ↓21% (↓36% ↓4%)* Атазанавир C <sub>min</sub> ↓19% (↓37% ↑5%)*	
<b>Фамотидин 40 mg два пъти дневно</b>	Атазанавир AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Атазанавир C <sub>max</sub> ↓23% (↓36% ↓8%)* Атазанавир C <sub>min</sub> ↓25% (↓47% ↑7%)*	
При HIV-инфектирани пациенти с атазанавир/ритонавир с повишена дозировка 400/100 mg веднъж дневно		
<b>Фамотидин 20 mg два пъти дневно</b>	Атазанавир AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Атазанавир C <sub>max</sub> ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Атазанавир C <sub>min</sub> ↑24% (↑10% ↑39%)*	
<b>Фамотидин 40 mg два пъти дневно</b>	Атазанавир AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Атазанавир C <sub>max</sub> ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Атазанавир C <sub>min</sub> ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	

	<p>* При сравнение с атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно и тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg, всичките като единична доза, с храна. При сравнение с атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg <i>без тенофовир дизопроксил фумарат</i>, се очаква концентрациите на атазанавир да се понижат допълнително с около 20%.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е намалена разтворимост на атазанавир, тъй като рН в стомаха се повишава от H<sub>2</sub>-блокери.</p>	
<i>Инхибитори на протонната помпа</i>		
<p><b>Омепразол 40 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)</p>	<p>Атазанавир (сутрин): 2 часа след омепразол Атазанавир AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Атазанавир C<sub>max</sub> ↓66% (↓62% ↓49%) Атазанавир C<sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>Едновременно прилагане на атазанавир с ритонавир и инхибитори на протонната помпа не се препоръчва. Ако комбинацията е преценена като неизбежна, препоръчва се внимателно клинично проследяване в комбинация с увеличена доза на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир; не трябва да се превишават дози на инхибиторите на протонната помпа, сравними с омепразол 20 mg (вж. точка 4.4).</p>
<p><b>Омепразол 20 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)</p>	<p>Атазанавир (сутрин): 1 часа след омепразол Атазанавир AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Атазанавир C<sub>max</sub> ↓31% (↓42% ↓17%) * Атазанавир C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓12%) *</p> <p>* Сравнен с атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно Намаляването на AUC, C<sub>max</sub>, и C<sub>min</sub> 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 в стомаха се повишава от инхибиторите на протонната помпа.</p>	
<i>Антиациди</i>		
<p><b>Антиациди и лекарствени продукти, съдържащи буфери</b></p>	<p>Понижени плазмени концентрации на атазанавир могат да са следствие от повишаване на рН в стомаха, ако антиациди, включително буферирани лекарствени продукти, се прилагат с атазанавир.</p>	<p>Атазанавир трябва да се прилага 2 часа преди или 1 час след антиациди или буферирани лекарствени продукти.</p>

<b>АНТАГОНИСТИ НА АЛФА-1 АДРЕНОРЕЦЕПТОРИТЕ</b>		
<b>Алфузозин</b>	Възможност за увеличаване на концентracиите на алфузозин, което може да доведе до хипотония. Механизмът на взаимодействие е СУР3А4 инхибиране от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното прилагане на алфузозин с атазанавир е противопоказано (вж. точка 4.3)
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>		
<i>Перорални антикоагуланти с директно действие (DOACs)</i>		
<b>Апиксабан</b> <b>Ривароксабан</b>	Потенциал за повишени концентрации на апиксабан и ривароксабан, което може да доведе до по-висок риск от кървене. Механизмът на взаимодействие е инхибиране на СУР3А4/и Р-гр от атазанавир/ритонавир.  Ритонавир е силен инхибитор както на СУР3А4, така и на Р-гр.  Атазанавир е инхибитор на СУР3А4. Потенциалното Р-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.
<b>Дабигатран</b>	Потенциал за повишени концентрации на дабигатран, което може да доведе до по-висок риск от кървене. Механизмът на взаимодействие е инхибирането на Р-гр.  Ритонавир е силен Р-гр инхибитор.  Потенциалното Р-гр инхибиране от атазанавир не е известно и не може да бъде изключено.	Не се препоръчва едновременното приложение на дабигатран и атазанавир с ритонавир.
<b>Едоксабан</b>	Потенциал за повишени концентрации на едоксабан, което може да доведе до по-висок риск от кървене. Механизмът на взаимодействие е Р-гр инхибиране от REYATAZ/ритонавир.  Ритонавир е силен Р-гр инхибитор.  Потенциалното Р-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 Р-гр инхибитори, моля, вижте точки 4.2 и 4.5 в КХП на едоксабан.
<i>Антагонисти на витамин К</i>		

<b>Варфарин</b>	Едновременното прилагане с атазанавир има възможност да повиши или намали концентрациите на варфарин.	Препоръчва се Международното нормализирано отношение (INR) да бъде внимателно проследявано по време на лечението с атазанавир, особено в началото на лечението.
<b>АНТИЕПИЛЕПТИЦИ</b>		
<b>Карбамазепин</b>	Атазанавир може да повиши плазмените нива на карбамазепин, поради CYP3A4 инхибиране. Поради идуциращия ефект на карбамазепин, не може да се изключи понижението на експозицията на атазанавир.	Карбамазепин трябва да се прилага с повишено внимание при комбиниране с атазанавир. Ако е необходимо, наблюдавайте концентрацията на карбамазепин в серума и коригирайте съответно дозата. Внимателно трябва да се проследява вирусологичният отговор на пациента.
<b>Фенитоин, фенobarбитал</b>	Ритонавир може да понижи плазмените нива на фенитоин и/или фенobarбитал, поради CYP2C9 и CYP2C19 инхибиране. Поради идуциращия ефект на фенитоин/фенobarбитал, не може да се изключи понижението на експозицията на атазанавир.	Фенobarбитал и фенитоин трябва да се прилагат с повишено внимание при комбиниране с атазанавир /ритонавир.  При едновременно прилагане на атазанавир/ритонавир с фенитоин или фенobarбитал, може да се наложи коригиране дозата на фенитоин или фенobarбитал.  Трябва да се проследява с повишено внимание вирусологичният отговор на пациента.
<b>Ламотрижин</b>	Едновременното прилагане на ламотрижин с атазанавир/ритонавир може да понижи плазмената концентрация на ламотрижин, поради UGT1A4 индукция.	Ламотрижин трябва да се прилага с повишено внимание при комбинирането му с атазанавир/ритонавир.  Ако е необходимо, проследявайте концентрациите на ламотрижин и коригирайте съответно дозата.
<b>АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ СРЕДСТВА И ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
<i>Антинеопластични средства</i>		

<b>Иринотекан</b>	Атазанавир инхибира UGT и може да се намеси в 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>		
<b>Циклоспорин Такролимус Сиролимус</b>	Концентрациите на тези имуносупресори може да се повишат при едновременно прилагане с атазанавир поради CYP3A4 инхибиране.	Препоръчва се по-често проследяване на терапевтичната концентрация на тези лекарствени продукти, докато плазмените нива се стабилизират.
<b>СЪРДЕЧНОСЪДОВИ СРЕДСТВА</b>		
<i>Антиаритмични средства</i>		
<b>Амиодарон, Лидокаин за системно приложение, Хинидин</b>	Концентрациите на тези антиаритмични средства може да се повишат при едновременно прилагане с атазанавир. Механизмът на взаимодействие на амиодарон или лидокаин за системно приложение/атазанавир е CYP3A инхибиране. Хинидин притежава тесен терапевтичен прозорец и е противопоказан поради възможното инхибиране на CYP3A от атазанавир.	Изисква се повишено внимание и се препоръчва, когато е възможно, проследяване на терапевтичната концентрация. Съпътстващата употреба на хинидин е противопоказана (вж. точка 4.3).
<i>Блокери на калциевите канали</i>		
<b>Бепридил</b>	Атазанавир не трябва да се използва в комбинация с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесен терапевтичен индекс.	Едновременно прилагане с бепридил е противопоказано (вж. точка 4.3)
<b>Дилтиазем 180 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно)</b>	<p>Дилтиазем AUC ↑125% (↑109% ↑141%)  Дилтиазем C<sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%)  Дилтиазем C<sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Дезацетил- дилтиазем AUC ↑165% (↑145% ↑187%)  Дезацетил- дилтиазем C<sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%)  Дезацетил- дилтиазем C<sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на атазанавир. Имало е увеличение на максимума на PR интервал, сравнен с атазанавир самостоятелно. Едновременно прилагане на дилтиазем и атазанавир/ритонавир не е изпитвано. Механизмът на дилтиазем/атазанавир взаимодействието е CYP3A4 инхибиране.</p>	Препоръчва се намаляване на първоначалната доза на дилтиазем с 50% и последваща титрация както е необходимо и проследяване на ЕКГ.

<b>Верапамил</b>	Серумните концентрации на верапамил могат да се повишат от атазанавир поради CYP3A4 инхибиране.	Да се подхожда с повишено внимание, когато верапамил се прилага едновременно с атазанавир.
<b>КОРТИКОСТЕРОИДИ</b>		
<b>Флутиказон пропионат интраназално 50 µg 4 пъти дневно за 7 дни</b> (ритонавир 100 mg капсули два пъти дневно)	Плазмените нива на флутиказон пропионат се повишават значимо, докато нивата на ендогенния кортизол намаляват приблизително с 86% (90% доверителен интервал 82%-89%). По-големи ефекти могат 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 инхалирали или получили интраназално флутиказон пропионат; това може също да се наблюдава при кортикостероиди, метаболизиращи чрез P450 3A метаболитен път, напр. буденозид. Ефектите от висока системна експозиция на флутиказон върху плазмените нива на ритонавир са все още неизвестни. Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 инхибиране.	Едновременното прилагане на атазанавир/ритонавир и тези глюкокортикоиди не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се обмисли намаляване на дозата на глюкокортикоида 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.
<b>ЕРЕКТИЛНА ДИСФУНКЦИЯ</b>		
<i>PDE5 инхибитори</i>		
<b>Силденафил, тадалафил, варденафил</b>	Силденафил, тадалафил и варденафил се метаболизират чрез CYP3A4. Едновременното прилагане 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 странични ефекти, когато използват PDE5 инхибитори при еректилна дисфункция с атазанавир (вж. точка 4.4). Вижте също <b>ПУЛМОНАЛНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ</b> в тази таблица за допълнителна информация относно едновременното приемане на атазанавир със силденафил.
<b>РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ</b>		
<b>Жълт кантарион (Hypericum perforatum)</b>	Съпътстващата употреба на жълт кантарион с атазанавир може да се очаква да доведе до значимо намаляване на плазмените нива на атазанавир. 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 прилагане на атазанавир с продукти, съдържащи жълт кантарион е противопоказано.

<b>ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
<p><b>Етинилестрадиол 25 µg + норгестимат</b> (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)</p>	<p>Етинилестрадиол AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Етинилестрадиол C<sub>max</sub> ↓16% (↓26% ↓5%) Етинилестрадиол C<sub>min</sub> ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Норгестимат AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Норгестимат C<sub>max</sub> ↑68% (↑51% ↑88%) Норгестимат C<sub>min</sub> ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Докато концентрацията на етинилестрадиол се повишава при самостоятелно прилагане на атаканавир, поради инхибирането на UGT и CYP3A4 от атаканавир нетния ефект на атаканавир/ритонавир е намаление на концентрацията на етинилестрадиол поради индуциращия ефект на ритонавир.</p> <p>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.</p>	<p>Ако пероралните контрацептиви се прилагат едновременно с атаканавир/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 атаканавир/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.</p>
<p><b>Етинилестрадиол 35 µg + норетиндрон</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно)</p>	<p>Етинилестрадиол AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Етинилестрадиол C<sub>max</sub> ↑15% (↓1% ↑32%) Етинилестрадиол C<sub>min</sub> ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Норетиндрон AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Норетиндрон C<sub>max</sub> ↑67% (↑42% ↑196%) Норетиндрон C<sub>min</sub> ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Повишаването в експозицията на прогестин може да доведе до свързани с това нежелани лекарствени реакции (напр. инсулинова резистентност, дислипидемия, акне и поява на петна), което би могло да засегне придържането към лечението.</p>	
<p><b>ЛИПИДО- МОДИФИЦИРАЩИ СРЕДСТВА</b></p>		
<p><i>HMG-CoA редуктазни инхибитори</i></p>		

<b>Симвастатин Ловастатин</b>	Симвастатин и ловастатин са силно зависими от СYP3A4 при техния метаболизъм и едновременното прилагане с атазанавир може да доведе до повишени концентрации.	Едновременното прилагане на симвастатин или ловастатин с атазанавир е противопоказано поради повишен риск от миопатия, вкл. рабдомиолиза (вж. точка 4.3).
<b>Аторвастатин</b>	Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може също да бъде увеличен при аторвастатин, който също се метаболизира чрез СYP3A4.	Едновременното прилагане на аторвастатин с атазанавир не е препоръчително. Ако прилагането 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).
<b>Правастатин Флувастатин</b>	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 СYP3A4. Флувастатин се метаболизира частично чрез СYP2C9.	Изисква се повишено внимание.
<b>ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ</b>		
<b>Салметерол</b>	Едновременното прилагане с атазанавир може да доведе до увеличени концентрации на салметерол и увеличаване на честотата на салметерол-свързаните нежелани събития.  Механизмът на взаимодействие е СYP3A4 инхибиране от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното прилагане на салметерол с атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4).
<b>ОПИОИДИ</b>		



<p><b>Бупренорфин, веднъж дневно, стабилна поддържаща доза</b> (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)</p>	<p>Бупренорфин AUC ↑67% Бупренорфин C<sub>max</sub> ↑37% Бупренорфин C<sub>min</sub> ↑69%</p> <p>Норбупренорфин AUC ↑105% Норбупренорфин C<sub>max</sub> ↑61% Норбупренорфин C<sub>min</sub> ↑101%</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 и UGT1A1. Концентрациите на атазанавир (прилаган с ритонавир) не се повлияват значимо.</p>	<p>Едновременното прилагане на атазанавир с ритонавир налага клинично проследяване за седирание и когнитивни ефекти. Може да се обмисли намаляване на дозата на бупренорфин.</p>
<p><b>Метадон, стабилна поддържаща доза</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно)</p>	<p>Не е наблюдаван значим ефект върху метадоновите концентрации. При условие, че ритонавир (100 mg два пъти дневно) в ниска доза не е показал значим ефект върху метадоновите концентрации, въз основа на тези данни не се очаква взаимодействие, ако метадон се прилага едновременно с атазанавир.</p>	<p>Не е необходимо коригиране на дозата ако метадон се прилага едновременно с атазанавир.</p>
<p><b>ПУЛМОНАЛНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ</b></p>		
<p><i>PDE5 Инхибитори</i></p>		
<p><b>Силденафил</b></p>	<p>Едновременното прилагане с атазанавир може да доведе до повишени концентрации на PDE5 инхибитора и увеличение на честотата на PDE5-свързаните нежелани събития.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 инхибиране от атазанавир и/или ритонавир.</p>	<p>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).</p>

<b>СЕДАТИВИ</b>		
<i>Бензодиазепини</i>		
<b>Мидазолам</b> <b>Триазолам</b>	Мидазолам и триазолам се метаболизират екстензивно чрез CYP3A4. Едновременното прилагане с атазанавир може да предизвика силно увеличение на концентрацията на тези бензодиазепини. Не е провеждано проучване за взаимодействие при едновременно прилагане на атазанавир с бензодиазепини. Въз основа на данни за други CYP3A4 инхибитори се очаква значимо повишаване на плазмените концентрации на мидазолам, когато мидазолам се прилага перорално. Данни от едновременната употреба на мидазолам с други протеазни инхибитори показват възможно 3-4кратно увеличение на плазмените нива на мидазолам.	Едновременното прилагане на атазанавир с триазолам или мидазолам за перорално приложение е противопоказано (вж. точка 4.3), докато едновременното прилагане 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 проследяване 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 единична 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 с тенофовир, карбамезепин, фенитоин, фенобарбитал, инхибитори на протонната помпа и бупренорфин не се препоръчва.
- 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 µg етинилестрадиол
  - не се изисква корекция на дозата на ламотрижин

*Педиатрична популация*

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Неголям обем данни при бременни жени (за изхода от 300 до 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 Кгк с ритонавир може да се обмисли по време на бременност само ако очакваната полза превишава потенциалния риск.

В клинично проучване AI424-182 атазанавир/ритонавир (300/100 mg или 400/100 mg) в комбинация с зидовудин/ламивудин са 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 AI424-182 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 приложението на атазанавир с ритонавир на майката по време на бременност ще доведе до екзацербация на физиологичната хипербилирубинемия, а това от своя страна ще предизвика керниктер у новородените и кърмачетата. В периода преди предстоящото раждане трябва да се обмисли допълнително проследяване.

### Кърмене

Атазанавир се открива в кърмата. Като общо правило, на жените, инфектирани с HIV не се препоръчва да кърмят кърмачетата си с оглед предпазване от предаване на вируса на HIV.

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

Нежеланите реакции при пациентите, приемащи атазанавир 400 mg веднъж дневно са сходни с тези при пациентите, приемащи атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg веднъж дневно, с изключение на жълтеницата и повишените нива 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 19%. В голяма част от случаите, жълтеница е 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.

<i>Нарушения на имунната система:</i>	нечести: свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	нечести: намаление на теглото, увеличение на теглото, анорексия, повишен апетит
<i>Психични нарушения:</i>	нечести: депресия, дезориентация, тревожност, безсъние, нарушение на съня, ярки сънища
<i>Нарушения на нервната система:</i>	чести: главоболие; нечести: периферна невропатия, синкоп, амнезия, замаяност, сомнолентност, дисгеузия;
<i>Нарушения на очите:</i>	чести: очен иктер
<i>Сърдечни нарушения:</i>	нечести: torsades de pointes <sup>a</sup> редки: удължаване на QTc интервала <sup>a</sup> , едем, палпитация
<i>Съдови нарушения:</i>	нечести: хипертония
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	нечести: диспнея
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	чести: повръщане, диария, коремна болка, гадене, диспепсия; нечести: панкреатит, гастрит, подуване на корема, афтозен стоматит, флатуленция, ксеростомия
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	чести: жълтеница нечести: хепатит, холелитиаза <sup>a</sup> , холестаза <sup>a</sup> редки: хепатоспленомегалия, холецистит <sup>a</sup>
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	чести: обрив; нечести: еритема мултиформе <sup>a,b</sup> , токсични кожни ерупции <sup>a,b</sup> , синдром на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) <sup>a,b</sup> , ангиоедем <sup>a</sup> , уртикария, алоpecia, сърбеж; редки: синдром на Stevens-Johnson <sup>a,b</sup> , везикулобулозен обрив, екзема, вазодилатация
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	нечести: мускулна атрофия, артралгия, миалгия; редки: миопатия

<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	нечести: нефролитиаза <sup>a</sup> , хематурия, протеинурия, полакиурия; интерстициален нефрит, хронично бъбречно заболяване <sup>a</sup> ; редки: болка в бъбреците
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	нечести: гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	чести: умора; нечести: гърдна болка, неразположение, пирексия, астения; редки: нарушена походка

<sup>a</sup>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 = 2 321).

<sup>b</sup>Вижте описание на избрани нежелани реакции за повече информация.

#### Описание на избрани нежелани реакции

При пациенти с HIV инфекция с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщават се също автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Съобщаваното време до началото на заболяването е много различно 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 (CART). 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 съобщавани 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 и 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 преди на антиретровирусно лечение и 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 аланин-аминотрансфераза/ серумна глутамат-пируваттрансаминаза (ALT/SGPT) (5%), понижаване на неутрофилите (5%), повишение на AST/SGOT (3%) и повишение на липазата (3%).

Два процента от пациентите, лекувани с атазанавир, едновременно имат повишение степен 3-4 на ALT/AST и степен 3-4 на общия билирубин.

#### Педиатрична популация

В клинично проучване AI424-020, педиатричните 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 сравним с този, наблюдаван при възрастни. Асимптомен 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 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 имат средна продължителност на лечение с атазанавир перорален прах 80 седмици. Не са съобщени смъртни случаи. Профилът на безопасност в тези проучвания като цяло е сравним с наблюденията при предходни проучвания с възрастни и педиатрични пациенти. Най-често съобщаваните отклонения в лабораторните показатели при педиатричните пациенти, които приемат атазанавир перорален прах са увеличаване 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 нивата на ALT при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни.

#### Други специални популации

##### *Пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В и/или С*

От 1 151 пациенти, приемащи атазанавир 400 mg веднъж дневно 177 пациенти са били коинфектирани с хроничен хепатит В или С, а от 655 пациенти, приемащи атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно 97 пациенти са били коинфектирани с хроничен хепатит В или С. При коинфектираните с вируса на хепатит пациенти е по-вероятно да е имало повишение на трансaminaзите на изходно ниво в сравнение с пациентите без вирусен хепатит. Не са наблюдавани разлики в честотата на повишение на билирубина между тези две групи (със или без вирусен хепатит). Честотата на хепатит, възникнал в резултат на лечението, или повишението на трансaminaзите при коинфектираните пациенти е сравнима между групите на атазанавир и сравнителните схеми на лечение (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани 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 показатели) или удължаване на PR интервала (вж. точки 4.4 и 4.8).

Лечението при предозиране с Атазанавир Krka трябва да включва общо поддържащо лечение, с 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 Krka. 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, протеазни инхибитори, АТС код: J05AE08

#### Механизъм на действие

Атазанавир е азапептиден HIV-1 протеазен инхибитор (PI). Съединението селективно инхибира вирус-специфичното узряване на вирусните протеини, кодирани от Gag-Pol в HIV-1 инфектираните клетки, като по този начин предотвратява формирането 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 и са лекувани с неусилен атазанавир, I50L субституция, понякога в комбинация с A71V промяна, е знаковата субституция 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, субституцията I50L не се появява при нито един от пациентите без изходни PI замени. Субституцията N88S е наблюдавана рядко при пациенти с вирусологичен неуспех на атазанавир (със или без ритонавир). При клинични проучвания N88S самостоятелно не винаги води до фенотипна резистентност към атазанавир или има постоянно влияние върху клиничната ефикасност, въпреки че може да допринесе за намалена чувствителност към атазанавир, когато това е свързано с други протеазни субституции.

**Таблица 3. De novo субституции при нелекувани пациенти, при които се наблюдава неуспех при лечение с атазанавир + ритонавир (Проучване 138, 96 седмици)**

Честота	de novo PI субституция (n=26) <sup>a</sup>
>20%	няма
10-20%	няма

<sup>a</sup> Брой пациенти със сдвоени генотипове, класифицирани като вирусологични неуспехи (HIV РНК  $\geq$  400 копия/ml).

Субституцията 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 субституции при лекувани пациенти, при които се наблюдава неуспех при лечение с атазанавир + ритонавир (Проучване 045, 48 седмици)**

Честота	de novo PI субституция (n=35) <sup>a,b</sup>
>20%	M36, M46, I54, A71, V82

<sup>a</sup> Брой пациенти със сдвоени генотипове, класифицирани като вирусологичен неуспех (HIV РНК  $\geq$  400 копия/ml).

<sup>b</sup> 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* субституциите (вж. Таблица 4) не са специфични за атазанавир и може да отразяват повторната поява на съществуваща резистентност на атазанавир + ритонавир при предходно лекуваната популация в Проучване 045.

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

### Клинични резултати

*При възрастни пациенти, непозлагани 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 фиксирани дози тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (300 mg /200 mg таблетка веднъж дневно). Рамото атазанавир/ритонавир показва подобна (не по-малка) антивирусна ефикасност в сравнение с рамото лопинавир + ритонавир, оценена 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<sup>a</sup>**

	атазанавир/ритонавир <sup>b</sup> (300 mg/100 mg веднъж дневно) n=440		Лопинавир/ритонавир <sup>b</sup> (400 mg/100 mg два пъти дневно) n=443	
	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48	Седмица 96
<b>HIV РНК <math>&lt;</math>50 копия/ml, %</b>				
Всички пациенти <sup>†</sup>	78	74	76	68
Изчисляване на разликата [95% CI] <sup>†</sup>	Седмица 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Седмица 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Анализ на данните по протокол <sup>†</sup>	86 (n=392 <sup>e</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Изчисляване на разликата <sup>†</sup> [95% CI]	Седмица 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Седмица 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
<b>HIV РНК <math>&lt;</math>50 копия/ml, % по изходна характеристика<sup>†</sup></b>				
<b>HIV РНК</b>				
$<$ 100 000 копия/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
$\geq$ 100 000 копия/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
<b>CD4 брой</b>				
$<$ 50 клетки/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 до $<$ 100 клетки/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 до $<$ 200 клетки/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
$\geq$ 200 клетки/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>HIV РНК Средна промяна от изходно ниво, log<sub>10</sub> копия/ml</b>				
Всички пациенти	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
<b>CD4 Средна промяна от изходно ниво, клетки/mm<sup>3</sup></b>				
Всички пациенти	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)



CD4 средна промяна спрямо изходно ниво, клетки/mm <sup>3</sup> 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)

<sup>a</sup> Средният изходен брой на CD4 клетките е 214 клетки/mm<sup>3</sup> (между 2 и 810 клетки/mm<sup>3</sup>), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е 4,94 log<sub>10</sub> копия/ml (между 2,6 и 5,88 log<sub>10</sub> копия/ml).

<sup>b</sup> атазанавир/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

<sup>c</sup> Лопинавир/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

<sup>d</sup> Intent-to-treat анализ, при който липсващите стойности са считани за неуспехи.

<sup>e</sup> Анализ на данните по протокол: изключва незавършилите проучването, както и пациентите с големи отклонения в протокола.

<sup>f</sup> 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, оценено чрез дяла 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 рибануд. 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 субституцията в обратната транскриптаза, която определя резистентност към ламивудин и емтрицитабин, е открита 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 предишстващо 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 комбинация с фиксирани дози два пъти дневно), като всяка от схемите е комбинира с тенофовир дизопроксил (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 предишната експозиция на антиретровирусни средства е 138 седмици за PIs, 281 седмици за NRTIs и 85 седмици за NNRTIs. На изходно ниво 34% от пациентите са приемали PI, а 60% са приемали NNRTI. Петнадесет от 120 (13%) пациенти в рамото с атазанавир + ритонавир и 17 от 123 (14%) пациенти в рамото на лопинавир + ритонавир са имали четири или повече от PI субституциите 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 субституции.

Първичната крайна точка е осреднената във времето разлика в промяната спрямо изходното ниво на HIV РНК за период от 48 седмици (Таблица 6).

**Таблица 6: Резултати за ефикасност на Седмица 48<sup>a</sup> и на Седмица 96 (Проучване 045)**

Показател	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/ 100 mg веднъж дневно) n=120		LPV/RTV <sup>b</sup> (400 mg/ 100 mg два пъти дневно) n=123		Средна разлика ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI <sup>f</sup> ]	
	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48	Седмица 96
<b>HIV РНК Средна промяна от изходно ниво, log<sub>10</sub> копия/ml</b>						
Всички пациенти	-1,93 (n=90 <sup>g</sup> )	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
<b>HIV РНК &lt;50 копия/ml, %<sup>f</sup> (отговарящи/оценими)</b>						
Всички пациенти	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>HIV РНК &lt;50 копия/ml по избрани изходни PI замени,<sup>e,ж</sup> % (отговарящи/оценими)</b>						
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
<b>CD4 Средна промяна от изходно ниво, клетки/mm<sup>3</sup></b>						
Всички пациенти	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

<sup>a</sup> Средният изходен брой CD4 клетки е 337 клетки/mm<sup>3</sup> (между 14 и 1 543 клетки/mm<sup>3</sup>), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е 4,4 log<sub>10</sub> копия/ml (между 2,6 и 5,88 log<sub>10</sub> копия/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

<sup>b</sup> LPV/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

<sup>f</sup> Доверителен интервал.

<sup>g</sup> Брой оценени пациенти.

<sup>e</sup> Intent-to-treat анализ, при който липсващите стойности са считани за неуспехи. Респонденти 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.

<sup>ж</sup> 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 нивата 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 ITT анализа, изключващ липсващи стойности, процентът на пациентите с HIV РНК < 400 копия/ml (< 50 копия/ml) съответно в рамото с атазанавир + ритонавир е 55% (40%), а в рамото с лопинавир + ритонавир е 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 ITT анализа, изключващ липсващите данни, процентът на пациентите с HIV РНК < 400 копия/ml (< 50 копия/ml) съответно при атазанавир + ритонавир е 84% (72%), а при лопинавир + ритонавир е 82% (72%). Важно е да се подчертае, че по време на този 96 седмичен анализ, като цяло 48% от пациентите са останали в проучването.

Атазанавир + ритонавир 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 нелекувани с антиретровирусни средства и 101 лекувани с антиретровирусни средства) 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/mm<sup>3</sup> (диапазон: от 2 до 800 клетки/mm<sup>3</sup>), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е било 4,67 log<sub>10</sub> копия/ml (диапазон: от 3,70 до 5,00 log<sub>10</sub> копия/ml). За лекуваните педиатрични пациенти, средният изходен брой на CD4 клетките е бил 522 клетки/mm<sup>3</sup> (диапазон: от 100 до 1 157 клетки/mm<sup>3</sup>), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е било 4,09 log<sub>10</sub> копия/ml (диапазон: от 3,28 до 5,00 log<sub>10</sub> 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
<b>HIV РНК &lt;50 копия/ml, %<sup>a</sup></b>		
Всички пациенти	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV РНК &lt;400 копия/ml, %<sup>a</sup></b>		
Всички пациенти	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>CD4 Средна промяна от изходно ниво, клетки/mm<sup>3</sup></b>		
Всички пациенти	293 (n=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )
<b>HIV РНК &lt;50 копия/ml от избрани изходни PI субституции,<sup>b</sup> % (отговарящи/оценими<sup>c</sup>)</b>		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

<sup>a</sup> Intent-to-treat анализ, при който липсващите стойности са считани за неуспехи.

<sup>b</sup> Брой оценени пациенти.

<sup>c</sup> PI главни: L24I, D30N, V32I, L33F, M46I, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI второстепенни: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>d</sup> 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 не-линейна.

**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<sub>max</sub> (CV%) на атазанавир 4 466 (42%) ng/ml, достигната за около 2,5 часа. Средно геометричните (CV%) на C<sub>min</sub> и AUC на атазанавир са съответно 654 (76%) ng/ml и 44 185 (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<sub>max</sub> (CV%) на атазанавир 2298 (71%) ng/ml, достигната за около 2 часа. Средно геометричните C<sub>min</sub> и AUC (CV%) на атазанавир са съответно 120 (109) ng/ml и 14874 (91) ng•h/ml.

**Ефект на храната:** едновременното прилагане на атазанавир и ритонавир с храна оптимизира бионаличността на атазанавир. Едновременното приложение на единична доза

300 mg атазанавир и ритонавир 100 mg с лека храна води до увеличаване с 33% на AUC и с 40% повишение на  $C_{max}$  и на 24-часовите концентрации на атазанавир в сравнение с тези, при прием на гладно. Едновременното прилагане 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. 24-часовите концентрации 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 приблизително 86% при концентрации вариращи от 100 до 10 000 ng/ml. Атазанавир се свързва както с алфа-1-киселия 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 семенна течност.

*Метаболизъм:* проучвания при хора и *in vitro* проучвания 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 единична доза от 400 mg  $^{14}C$ -атазанавир, 79% и 13% от радиоактивността 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-инфектирани възрастни пациенти (n= 33, комбинирани проучвания) средният полуживот на атазанавир в интервала между дозите е 12 часа в стационарно състояние след прием 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 прилагане на 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. (вж. 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 със 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:* популационният фармакокинетичен анализ на проби 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 стационарно състояние на атазанавир с ритонавир при HIV-инфектирани бременни жени след хранене**

Фармакокинетичен параметър	атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg		
	2ри Триместър (n=9)	3ти Триместър (n=20)	След раждане <sup>a</sup> (n=36)
C <sub>max</sub> ng/ml Средногеометрична (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Средногеометрична (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	6 0532,7 (33)
C <sub>min</sub> ng/ml <sup>b</sup> Средногеометрична (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

<sup>a</sup> Пиковите 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. Плазмените най-ниски концентрации на атазанавир са били приблизително 2 пъти по-високи през периода след раждане в сравнение с тези исторически наблюдавани при HIV инфектирани небременни пациентки.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> 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 пикови към най-ниски стойности; въпреки това, в рамките на препоръчителните дози, средногеометричните експозиции на атазанавир (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> 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 се ограничават предимно до черния дроб и включват най-общо минимално до леко повишение на серумния билирубин и чернодробни ензими, хепатоцелуларна вакуолизация и хипертрофия, като само при женските мишки е наблюдавана 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. Серумният холестерол и глюкозата са били минимално до леко увеличени при плъхове, но не и при мишки и кучета.

При *in vitro* проучвания, 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<sub>max</sub> при хора. Подобни концентрации на атазанавир, повишават с 13% продължителността на акционния потенциал (APD<sub>90</sub>) 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 проучвания 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 върху чифтосването или 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 приложение 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 постнаталното развитие при плъхове, атазанавир води до преходно редуциране на телесното тегло на потомството при токсична за майката доза. Системната експозиция на атазанавир при токсични за майката дози е почти същата или малко по-изразена от тази наблюдавана при човека, при приложение 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 (кометен анализ) или поправка на ДНК в черния дроб при плазмени и тъканни концентрации, превишаващи кластогенните *in vitro*.

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 находки за канцерогенност при мъжки мишки или плъхове.

При *in vitro* проучване върху очното дразнене, атазанавир води до потъмняване на говежда роговица, 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 (тип А)  
магнезиев стеарат

#### Състав на капсулата на Атазанавир Krka 150 mg твърди капсули:

##### *Тяло:*

титанов диоксид (E171)  
желатин

##### *Капаче:*

титанов диоксид (E171)  
железен оксид, жълт (E172)  
железен оксид, червен (E172)

желатин  
мастило  
шеллак  
железен оксид, черен (E172)  
натриев хидроксид

Състав на капсулата на Атазанавир Krka 200 mg твърди капсули:

*Тяло:*

титанов диоксид (E171)  
железен оксид, жълт (E172)  
железен оксид, червен (E172)  
желатин

*Капаче:*

титанов диоксид (E171)  
железен оксид, жълт (E172)  
железен оксид, червен (E172)  
желатин  
мастило  
шеллак  
железен оксид, черен (E172)  
натриев хидроксид

Състав на капсулата на Атазанавир Krka 300 mg твърди капсули:

*Тяло:*

титанов диоксид (E171)  
желатин

*Капаче:*

титанов диоксид (E171)  
железен оксид, жълт (E172)  
железен оксид, червен (E172)  
железен оксид, черен (E172)  
желатин  
мастило  
шеллак  
титанов диоксид (E171)  
натриев хидроксид

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

Срокът на годност след първото отваряне е 2 месеца, при съхраняване под 25°C

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Атазанавир Krka 150 mg и 200 mg твърди капсули

Опаковка за таблетки от HDPE със защитена от деца и от отваряне запушалка от полипропилен (PP), със сушител: 60 твърди капсули, в кутия.

Атазанавир Krka 300 mg твърди капсули

Опаковка за таблетки от HDPE със защитена от деца и от отваряне запушалка от полипропилен (PP), със сушител: 30 твърди капсули и 90 (3 x 30) твърди капсули, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

*150 mg твърди капсули:*

60 твърди капсули: EU/1/19/1353/001

*200 mg твърди капсули:*

60 твърди капсули: EU/1/19/1353/002

*300 mg твърди капсули:*

30 твърди капсули: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) твърди капсули: EU/1/19/1353/004

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

Дата на първо разрешаване: 25 Март 2019

#### **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**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

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

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Словения

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
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**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 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 във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да 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**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Атазанавир Krka 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 също лактоза монохидрат.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

твърда капсула

60 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели.

**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:

Срокът на годност след първото отваряне е 2 месеца, при съхраняване под 25°C.

Дата на първо отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1353/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Атазанавир Kрка 150 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
<NN>

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Атазанавир Krka 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 също лактоза монохидрат.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

твърда капсула

60 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели.

**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:

Срокът на годност след първото отваряне е 2 месеца, при съхраняване под 25°C.

Дата на първо отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1353/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**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**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Атазанавир Krka 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 също лактоза монохидрат.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

твърда капсула

60 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели.

**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:

Срокът на годност след първото отваряне е 2 месеца, при съхраняване под 25°C.

Дата на първо отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1353/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Атазанавир Krka 200 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
<NN>

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Атазанавир Krka 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 също лактоза монохидрат.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

твърда капсула

60 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели.

**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:

Срокът на годност след първото отваряне е 2 месеца, при съхраняване под 25°C.

Дата на първо отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1353/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**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**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Атазанавир Krka 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 също лактоза монохидрат.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

твърда капсула

30 твърди капсули

90 (3 x 30) твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели.

**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:

Срокът на годност след първото отваряне е 2 месеца, при съхраняване под 25°C.

Дата на първо отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1353/003 30 твърди капсули

EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Атазанавир Krka 300 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
<NN>

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Атазанавир Krka 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 също лактоза монохидрат.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

твърда капсула

30 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели.

**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:

Срокът на годност след първото отваряне е 2 месеца, при съхраняване под 25°C.

Дата на първо отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1353/003 30 твърди капсули

EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**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 Krka 150 mg твърди капсули**  
**Атазанавир Krka 200 mg твърди капсули**  
**Атазанавир Krka 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 като 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 Krka и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Атазанавир Krka
3. Как да приемате Атазанавир Krka
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Атазанавир Krka
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Атазанавир Krka и за какво се използва

**Атазанавир Krka 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 ХИВ вируса. Те действат чрез намаляване на количеството на ХИВ в организма, което води до усилване на имунната система. По този начин Атазанавир Krka понижава риска от развитието на заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията.

Атазанавир Krka капсули може да се използват при възрастни и деца на и над 6-годишна възраст. Вашият лекар Ви е предписал Атазанавир Krka, тъй като Вие сте инфектирани с вируса на човешкия имунодефицит (ХИВ), който причинява синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН). Атазанавир Krka 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 Krka за Вас.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Атазанавир Krka

#### Не приемайте Атазанавир Krka

- **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 Krka
- **ако приемате някое от следните лекарства:** вижте също *Други лекарства и Атазанавир Krka*
  - рифампицин (антибиотик, използван при лечение на туберкулоза)
  - астемизол или терфенадин (често използвани за лечение на алергични симптоми, тези лекарства могат да се отпускат 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*, растителен 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 гразопревив, включително комбинация с фиксирани дози елбасвир/гразопревив и комбинация с фиксирани дози глекапревив/пибрентасвир (използвана за лечение на хронична инфекция с хепатит С)

Не приемайте силденафил с Атазанавир Крка, когато силденафил се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония. Силденафил се използва също 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 за Вас.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

**Атазанавир Крка не лекува HIV инфекцията.** Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията. Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предадете ХИВ, въпреки че рискът се понижава от ефективната антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете заразяване на други хора.

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

- ако имате 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 тип В
- ако имате нужда от хемодиализа

Атазанавир Крка 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 урината, 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 съществуващи 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 комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекротозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

При пациенти, получаващи атазанавир, е наблюдавана хипербилирубинемия (повишаване на нивата на билирубин в кръвта). Признаците могат 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 Стивънс-Джонсън. 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. При деца, които приемат Атазанавир Кгкa, може да е необходимо проследяване на сърдечната дейност. 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 Кгкa при деца под 3-месечна възраст и тегло под 5 kg не е проучена поради риск от сериозни усложнения.

#### Други лекарства и Атазанавир Кгкa

**Не трябва да приемате Атазанавир Кгкa заедно с определени лекарства.** Те са изброени в раздела „ Не приемайте Атазанавир Кгкa ”, в началото на точка 2.

Съществуват други лекарства, които не трябва да се смесват с Атазанавир Кгкa. 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 (използвани за лечение на хепатит С)
- силденафил, варденафил или тадалафил (използвани от мъжете за лечение на импотентност (еректилна дисфункция))
- ако приемате перорален контрацептив (**противизачатъчни**) с Атазанавир Кгкa, за предотвратяване на бременност, трябва да сте сигурна, че го приемате точно, както го е предписал Вашият лекар и не пропускайте нито една доза
- 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 Кгкa, H<sub>2</sub>-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 (прилаган за лечение на астма)
- циклоспорин, такролимус и сиролимус (лекарства за потискане ефектите на имунната система)
- определени антибиотици (рифабутин, кларитромицин)
- кетоназол, итраконазол и вориконазол (противогъбични лекарства)
- аписабан, дабигатран, едоксабан, ривароксабан и варфарин (антикоагуланти, прилагани

- за намаляване на съсирването на кръвта)
- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ламотрижин (антиепилептици)
- иринотекан (използван при лечение на рак)
- седативни средства (например мидазолам, приложен чрез инжекция)
- бупренорфин (прилаган за лечение на опиоидна зависимост и болка).

Някои лекарства, може да взаимодействат с ритонавир, лекарство което се приема с Атазанавир Kгka. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако приемате флутиказон или будезонид (прилагани през носа или чрез инхалиране, за лечение на алергични симптоми или астма).

#### **Атазанавир Kгka с храна и напитки**

Важно е да приемате Атазанавир Kгka с храна (основно ядене 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 Kгka се отделя в кърмата. Пациентките не трябва да кърмят докато приемат Атазанавир Kгka. Препоръчва се жените, инфектирани с вируса на ХИВ да не кърмят, поради възможността за предаване на вируса с кърмата.

#### **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 Kгka съдържа лактоза монохидрат.**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (например лактоза), свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

### **3. Как да приемате Атазанавир Kгka**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. 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 Kгka 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 Kгka в зависимост от Вашето анти-ХИВ лечение.

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

Телесна маса (kg)	Атазанавир Kгka Дозировка веднъж дневно (mg)	Ритонавир Дозировка* веднъж дневно (mg)
от 15 до под 35	200	100
най-малко 35	300	100

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

Други лекарствени форми може да са налични за педиатрични пациенти над 3 месечна възраст и тегло най-малко 5 kg (вж. съответната кратката характеристика на алтернативни форми). Преминаването от лечение с друга лекарствена форма към капсули се насърчава, веднага след като пациентите могат да гълтат капсули.

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

**Не отваряйте капсулите.**

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Атазанавир Krka**

При приемане на по-висока доза Атазанавир Krka от Вас или Вашето дете, може да се появи жълто оцветяване на кожата и/или очите (жълтеница) и неравномерен сърдечен ритъм (удължаване на QTc).

Ако случайно приемете повече Атазанавир Krka капсули от това, което Ви е предписал Вашият лекар, незабавно се свържете с него или потърсете помощ в най-близкото болнично заведение.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Атазанавир Krka**

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 Krka**

Не спирайте приема на Атазанавир Krka, преди да сте го обсъдили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

## **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 Krka, кои от другите приемани лекарства и кои от самата ХИВ инфекция. Уведомете Вашия лекар, за всяка необичайна промяна във Вашето здравословно състояние.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата 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 с атазанавир. Може да се появи тежък обрив, свързан с други симптоми, които могат да бъдат сериозни. Спрете приема на Атазанавир Krka 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 жълто оцветяване на кожата или на бялата част на очите, което се дължи на високи нива на билирубин в кръвта. Тази нежелана реакция обикновено не е опасна при възрастни и кърмачета 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, прималяване или внезапно припаднете. Тези състояния могат да бъдат симптоми на сериозен сърдечен проблем.

- Нечесто може да се появят проблеми, свързани с черния дроб. Вашият лекар трябва да направи кръвни тестове преди започване и по време на терапията с Атазанавир Кгк. 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 могат да включват болка в дясната или средната горна част на на стомашната област, гадене, повръщане, треска или пожълтяване на кожата или на бялата част на очите.
- Атазанавир Кгк 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 за 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 от 1 на 10 души):

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

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

- периферна невропатия (изтръпване, слабост, мравучкане или болка в ръцете и краката)
- свръхчувствителност (алергична реакция)
- астения (необичайна уморяемост 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)
- гинектомастия (увеличение на гърдите при мъже)
- болка в гръдния кош, неразположение (общо), повишена температура
- безсъние (проблеми със съня)

Редки (може да засегнат от 1 на 1 000 души):

- нарушена походка (неестествен маниер на ходене)
- едем (оток)
- 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 Кгкa

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Срокът на годност след първото отваряне е 2 месеца, при съхраняване под 25°C.

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 Кгкa

- Активното вещество е атазанавир.

#### Атазанавир Кгкa 150 mg твърди капсули

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

#### Атазанавир Кгкa 200 mg твърди капсули

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

#### Атазанавир Кгкa 300 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 300 mg атазанавир (като сулфат)

- Другите съставки са:

Капсулно съдържимо: лактоза монохидрат, кросповидон (тип А) и магнезиев стеарат.  
Вижте точка 2 „Атазанавир Кгкa съдържа лактоза монохидрат“.

#### Състав на капсулата на Атазанавир Кгкa 150 mg твърди капсули:

*Тяло:* титанов диоксид (E171) и желатин.

*Капаче:* титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), желатин и мастило (шеллак, черен железен оксид (E172), натриев хидроксид)

#### Състав на капсулата на Атазанавир Кгкa 200 mg твърди капсули:

*Тяло:* титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172) и желатин

*Капаче:* титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), желатин и мастило (шеллак, черен железен оксид (E172), натриев хидроксид)

#### Състав на капсулата на Атазанавир Кгкa 300 mg твърди капсули:

*Тяло:* титанов диоксид (E171) и желатин

*Капаче:* титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), желатин и мастило (шеллак, титанов диоксид (E171), натриев хидроксид)

### Как изглежда Атазанавир Кгкa и какво съдържа опаковката

#### Атазанавир Кгкa 150 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула (капсула), размер 1. Тялото на капсулата е бяло или почти бяло, капачето на капсулата е кафеникавооранжево. На капачето е отпечатано с черно мастило А150. Съдържанието на капсулата е жълтеникавобял до жълто-бял прах.



#### Атазанавир Кгкa 200 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула (капсула), размер 0. Тялото и капачето на капсулата са кафеникавооранжеви. На капачето е отпечатано с черно мастило А200. Съдържанието на капсулата е жълтеникавобял до жълто-бял прах.

#### Атазанавир Кгкa 300 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула (капсула), размер 00. Тялото на капсулата е бяло или почти бяло, капачето на капсулата е тъмнокафяво. На капачето е отпечатано с бяло мастило А300. Съдържанието на капсулата е жълтеникавобял до жълто-бял прах.

Атазанавир Кгкa 150 mg и 200 mg твърди капсули се предлагат в опаковки, съдържащи 60 твърди капсули, в кутия.

Атазанавир Кгкa 300 mg твърди капсули се предлагат в опаковки, съдържащи 30 твърди капсули или 90 (3 x 30) твърди капсули, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във всички страни.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

#### **Производители**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Krka Pharma Dublin, Ltd..  
Tel: + 353 (0)1 2057760

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

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