

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Atazanavir Krka 150 mg cietās kapsulas  
Atazanavir Krka 200 mg cietās kapsulas  
Atazanavir Krka 300 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Atazanavir Krka 150 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 150 mg atazanavīra (sulfāta veidā) (Atazanavir).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 79,43 mg laktozes monohidrāta.

### Atazanavir Krka 200 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 200 mg atazanavīra (sulfāta veidā) (Atazanavir).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 105,91 mg laktozes monohidrāta.

### Atazanavir Krka 300 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 300 mg atazanavīra (sulfāta veidā) (Atazanavir).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 158,86 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

### Atazanavir Krka 150 mg cietās kapsulas

Cietā želatīna kapsula, izmērs Nr. 1. Kapsulas korpus ir baltā vai gandrīz baltā krāsā, kapsulas vāciņš ir brūngani oranžā krāsā. Kapsulas vāciņš ir apdrukāts ar melnu zīmi A150. Kapsulas saturs ir dzeltenīgi balts līdz dzeltenīgi balts pulveris.

### Atazanavir Krka 200 mg cietās kapsulas

Cietā želatīna kapsula, izmērs Nr. 0. Kapsulas korpus un vāciņš ir brūngani oranžā krāsā. Kapsulas vāciņš ir apdrukāts ar melnu zīmi A200. Kapsulas saturs ir dzeltenīgi balts līdz dzeltenīgi balts pulveris.

### Atazanavir Krka 300 mg cietās kapsulas

Cietā želatīna kapsula, izmērs Nr. 00. Kapsulas korpus ir baltā vai gandrīz baltā krāsā, kapsulas vāciņš ir tumši brūnā krāsā. Kapsulas vāciņš ir apdrukāts ar baltu zīmi A300. Kapsulas saturs ir dzeltenīgi balts līdz dzeltenīgi balts pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Atazanavir Krka kapsulas, lietotas kopā ar mazās devās nozīmētu ritonavīru, ir indicētas HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem un pediatrijas pacientiem no 6 gadu vecuma kombinācijā ar citiem antiretrovīriem līdzekļiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pamatojoties uz pieejamiem viroloģiskiem un klīniskiem datiem par pieaugušiem pacientiem, nevar sagaidīt guvumu slimniekiem, kam ir rezistenti celmi pret vairākiem proteāzes inhibitoriem ( $\geq 4$  PI mutācijas).

Atazanavir Krka izvēli pieaugušiem un pediatrijas pacientiem, kuri agrāk jau saņēmuši terapiju, jāpamato ar individuāliem rezistences izmeklēšanas datiem un slimnieka ārstēšanas anamnēzi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju uzsāk ārsts, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

##### Devas

##### *Pieaugušajiem*

Atazanavir Krka kapsulu ieteicamā deva ir 300 mg vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā ar ēdienu. Ritonavīrs tiek izmantots atazanavīra farmakokinētikas sekmēšanai (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). (Skatīt arī 4.4. apakšpunktā Ritonavīra izņemšana no lietošanas shēmas tikai saskaņā ar stingriem nosacījumiem).

*Pediatrijas pacientiem (vecumā no 6 līdz 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg)*

Atazanavīra kapsulu deva pediatrijas pacientiem ir atkarīga no ķermeņa masas, kā parādīts 1. tabulā un nedrīkst pārsniegt ieteicamo devu pieaugušajiem. Atazanavir Krka kapsulas jālieto kopā ar ritonavīru un ēdienu.

#### **1. tabula: Atazanavir Krka kapsulu devas pediatrijas pacientiem (vecumā no 6 līdz 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg) kopā ar ritonavīru**

Ķermeņa masa (kg)	Atazanavir Krka deva vienreiz dienā	ritonavīra deva vienreiz dienā <sup>a</sup>
15 līdz 35	200 mg	100 mg
vismaz 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Ritonavīra kapsulas, tabletes vai šķīdums iekšķīgai lietošanai.

*Pediatriski pacienti (vismaz trīs mēnešus veci, kuru ķermeņa masa ir vismaz 5 kg):*

Vismaz trīs mēnešus veciem pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 5 kg var lietot šo zāļu citu formu (skatīt attiecīgo zāļu aprakstu alternatīvām formām). Ieteicams citu zāļu formu aizstāt ar kapsulām tiklīdz pacienti spēj norīt kapsulas.

Vienu zāļu formu aizstājot ar citu, var būt nepieciešams nomainīt devu. Skatīt tabulu par attiecīgās zāļu formas devām (skatīt citas formas zāļu aprakstu).

##### *Īpašās grupas*

##### *Nieru darbības traucējumi*

Devas pielāgošana nav nepieciešama. Atazanavir Krka ar ritonavīru nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem veic hemodialīzi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu.).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Atazanavīrs ar ritonavīru nav pētīts slimniekiem ar aknu darbības traucējumiem. Slimniekiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem Atazanavir Krka ar ritonavīru jālieto piesardzīgi. Slimniekiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem Atazanavir Krka ar ritonavīru nedrīkst lietot (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gadījumos, ja ritonavīrs tiek izņemts no sākotnējās ieteicamās ritonavīra pastiprinātās lietošanas shēmas (skatīt 4.4. apakšpunktu), Atazanavir Krka nepastiprinātā veidā varētu atstāt pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem 400 mg devā, un pacienti, kuriem attīstījušies vidēji smagi aknu darbības traucējumi, to var lietot ar samazinātu devu 300 mg vienreiz dienā kopā ar ēdienu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nepastiprinātu Atazanavir Krka nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

### *Grūtniecība un pēcdzemdību periods*

Grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī:

300 mg Atazanavir Krka kopā ar 100 mg ritonavīra var nenodrošināt pietiekamu atazanavīra iedarbības intensitāti, īpaši tad, kad atazanavīra aktivitāti vai visas shēmas efektivitāti var mazināt rezistence pret zālēm. Tā kā pieejamo datu apjoms ir ierobežots un grūtniecības laikā preparāta iedarbība uz dažādām pacientēm atšķiras, var būt jāapsver nepieciešamība izmantot zāļu terapeitiskās efektivitātes kontroles metodes, lai nodrošinātu atbilstošu iedarbības intensitāti.

Kad atazanavīrs tiek lietots vienlaikus ar zālēm, par kurām zināms, ka tās vājina atazanavīra iedarbības intensitāti (piemēram, tenofovīra disoproksilu vai H<sub>2</sub>-receptoru antagonistiem), ir iespējams, ka tā iedarbība būs vēl vājāka.

- Ja jālieto tenofovīra disoproksils vai H<sub>2</sub> receptoru antagonists, var apsvērt iespēju Atazanavir Krka devu palielināt līdz 400 mg, to lietojot kopā ar 100 mg ritonavīra, vienlaikus kontrolējot zāļu terapeitisko efektivitāti (skatīt 4.6. un 5.2. apakšpunktu).
- Lietot Atazanavir Krka un ritonavīra kombināciju pacientēm, kuras jau saņem gan tenofovīra disoproksilu, gan H<sub>2</sub> receptoru antagonistu, nav ieteicams.

(Skatīt 4.4. apakšpunktā Ritonavīra izņemšana no lietošanas shēmas tikai saskaņā ar stingriem nosacījumiem).

Pēcdzemdību periodā:

Pēc otrajā un trešajā trimestrī iespējamās atazanavīra iedarbības intensitātes samazināšanās pirmajos divos mēnešos pēc dzemdībām atazanavīra iedarbības intensitāte var palielināties (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ pacientes tūlīt pēc dzemdībām rūpīgi jānovēro attiecībā uz iespējamām blakusparādībām.

- Šajā laikā uz pacientēm, kurām nesen bijušas dzemdības, attiecas tie paši ieteikumi par devām, kas uz sievietēm, kuras nav bijušas grūtnieces, tostarp tām, kuras vienlaikus ir lietojušas zāles, par kurām zināms, ka tās ietekmē atazanavīra iedarbības intensitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### *Pediatriski pacienti līdz triju mēnešu vecumam*

Drošības dēļ Atazanavir Krka nedrīkst lietot triju mēnešu vecumu nesasnējušiem bērniem, īpaši tādēļ, ka ir iespējams kernikteruss.

### Lietošanas veids

Iekšķīgi. Kapsulas jānorij veselas.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Atazanavir Krka ir kontrindicēts pacientiem ar smagu aknu mazspēju (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Atazanavir Krka ar ritonavīru ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar simvastatīnu vai lovastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kombinācijā ar rifampicīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kombinācijā ar PDE5 inhibitoru sildenafilu (tikai tad, ja tas tiek lietots plaušu artēriju hipertensijas (PAH) ārstēšanai; skatīt 4.5. apakšpunktu). Informāciju par sildenafilu kombinācijas izmantošanu erektilās disfunkcijas ārstēšanai skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktā.

Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir citohroma P450 CYP3A4 izoformas substrāti un kam ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs (piemēram, kvetiapīns, lurazidons, alfuzosīns, astemizols, terfenadīns, cisapīds, pimozīds, hinidīns, bepridils, triazolāms, midazolāms perorāli (par piesardzību lietojot

midazolāmu parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktu), lomitapīds un melnā rudzu grauda alkaloīdi, sevišķi ergotamīns, dihidroergotamīns, ergonovīns, metilergonovīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar grazoprevīru saturošām zālēm, tostarp elbasvīra/grazoprevīra fiksētas devas kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kombinācijā ar asinszāles preparātiem (*Hypericum perforatum*) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Atazanavīra vienlaikus lietošana ar ritonavīra devu virs 100 mg vienreiz dienā nav klīniski pētīta. Ritonavīra lielāku devu lietošana var mainīt atazanavīra drošumu (kardiāli efekti, hiperbilirubinēmija), tāpēc nav ieteicams to darīt. Tikai tad, kad atazanavīrs ar ritonavīru tiek nozīmēti vienlaicīgi ar efavirenu, var apdomāt jautājumu par ritonavīra devas palielināšanu līdz 200 mg vienreiz dienā. Šādā gadījumā jānodrošina rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt zemāk "Mijiedarbība ar citām zālēm").

##### Pacientiem ar blakus slimībām

Aknu darbības traucējumi: atazanavīrs tiek metabolizēts galvenokārt aknās, paaugstinātu koncentrāciju plazmā novēroja pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Atazanavīra lietošanas drošums un efektivitāte nav noskaidrota pacientiem ar izteiktiem aknu funkcijas traucējumiem. Paaugstināts smagu un potenciāli fatālu aknu blakusparādību risks ir pacientiem ar hronisku hepatītu B vai C, kuri saņem kombinētu antiretrovīrālu terapiju. Gadījumā, ja pacients saņem vienlaikus arī antivirālu terapiju pret hepatītu B vai C, ir jāņem vērā svarīgā informācija arī šajos zāļu aprakstos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar jau esošiem aknu funkcijas traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, biežāk novēro aknu funkcijas traucējumus kombinētas antiretrovīrālas terapijas laikā un jāveic aknu funkciju kontrole atbilstoši pieņemtām prakses prasībām. Ja šādiem slimniekiem novēro aknu slimības pasliktināšanos, nepieciešams apsvērt preparāta lietošanas pārtraukšanu vai atcelšanu.

Nieru darbības traucējumi: devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tomēr pacientiem, kuriem veic hemodialīzi, Atazanavir Krka nav ieteicams lietot (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās: klīniskos pētījumos ar atazanavīru tika novērota devas atkarīga asimptomātiska PR intervāla pagarināšanās. Jāievēro piesardzība ar zālēm, par kurām zināms, ka tās izraisa PR intervāla pagarināšanos. Slimniekiem ar jau esošiem sirds vadīšanas traucējumiem (II pakāpes vai augstāku atrioventrikulāro vai kompleksu Hisa kūlīša blokādi), Atazanavir Krka jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja ieguvums atsver risku (skatīt 5.1. apakšpunktu). Jāievēro īpaša piesardzība izrakstot Atazanavir Krka kombinācijā ar zālēm, kuras potenciāli var pagarināt QT intervālu un/vai pacientiem ar esošiem riska faktoriem (bradikardija, iedzimts pagarināts QT, elektrolītu disbalanss (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu)).

Pacienti ar hemofiliju: ziņots par asiņošanas pastiprināšanos, tostarp spontānām ādas hematomām un hemartrozēm, A un B tipa hemofilijas slimniekiem, ko ārstēja ar proteāzes inhibitoriem. Dažiem pacientiem tika dots papildus VIII faktors. Vairāk nekā pusei šo gadījumu ārstēšanu ar proteāzes inhibitoriem turpināja vai atsāka, ja ārstēšana bija pārtraukta. Ir doma par cēlonisku sakarību, lai gan šādas iedarbes mehānisms nav izpētīts. Hemofilijas slimniekiem jāzina, ka iespējama asiņošanas pastiprināšanās.

### Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretrretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Klīniskos pētījumos novērots, ka atazanavīrs (ar vai bez ritonavīra) rada mazāk izteiktus lipīdu vielmaiņas traucējumus nekā salīdzināmās zāles.

### Hiperbilirubinēmija

Slimniekiem, kas saņēma atazanavīru, novērota pārejoša netiešā (nekonjugētā) bilirubīna paaugstināšanās sakarā ar UDP-glikuronoziltransferāzes (UGT) inhibīciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu transferāžu paaugstināšanās gadījumos līdz ar bilirubīna paaugstināšanos slimniekiem, kuri saņem atazanavīru, jādomā arī par iespējamu alternatīvu etioloģiju. Ja pacients nevar samierināties ar dzelti vai sklēru dzelti, jādomā par alternatīvu antiretrovirālu terapiju Atazanavir Krka vietā. Nav ieteicams samazināt atazanavīra devas, jo tādēļ var zūst terapeitiskā efektivitāte un attīstīties rezistence.

Arī indinavīra terapija ir saistīta ar netiešā (nekonjugētā) bilirubīna paaugstināšanos sakarā ar UGT inhibīciju. Atazanavīra un indinavīra kombinēta terapija nav pētīta un tos ordinēt vienlaikus nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Ritonavīra izņemšana no shēmas tikai saskaņā ar stingriem nosacījumiem

Ieteicamā standarta terapija ir ar ritonavīru pastiprināta Atazanavir Krka lietošana, nodrošinot optimālus farmakokinētiskos parametrus un viroloģiskās supresijas līmeni.

Ritonavīra izņemšana no Atazanavir Krka pastiprinātās lietošanas shēmas nav ieteicama, bet to var apsvērt pieaugušiem pacientiem ar 400 mg devu vienreiz dienā ar ēdienu tikai šādos kombinētos ierobežojošos apstākļos:

- ja iepriekš nav bijušas viroloģiskās neveiksmes,
- ja ir nenosakāma virālā slodze pēdējo 6 mēnešu laikā, lietojot pašreizējo shēmu,
- ja vīrusa celmi nenodrošina HIV rezistenci, kas saistās ar mutācijām (RAMS), lietojot pašreizējo shēmu.

Atazanavir Krka lietošanu bez ritonavīra nebūtu jāapsver pacientiem, kas tiek ārstēti ar pamatshēmu, kura sastāv no tenofovīra disoproksila un citām vienlaikus lietotām zālēm, kas samazina atazanavīra biopieejamību (skatīt 4.5. apakšpunktā Ritonavīra izņemšana no ieteicamās atazanavīra pastiprinātās shēmas), vai potenciāli sarežģītas līdzestības gadījumā.

Atazanavir Krka bez ritonavīra nedrīkst lietot grūtnieces, ņemot vērā pamatotās aizdomas par suboptimālu ietekmi uz mātes infekciju un vertikālo transmisiju.

### Holelitiāze

Slimniekiem, kas saņēma atazanavīru, novērota holelitiāze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažiem pacientiem bija nepieciešama hospitalizācija, lai veiktu papildu ārstēšanu, un dažiem bija komplikācijas. Ja parādās holelitiāzes pazīmes vai simptomi, jāapsver ārstēšanas pagaidu pārtraukšana vai izbeigšana.

### Hroniska nieru slimība

Pēcreģistrācijas novērošanas laikā ziņots par hronisku nieru slimību HIV inficētiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar atazanavīru vienlaikus ar ritonavīru vai bez tā. Plašs prospektīvs novērošanas pētījums liecina par saistību starp hroniskas nieru slimības biežuma pieaugumu un atazanavīra/ritonavīra saturošas terapijas lietošanas kumulatīvo iedarbību HIV inficētiem pacientiem ar sākotnēji normālu eGFR. Šī saistība tika novērota neatkarīgi no tenofovīra disoproksila iedarbības. Visā terapijas laikā

pacientiem jāveic pastāvīga nieru funkcijas kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Nefrolitiāze

Slimniekiem, kas saņēma atazanavīru, novērota nefrolitiāze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažiem pacientiem bija nepieciešama hospitalizācija, lai veiktu papildu ārstēšanu, un dažiem bija komplikācijas. Dažos gadījumos nefrolitiāze tika saistīta ar akūtiem nieru darbības traucējumiem vai nieru mazspēju. Ja parādās nefrolitiāzes pazīmes vai simptomi, jāapsver ārstēšanas pagaidu pārtraukšana vai izbeigšana.

#### Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (combination antiretroviral therapy - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

#### Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (combination antiretroviral therapy - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

#### Izsitumi un saistītie sindromi

Izsitumi parasti ir viegli līdz vidēji smagi makulopapulāri izsitumi uz ādas, kas rodas pirmajās 3 nedēļās pēc atazanavīra terapijas sākuma.

Ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), *erythema multiforme*, toksiskiem izsitumiem uz ādas un ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu sindromu, kas norit ar eozinofiliju un sistēmiskajiem simptomiem (DRESS sindroms), pacientiem, kuri lietojuši atazanavīru. Pacienti jāinformē par ādas reakciju pazīmēm un simptomiem, un viņi rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas ādas reakcijas. Ja rodas smagi izsitumi, Atazanavīr Krka lietošana jāpārtrauc.

Labākos rezultātus šādu reakciju ārstēšanā ļauj sasniegt agrīna diagnostika un visu aizdomas radošo zāļu lietošanas pārtraukšana. Ja pacientam saistībā ar Atazanavīr Krka lietošanu radies SDŽS vai DRESS, Atazanavīr Krka lietošanu nedrīkst atsākt.

#### Mijiedarbība ar citām zālēm

Atazanavīr Krka kombinēta lietošana ar atorvastatīnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atazanavīr Krka kombinēta lietošana ar nevirapīnu vai efavirenzu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).-Ja nepieciešama Atazanavīr Krka vienlaicīga lietošana ar NNRTI, jāizvērtē gan Atazanavīr Krka, gan ritonavīra devas palielināšana uz attiecīgi 400 mg un 200 mg kombinācijā ar efavirenzu, nodrošinot rūpīgu klīnisku uzraudzību.

Atazanavīru metabolizē galvenokārt CYP3A4. Atazanavīr Krka kombinēt ar zālēm, kas inducē CYP3A4, nav ieteicams (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

PDE5 inhibitori, kurus lieto erektilās disfunkcijas ārstēšanai: īpaša piesardzība jāievēro, nozīmējot PDE5-inhibitorus (sildenafilu, tadalafilu vai vardenafilu) erektilās disfunkcijas ārstēšanai pacientiem,

kuri saņem Atazanavir Krka. Atazanavir Krka lietošana kombinācijā ar šīm zālēm var ievērojami palielināt to koncentrāciju, kā rezultātā var rasties tādas ar PDE5 saistītas blakusparādības kā hipotensija, redzes izmaiņas un priapisms (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vorikonazola un Atazanavir Krka kombinēta lietošana ar ritonavīru nav ieteicama, ja vien ieguvuma/riska izvērtējums nepamato vorikonazola lietošanu.

Vairumam pacientu ir paredzama vorikonazola un atazanavīra iedarbības intensitātes samazināšanās. Nelielam skaitam pacientu bez funkcionējošas CYP2C19 alēles ir paredzams, ka ievērojami palielināsies vorikonazola iedarbības intensitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaikus lietot Atazanavir Krka ritonavīru un flutikazonu vai citus glikokortikoidus, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais guvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga Atazanavir Krka un salmeterola lietošana var izraisīt ar salmeterola lietošanu saistīto kardiovaskulāro blakusparādību pieaugumu. Nav ieteicams vienlaikus lietot Atazanavir Krka un salmeterolu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atazanavīra absorbcija var samazināties gadījumos, kad kuņģa pH līmenis, neatkarīgi no iemesla, ir palielināts.

Vienlaicīga Atazanavir Krka un protonu sūkņa inhibitoru lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja Atazanavir Krka nozīmēšana kopā ar protonu sūkņa inhibitoriem ir neizbēgama, ir ieteicama rūpīga pacientu uzraudzīšana kombinācijā ar Atazanavir Krka devas palielināšanu līdz 400 mg kopā ar 100 mg ritonavīra; protonu sūkņa inhibitoru deva nedrīkst pārsniegt devu salīdzināmu ar 20 mg omeprazola.

Atazanavir Krka kombinēta lietošana ar citiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem vai progesterogēnu saturošiem orāliem kontracepcijas līdzekļiem, izņemot norgestimātu vai noretindronu, nav pētīta, tādēļ no tās jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Pediatriiskā populācija

##### *Drošums*

Asimptomātiska PR intervāla pagarināšanās bija biežāk sastopama pediatrijas pacientiem nekā pieaugušajiem. Ir ziņojumi par asimptomātisku I un II pakāpes atrioventrikulāro blokādi pediatrijas pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, lietojot zāles, kuras izraisa PR intervāla pagarināšanos. Pediatrijas pacientiem ar jau esošiem sirds vadīšanas traucējumiem (II pakāpes vai augstāku atrioventrikulāro vai kompleksu Hisa kūlīša blokādi), Atazanavir Krka jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja ieguvums atsver risku. Balstoties uz iegūtajiem klīniskajiem datiem (piem., bradikardija), ieteicams uzraudzīt pacientu sirds darbību.

##### *Efektivitāte*

Atazanavīrs/ritonavīrs nav efektīvs vīrusu celmos, kuriem ir vairākas rezistences mutācijas.

#### Palīgviela

##### *Laktoze*

Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Ja Atazanavir Krka lieto vienlaikus ar ritonavīru, dominē ritonavīra metabolisko mijiedarbību raksturojums, jo tas ir stiprāks CYP3A4 inhibitors nekā atazanavīrs. Pirms Atazanavir Krka un ritonavīra terapijas uzsākšanas jāiepazīstas ar ritonavīra zāļu aprakstu.

Atazanavīrs tiek metabolizēts aknās ar CYP3A4. Tas inhibē CYP3A4. Tāpēc Atazanavīrs Krka lietošana ir kontrindicēta vienlaikus ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums: kvetiapīns, lurazidons, alfuzosīns, astemizols, terfenadīns, cisapīrīds, pimozijs, hinidīns, bepridīls, triazolāms, perorāli lietots midazolāms, lomitapīds un melnā rudzu grauda alkaloīdi, sevišķi ergotamīns un dihidroergotamīns (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Atazanavīra lietošana vienlaikus ar zālēm, kas satur grazoprevīru, tostarp elbasvīra/grazoprevīra fiksētas devas kombināciju, ir kontrindicēta, ņemot vērā grazoprevīra un elbasvīra koncentrācijas plazmā palielināšanos un iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu, kas saistīts ar grazoprevīra koncentrācijas palielināšanos (skatīt 4.3. apakšpunktu). Atazanavīra lietošana vienlaikus ar glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju ir kontrindicēta, ņemot vērā iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu, kas saistīts ar glekaprevīra un pibrentasvīra koncentrācijas plazmā nozīmīgu palielināšanos (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība starp atazanavīru un citām zālēm uzskaitīta nākamajā tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar “↑”, samazināšanās ar “↓”, bez izmaiņām ar “↔”). Iekavās norādīts 90% ticamības intervāls (CI), ja piemērojams. 2. tabulā atspoguļotos pētījumus veica ar veselīgiem subjektiem, ja vien nav norādīts citādi. Svarīgi pieminēt, ka daudzus pētījumus veica ar nepastiprinātu atazanavīru, kas nav ieteicamajā atazanavīra terapijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ritonavīra izņemšana no shēmas ir ar stingriem nosacījumiem medicīniski pamatota (skatīt 4.4. apakšpunktu), īpaša uzmanība jāpievērš atazanavīra mijiedarbībai, kas var atšķirties, ja netiek lietots ritonavīrs (skatīt informāciju zemāk 2. tabulā).

**2. tabula: Atazanavīra un citu medikamentu mijiedarbība**

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<b>ANTI-HCV LĪDZEKĻI</b>		
<b>Grazoprevīrs 200 mg vienreiz dienā</b> (atazanavīrs 300 mg/ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavīrs C <sub>max</sub> ↑12% (↓1% ↑24%) Atazanavīrs C <sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)  Grazoprevīrs AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevīrs C <sub>max</sub> : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevīrs C <sub>min</sub> : ↑1064% (↑696% ↑1602%)  Lietojot vienlaikus ar atazanavīru/ritonavīru, grazoprevīra koncentrācija ievērojami palielinājās.	Atazanavīra lietošana vienlaicīgi ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta, ņemot vērā ievērojamo grazoprevīra koncentrācijas plazmā palielināšanos un ar to saistīto iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<b>Elbasvīrs 50 mg vienreiz dienā</b> (atazanavīrs 300 mg / ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavīrs C <sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavīrs C <sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)  Elbasvīrs AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvīra C <sub>max</sub> : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvīrs C <sub>min</sub> : ↑545% (↑451% ↑654%)  Lietojot vienlaikus ar atazanavīru/ritonavīru, elbasvīra koncentrācija palielinājās.	
<b>Sofosbuvīrs 400 mg / velpatasvīrs 100 mg</b>	Sofosbuvīra AUC: ↑40% (↑25% ↑57%)	Ir sagaidāms, ka atazanavīra vienlaicīga lietošana ar

<p><b>/voksilaprevīrs 100 mg reizes deva*</b> (atazanavīrs 300 mg / ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)</p>	<p>Sofosbuvīrs C<sub>max</sub> ↑29% (↓9% ↑52%) Velpatasvīra AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvīrs C<sub>max</sub>: ↑29% (↑7% ↑56%) Voksilaprevīrs AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voksilaprevīrs C<sub>max</sub>: ↑342% (↑265% ↑435%) *Nekonstatē farmakokinētiko mijiedarbību 70-143% robežās. Ietekme uz atazanavīra un ritonavīra iedarbību nav pētīta. Sagaidāms: ↔ Atazanavīrs ↔ Ritonavīrs Atazanavīra/ritonavīra un sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra mijiedarbības mehānisms ir OATP1B, Pgp, un CYP3A inhibīcija</p>	<p>voksilaprevīru saturošām zālēm paaugstinās voksilaprevīra koncentrāciju. Atazanavīra vienlaikus lietošana ar voksilaprevīru saturošu terapiju nav ieteicama.</p>
<p><b>Glekaprevīrs 300 mg / pibrentasvīrs 120 mg reizi dienā</b> (atazanavīrs 300 mg / ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā*)</p>	<p>Glekaprevīra AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glekaprevīrs C<sub>max</sub>: ↑306% (↑215% ↑423%) Glekaprevīrs C<sub>min</sub>: ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentasvīra AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvīrs C<sub>max</sub>: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvīrs C<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%) * Ziņots par atazanavīra un ritonavīra ietekmi uz glekaprevīra un pibrentasvīra pirmo devu.</p>	<p>Atazanavīra lietošana vienlaicīgi ar glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju ir kontrindicēta, ņemot vērā iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu, kas saistīts ar glekaprevīra un pibrentasvīra koncentrācijas plazmā nozīmīgu palielināšanos (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>
<p><b>PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI</b></p>		
<p><i>Proteāzes inhibitori:</i> Kombinācija atazanavīrs ar ritonavīru un citiem proteāzes inhibitoriem nav pētīta, bet sagaidāms, ka iedarbība ar citiem proteāzes inhibitoriem paaugstināsies. Tāpēc šāda kombinācija nav ieteicama.</p>		
<p><b>Ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā</b> (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā)  Pētījumi veikti ar HIV inficētiem pacientiem.</p>	<p>Atazanavīrs AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavīrs C<sub>max</sub>: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavīrs C<sub>min</sub>: ↑713% (↑359% ↑1339%)*  * Kombinētā analīzē atazanavīru 300 mg un ritonavīru 100 mg (n=33) salīdzināja ar atazanavīru 400 mg bez ritonavīra (n=28). Atazanavīra un ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija.</p>	<p>Ritonavīru 100 mg vienreiz dienā lieto atazanavīra farmakokinētikas pastiprināšanai.</p>
<p><b>Indinavīrs</b></p>	<p>Indinavīra terapija ir arī saistīta ar netiešā (nekonjugētā) bilirubīna paaugstināšanos sakarā ar UGT inhibīciju.</p>	<p>Atazanavīra un indinavīra kombinēta terapija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>
<p><i>Nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i></p>		
<p><b>Lamivudīns 150 mg divreiz dienā + zidovudīns 300 mg vienreiz dienā</b> (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)</p>	<p>Būtisku ietekmi uz lamivudīna un zidovudīna koncentrāciju nenovēroja.</p>	<p>Pamatojoties uz šiem datiem un to, ka ritonavīrs nevarētu nozīmīgi ietekmēt NRTI, nav gaidāms, ka atazanavīra lietošana kopā ar minētiem preparātiem</p>

		varētu nozīmīgi mainīt iedarbību ar vienlaikus lietotām zālēm.
<b>Abakavīrs</b>	Nav gaidāms, ka abakavīra un atazanavīra vienlaicīga lietošana varētu nozīmīgi mainīt abakavīra iedarbību.	
<b>Didanozīns (buferētās tabletes) 200 mg/stavudīns 40 mg, abas vienas reizes devas</b> (atazanavīrs 400 mg vienas reizes deva)	Atazanavīrs, vienlaicīgi ar ddI+d4T (tukšā dūšā) Atazanavīrs AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavīrs C <sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavīrs C <sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)  Atazanavīrs, ieņemot 1 h pēc ddI+d4T (tukšā dūšā) Atazanavīrs AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavīrs C <sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavīrs C <sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)  Atazanavīra koncentrācija ievērojami samazinājās, kad to lietoja kopā ar didanozīnu (buferētās tabletes) un stavudīnu. Mijiedarbības mehānisma pamatā ir samazināta atazanavīra šķīdība ar paaugstinātu pH, kas saistīta ar skābi neitralizējošas vielas klātbūtni didanozīna buferētās tabletēs. Būtisku ietekmi uz didanozīna un stavudīna koncentrāciju nenovēroja.	Didanozīnu jāieņem tukšā dūšā 2 stundas pēc atazanavīra lietošanas ar uzturu. Nav gaidāms, ka stavudīna un atazanavīra vienlaicīga lietošana varētu nozīmīgi mainīt stavudīna iedarbību.
<b>Didanozīns (zarnās šķīstošās kapsulas) 400 mg reizes deva</b> (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Didanozīns (ar uzturu) Didanozīns AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanozīns C <sub>max</sub> ↓38% (↓48% ↓26%) Didanozīns C <sub>min</sub> ↑25% (↓8% ↑69%)  Būtisku ietekmi uz atazanavīra koncentrāciju nenovēroja, lietojot to ar zarnās šķīstošo didanozīnu, bet lietošana kopā ar uzturu samazināja didanozīna koncentrāciju.	
<b>Tenofovīra disoprosila fumarāts 300 mg vienreiz dienā</b> (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)  300 mg tenofovīra disoprosila fumarāts ir ekvivalents 245 mg tenofovīra disoprosila.  Pētījumi veikti ar HIV inficētiem pacientiem.	Atazanavīrs AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanavīrs C <sub>max</sub> ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanavīrs C <sub>min</sub> ↓23% (↓43% ↑2%)*  * Kombinētā vairāku klīnisko pētījumu analizē atazanavīru/ritonavīru 300/100 mg, lietojot vienlaicīgi ar tenofovīra disoprosila fumarātu 300 mg (n=39), salīdzināja ar atazanavīru/ritonavīru 300/100 mg (n=33).  Atazanavīra un ritonavīra kombinācijas ar tenofovīra disoprosila fumarātu efektivitāte pacientiem ar iepriekšēju terapiju tika parādīta pētījumā 045 un pacientiem bez iepriekšējas terapijas - pētījumā 138 (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Atazanavīra un tenofovīra disoprosila fumarāta mijiedarbības mehānisms nav zināms.	Ja vienlaicīgi lieto tenofovīra disoprosila fumarātu, ieteicams atazanavīru 300 mg lietot kopā ar 100 mg ritonavīru un 300 mg tenofovīra disoprosila fumarātu (visus vienreizējas devas veidā kopā ar ēdienu).
<b>Tenofovīra disoprosila fumarāts 300 mg vienreiz dienā</b> (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg)	Tenofovīra disoprosila fumarāts AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovīra disoprosila fumarāts C <sub>max</sub> ↑34% (↑20% ↑51%)	Pacienti rūpīgi jānovēro saistībā ar tenofovīra disoprosila fumarāta izraisītām blakusparādībām, ieskaitot nieru

vienreiz dienā) 300 mg tenofovīra disoproksila fumarāts ir ekvivalents 245 mg tenofovīra disoproksila.	Tenofovīra disoproksila fumarāts $C_{min}$ ↑29% (↑21% ↑36%)	funkcijas traucējumus.
<i>Ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
<b>Efavirens 600 mg vienreiz dienā</b> (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs (vakarā): lietojot ar uzturu Atazanavīrs AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavīrs $C_{max}$ ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavīrs $C_{min}$ ↓42% (↓51% ↓31%)*	Atazanavīra un efavirensa vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<b>Efavirens 600 mg vienreiz dienā</b> (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 200 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs (vakarā): lietojot ar uzturu Atazanavīrs AUC ↔6% (↓10% ↑26%)* */** Atazanavīrs $C_{max}$ ↔9% (↓5% ↑26%)* */** Atazanavīrs $C_{min}$ ↔12% (↓16% ↑49%)* */** * Salīdzinot ar atazanavīru 300 mg/ritonavīru 100 mg vienreiz dienā vakarā bez efavirensa. Šis atazanavīra $C_{min}$ samazinājums var negatīvi ietekmēt atazanavīra efektivitāti. Efavirensa/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 indukcija. ** balstoties uz vēsturisku salīdzinājumu.	
<b>Nevirapīns 200 mg divreiz dienā</b> (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)  Pētījums veikts ar HIV inficētiem pacientiem.	Nevirapīns AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapīns $C_{max}$ ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapīns $C_{min}$ ↑35% (↑25% ↑47%)  Atazanavīrs AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanavīrs $C_{max}$ ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanavīrs $C_{min}$ ↓59% (↓73% ↓40%)*  * Salīdzinot ar atazanavīru 300 mg/ritonavīru 100 mg bez nevirapīna. Šis atazanavīra $C_{min}$ samazinājums var negatīvi ietekmēt atazanavīra efektivitāti. Efavirensa/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 indukcija.	Atazanavīra un nevirapīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Integrāzes inhibitori</i>		
<b>Raltegravīrs 400 mg divreiz dienā</b> (atazanavīrs/ritonavīrs)	Raltegravīrs AUC ↑41% Raltegravīrs $C_{max}$ ↑24% Raltegravīrs $C_{12hr}$ ↑77%  Darbības mehānisms ir UGT1A1 inhibēšana.	Raltegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
<b>ANTIBIOTIKAS</b>		
<b>Klaritromicīns 500 mg divreiz dienā</b> (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Klaritromicīns AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromicīns $C_{max}$ ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromicīns $C_{min}$ ↑160% (↑135% ↑188%)  14-OH klaritromicīns 14-OH klaritromicīns AUC ↓70% (↓74% ↓66%)	Devas samazināšanu ieteikt nevar, tādēļ, vienlaicīgi lietojot atazanavīru un klaritromicīnu, jāievēro piesardzība.

	<p>14-OH klaritromicīns <math>C_{max}</math> ↓72% (↓76% ↓67%)  14-OH klaritromicīns <math>C_{min}</math> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavīrs AUC ↑28% (↑16% ↑43%)  Atazanavīrs <math>C_{max}</math> ↔6% (↓7% ↑20%)  Atazanavīrs <math>C_{min}</math> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Klaritromicīna devas samazināšana var izraisīt subterapeitisku 14-OH klaritromicīna koncentrāciju.  Klaritromicīna/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 indukcija.</p>	
<b>PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI</b>		
<b>Ketokonazols 200 mg vienreiz dienā</b> (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Būtisku ietekmi uz atazanavīra koncentrāciju nenovēroja.	Ketokonazolu un itraconazolu, vienlaicīgi ar atazanavīru/ritonavīru, jālieto piesardzīgi, lielas ketokonazola un itraconazola devas (>200 mg/dienā) nav ieteicamas.
<b>Itraconazols</b>	Itraconazols, līdzīgi kā ketokonazols, ir spēcīgs inhibitors un CYP3A4 pamats.	
	Balstoties uz datiem, kas iegūti no citiem stiprinātiem PI un ketokonazola, kur ketokonazola AUC palielinājās 3 reizes, gaidāms, ka atazanavīrs/ritonavīrs palielinās ketokonazola vai itraconazola koncentrāciju.	
<b>Vorikonazols 200 mg divreiz dienā</b> (atazanavīrs 300 mg/ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)  Personām ar vismaz vienu funkcionējošu CYP2C19 alēli.	<p>Vorikonazola AUC ↓33% (↓42% ↓22%)  Vorikonazola <math>C_{max}</math> ↓10% (↓22% ↓4%)  Vorikonazola <math>C_{min}</math> ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavīra AUC ↓12% (↓18% ↓5%)  Atazanavīra <math>C_{max}</math> ↓13% (↓20% ↓4%)  Atazanavīra <math>C_{min}</math> ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonavīra AUC ↓12% (↓17% ↓7%)  Ritonavīra <math>C_{max}</math> ↓9% (↓17% ↔0%)  Ritonavīra <math>C_{min}</math> ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Vairumam pacientu ar vismaz vienu funkcionējošu CYP2C19 alēli ir paredzama vorikonazola un atazanavīra iedarbības intensitātes samazināšanās.</p>	<p>Vorikonazola un atazanavīra ar ritonavīru vienlaicīga lietošana nav ieteicama, ja vien vorikonazola lietošanu neattaisno pacienta ieguvumu/risku novērtējums (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p> <p>Kad nepieciešama ārstēšana ar vorikonazolu, vēlams noteikt pacienta CYP2C19 genotipu, ja iespējams.</p> <p>Tādēļ gadījumos, kad nav iespējams izvairīties no kombinētas lietošanas, atkarībā no CYP2C19 statusa jāievēro šādi ieteikumi:</p> <p>- pacientiem ar vismaz vienu funkcionējošu CYP2C19 alēli ieteicama rūpīga klīniskā kontrole attiecībā uz vorikonazola un atazanavīra efektivitātes samazināšanos (jākontrolē attiecīgi klīniskās pazīmes un viroloģiskā atbildreakcija);</p> <p>- pacientiem bez funkcionējošas</p>
<b>Vorikonazols 50 mg divreiz dienā</b> (atazanavīrs 300 mg/ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)  Personām, kam nav funkcionējošas CYP2C19 alēles.	<p>Vorikonazola AUC ↑561% (↑451% ↑699%)  Vorikonazola <math>C_{max}</math> ↑438% (↑355% ↑539%)  Vorikonazola <math>C_{min}</math> ↑765% (↑571% ↑1020%)</p>	

	<p>Atazanavīra AUC ↓20% (↓35% ↓3%)  Atazanavīra C<sub>max</sub> ↓19% (↓34% ↔0,2%)  Atazanavīra C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonavīra AUC ↓11% (↓20% ↓1%)  Ritonavīra C<sub>max</sub> ↓11% (↓24% ↑4%)  Ritonavīra C<sub>min</sub> ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Nelielam skaitam pacientu bez funkcionējošas CYP2C19 alēles ir paredzams, ka ievērojami palielināsies vorikonazola iedarbības intensitāte.</p>	<p>CYP2C19 alēles ieteicama rūpīga klīniska un laboratoriska kontrole attiecībā uz vorikonazola izraisītām nevēlamām blakusparādībām.</p> <p>Ja nav iespējams noteikt genotipu, nepieciešama pilnvērtīga drošuma un efektivitātes uzraudzība.</p>
<p><b>Flukonazols 200 mg vienreiz dienā</b>  (atazanavīrs 300 mg un ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)</p>	<p>Lietojot atazanavīru/ritonavīru vienlaicīgi ar flukonazolu, atazanavīra un flukonazola koncentrācija būtiski neizmainījās.</p>	<p>Flukonazolam un atazanavīram nav nepieciešama devas piemērošana.</p>
<p><b>LĪDZEKĻI PRET TUBERKULOZES MIKROBAKTĒRIJĀM</b></p>		
<p><b>Rifabutinā 150 mg divreiz nedēļā</b>  (atazanavīrs 300 mg un ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)</p>	<p>Rifabutinā AUC ↑48% (↑19% ↑84%) **  Rifabutinā C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) **  Rifabutinā C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutinā AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) **  25-O-dezacetil-rifabutinā C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) **  25-O-dezacetil-rifabutinā C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Salīdzinot ar rifabutīnu 150 mg vienreiz dienā. Kopējais rifabutīna un 25-O-dezacetil-rifabutīna AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Iepriekšējos pētījumos rifabutīns neizmainīja atazanavīra farmakokinētiku.</p>	<p>Lietojot vienlaicīgi ar atazanavīru, ieteicamā rifabutīna deva ir 150 mg 3 reizes nedēļā noteiktās dienās (piemēram, pirmdien-trešdien-piektdien). Jānodrošina pastiprināta ar rifabutīnu saistīto blakusparādību, ieskaitot neitropēniju un uveītu, novēršana, jo paredzams ekspozīcijas pret rifabutīnu pieaugums. Pacientiem, kuri nepanes 150 mg devu 3 reizes nedēļā, ieteicams rifabutīna devu samazināt līdz 150 mg divas reizes nedēļā noteiktās dienās. Jāatceras, ka 150 mg deva divreiz nedēļā var nesniegt optimālo ekspozīciju pret rifabutīnu, tādējādi var būt rifampicīna rezistences risks un neveiksmīga terapija. Nav nepieciešama atazanavīra devas pielāgošana.</p>
<p><b>Rifampicīns</b></p>	<p>Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 induktors un ierosina atazanavīra AUC samazināšanos par 72%, kas var izsaukt viroloģiskus defektus un rezistences attīstību. Mēģinot pārvarēt samazināto ekspozīciju, palielinot atazanavīru vai citu ritonavīru saturošo proteāžu inhibitoru devas, ļoti bieži novēro aknu reakcijas.</p>	<p>Rifampicīna un atazanavīra kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>
<p><b>ANTIPSIHOTISKIE LĪDZEKĻI</b></p>		
<p><b>Kvetiapīns</b></p>	<p>Tā kā atazanavīrs inhibē CYP3A4, ir paredzams, ka palielināsies kvetiapīna koncentrācija.</p>	<p>Kvetiapīna vienlaicīga lietošana ar atazanavīru ir kontrindicēta, jo atazanavīrs var pastiprināt ar kvetiapīnu saistīto toksicitāti. Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā var izraisīt komu (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>
<p><b>Lurazidons</b></p>	<p>Atazanavīra CYP3A4 inhibīcijas dēļ var paaugstināt lurazidona koncentrāciju plazmā.</p>	<p>Lurazidona vienlaicīga lietošana ar atazanavīru ir kontrindicēta, jo tas var pastiprināt ar lurazidonu</p>

		saistīto toksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<b>SKĀBI SAMAZINOŠIE LĪDZEKĻI</b>		
<i>H<sub>2</sub>-receptoru antagonisti</i>		
<b>Bez tenofovīra</b>		
HIV inficētiem pacientiem, lietojot atazanavīra/ ritonavīra ieteicamo devu 300/100 mg vienreiz dienā		<b>Pacientiem, kuri nelieto tenofovīru</b> , ja atazanavīrs 300 mg ar ritonavīru 100 mg jālieto kopā ar H <sub>2</sub> -receptoru antagonistu, nevajadzētu pārsniegt devu, kas ekvivalenta famotidīna 20 mg divreiz dienā. Ja nepieciešama lielāka H <sub>2</sub> -receptoru antagonista deva (piem., famotidīns 40 mg divreiz dienā vai tā ekvivalents), jāapsver iespēja palielināt atazanavīra/ritonavīra devu no 300/100 mg uz 400/100 mg.
<b>Famotidīns 20 mg divreiz dienā</b>	Atazanavīrs AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavīra C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavīrs C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Famotidīns 40 mg divreiz dienā</b>	Atazanavīrs AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavīra C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavīrs C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	
Veseliem brīvprātīgajiem, lietojot atazanavīra/ritonavīra devu 400/100 mg vienreiz dienā		
<b>Famotidīns 40 mg divreiz dienā</b>	Atazanavīrs AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavīrs C <sub>max</sub> ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavīrs C <sub>min</sub> ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>Ar tenofovīra disoproksila fumarātu 300 mg vienreiz dienā (kas ekvivalents 245 mg tenofovīra disoproksila)</b>		
HIV inficētiem pacientiem, lietojot atazanavīra/ ritonavīra ieteicamo devu 300/100 mg vienreiz dienā		<b>Pacientiem, kuri lieto tenofovīra disoproksilu</b> , ja atazanavīru/ritonavīru lieto vienlaicīgi ar tenofovīra disoproksila fumarātu un H <sub>2</sub> -receptoru antagonistu, ieteicams palielināt atazanavīra devu uz 400 mg, lietojot kopā ar 100 mg ritonavīra. Nedrīkst pārsniegt devu, kas atbilst 40 mg famotidīna divreiz dienā.
<b>Famotidīns 20 mg divreiz dienā</b>	Atazanavīrs AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavīrs C <sub>max</sub> ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavīrs C <sub>min</sub> ↓19% (↓37% ↑5%)*	
<b>Famotidīns 40 mg divreiz dienā</b>	Atazanavīrs AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavīrs C <sub>max</sub> ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavīrs C <sub>min</sub> ↓25% (↓47% ↑7%)*	
HIV inficētiem pacientiem, lietojot atazanavīra/ritonavīra palielinātu devu 400/100 mg vienreiz dienā.		
<b>Famotidīns 20 mg divreiz dienā</b>	Atazanavīrs AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavīrs C <sub>max</sub> ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavīrs C <sub>min</sub> ↑24% (↑10% ↑39%)*	
<b>Famotidīns 40 mg divreiz dienā</b>	Atazanavīrs AUC ↔ 2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavīrs C <sub>max</sub> ↔ 5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavīrs C <sub>min</sub> ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	

	<p>* Salīdzinot ar atazanavīru 300 mg vienreiz dienā, ritonavīru 100 mg vienreiz dienā un tenofovīra disoproksila fumarātu 300 mg, kurus lieto vienā devā kopā ar ēdienu. Salīdzinot ar atazanavīra 300 mg un ritonavīra 100 mg <i>bez tenofovīra disoproksila</i>, atazanavīra koncentrācija varētu būt samazinājusies par 20%.</p> <p>Mijiedarbības mehānisms ir atazanavīra šķīdības samazināšanās, jo kuņģa pH līmenis H<sub>2</sub>-blokatoru ietekmē palielinās.</p>	
<i>Protonu sūkņa inhibitori</i>		
<p><b>Omeprazols 40 mg vienreiz dienā</b> (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)</p>	<p>Atazanavīrs (no rīta): 2 h pēc omeprazola Atazanavīrs AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavīra C<sub>max</sub> ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavīrs C<sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	Atazanavīra vienlaicīga lietošana ar protonu sūkņa inhibitoriem un ritonavīru nav ieteicama. Ja no kombinācijas izvairīties nevar, tad klīniskie rādītāji rūpīgi jāuzrauga, palielinot atazanavīra devu līdz 400 mg un ritonavīra līdz 100 mg, protonu sūkņa inhibitoru devas nedrīkst pārsniegt devas, salīdzināmas ar omeprazola 20 mg devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<p><b>Omeprazols 20 mg vienreiz dienā</b> (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)</p>	<p>Atazanavīrs (no rīta): 1 h pēc omeprazola Atazanavīrs AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavīrs C<sub>max</sub> ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavīrs C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓12%)*</p> <p>* Salīdzinot ar atazanavīru 300 mg vienreiz dienā un ritonavīru 100 mg vienreiz dienā. AUC, C<sub>max</sub> un C<sub>min</sub> samazināšanās nemazinājās, kad paaugstināto atazanavīra un ritonavīra devu (400/100 mg vienreiz dienā) 12 stundas lietoja bez omeprazola. Lai gan tas nav pētīts, līdzīgu ietekmi var radīt citi protonu sūkņa inhibitori. Šī samazinātā atazanavīra ekspozīcija var negatīvi ietekmēt atazanavīra iedarbību. Mijiedarbības mehānisms ir atazanavīra šķīdības samazināšanās, jo kuņģa pH līmenis protonu sūkņa inhibitoru ietekmē palielinās.</p>	
<i>Antacīdi</i>		
<p><b>Antacīdi un bufera šķīdumu saturošas zāles</b></p>	Atazanavīra koncentrācija plazmā var būt pazemināta sakarā ar kuņģa pH paaugstināšanos, ja antacīdus, tostarp bufera šķīdumu saturošas zāles, lieto kopā ar atazanavīru.	Atazanavīrs jāiedzer 2 stundas pirms vai 1 stundu pēc bufera šķīdumu saturošām zālēm.
<b>ALFA 1-ADRENORECEPTORU ANTAGONISTI</b>		
<p><b>Alfuzosīns</b></p>	Iespējama alfuzosīna koncentrācijas paaugstināšanās, kā rezultātā var rasties hipotensija. Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Alfuzosīna un atazanavīra vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
<i>Tiešas iedarbības perorālie antikoagulanti (TOAK)</i>		
<p><b>Apiksabāns</b> <b>Rivaroksabāns</b></p>	Iespējama apiksabāna un rivaroksabāna koncentrācijas paaugstināšanās, kā rezultātā var	Apiksabāna vai rivaroksabāna un atazanavīra ar ritonavīru vienlaicīga lietošana nav

	<p>palielināties asiņošanas risks. Mijiedarbības mehānisms ir atazanavīra/ritonavīra CYP3A4 ≠ un P-gp inhibēšana.</p> <p>Ritonavīrs ir spēcīgs CYP3A4 un P-gp inhibitors.</p> <p>Atazanavīrs ir CYP3A4 inhibitors. Atazanavīra iespējamā P-gp inhibīcija nav zināma, un to nevar izslēgt.</p>	ieteicama.
<b>Dabigatrāns</b>	<p>Iespējama dabigatrāna koncentrācijas paaugstināšanās, kā rezultātā var palielināties asiņošanas risks. Mijiedarbības mehānisms ir P-gp inhibēšana.</p> <p>Ritonavīrs ir spēcīgs P-gp inhibitors.</p> <p>Atazanavīra iespējamā P-gp inhibēšana nav zināma, un to nevar izslēgt.</p>	Dabigatrāna un atazanavīrs ar ritonavīru vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
<b>Edoksabāns</b>	<p>Iespējama edoksabāna koncentrācijas paaugstināšanās, kā rezultātā var palielināties asiņošanas risks. Atazanavīra/ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir P-gp inhibēšana.</p> <p>Ritonavīrs ir spēcīgs P-gp inhibitors.</p> <p>Atazanavīra iespējamā P-gp inhibēšana nav zināma, un to nevar izslēgt.</p>	<p>Jāievēro piesardzība, lietojot edoksabānu kopā ar atazanavīru.</p> <p>Norādījumus par edoksabāna devām, lietojot vienlaikus ar P-gp inhibitoriem, lūdzu, skatīt zāļu apraksta 4.2. un 4.5. apakšpunktā.</p>
<i>K vitamīna antagonisti</i>		
<b>Varfarīns</b>	Vienlaikus lietošana ar atazanavīru var palielināt vai samazināt varfarīna koncentrāciju.	Atazanavīra terapijas laikā ieteicams rūpīgi monitorēt Starptautisko standartizēto koeficientu (INR), sevišķi, terapiju uzsākot.
<b>PRETEPILEPSIJAS LĪDZEKĻI</b>		
<b>Karbamazepīns</b>	Atazanavīra CYP3A4 inhibīcijas dēļ var paaugstināt karbamazepīna koncentrāciju plazmā. Karbamazepīna inducējošās iedarbības dēļ nevar izslēgt atazanavīra iedarbības intensitātes samazināšanās iespējamību.	Karbamazepīna un atazanavīra kombinācija jālieto piesardzīgi. Ja nepieciešams, jākontrolē karbamazepīna koncentrācija serumā un atbilstoši jāpielāgo deva. Rūpīgi jākontrolē pacienta viroloģiskā atbildreakcija.
<b>Fenitoīns, fenobarbitāls</b>	Ritonavīrs CYP2C9 un CYP2C19 indukcijas dēļ plazmā var pazemināt fenitoīna un/vai karbamazepīna koncentrāciju. Fenitoīna/fenobarbitāla inducējošās iedarbības dēļ nevar izslēgt atazanavīra iedarbības intensitātes samazināšanās iespējamību.	Fenobarbitāla vai fenitoīna un atazanavīra/ritonavīra kombinācija jālieto piesardzīgi. Kad atazanavīrs/ritonavīrs tiek lietots vienlaikus ar fenitoīnu un fenobarbitālu, var būt jāpielāgo fenitoīna vai fenobarbitāla deva. Rūpīgi jākontrolē pacienta viroloģiskā atbildreakcija.
<b>Lamotrigīns</b>	Lamotrigīna lietošana vienlaikus ar atazanavīru/ritonavīru UGT1A4 indukcijas dēļ var pazemināt lamotrigīna koncentrāciju plazmā.	Lamotrigīna un atazanavīra/ritonavīra kombinācija jālieto piesardzīgi. Ja nepieciešams, jākontrolē lamotrigīna koncentrācija un

		atbilstoši jāpielāgo deva.
<b>PRETVĒŽA LĪDZEKĻI UN IMŪNSUPRESANTI</b>		
<i>Pretvēža līdzekļi</i>		
<b>Irinotekāns</b>	Atazanavīrs inhibē UGT un var ietekmēt irinotekāna metabolismu, paaugstinot tā toksiskumu.	Vienlaicīgi lietojot atazanavīru un irinotekānu, pacienti rūpīgi jāuzrauga ar irinotekāna lietošanu saistīto blakusparādību dēļ.
<i>Imūnsupresanti</i>		
<b>Ciklosporīns Takrolīms Sirolīms</b>	Ja šos imūnsupresantus lieto vienlaicīgi ar atazanavīru, to koncentrācija var paaugstināties CYP3A4 inhibēšanas dēļ.	Šo zāļu koncentrācijas pārbaudes jāveic biežāk, kamēr līmenis plazmā stabilizējas.
<b>KARDIOVASKULĀRIE LĪDZEKĻI</b>		
<i>Antiāritmiskie līdzekļi</i>		
<b>Amiodarons, sistēmiski lietots lidokaīns, hinidīns</b>	Šo antiāritmisko līdzekļu koncentrācija var būt paaugstināta, ja tos kombinē ar atazanavīru. Amiodarona un sistēmiski lietota lidokaīna/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A inhibēšana. Hinidīnam ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs un tas ir kontrindicēts, jo, lietojot ar atazanavīru, tas spēcīgi inhibē CYP3A.	Jāievēro piesardzība un, ja iespējams, ieteicams kontrolēt to koncentrāciju. Lietošana vienlaikus ar hinidīnu kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Kalcija kanālu blokatori</i>		
<b>Bepridils</b>	Atazanavīru nedrīkst kombinēt ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un kuriem ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs.	Bepridila lietošana vienlaicīgi ar atazanavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<b>Diltiazems 180 mg vienreiz dienā</b> (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Diltiazems AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazems C <sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazems C <sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)  Dezacetil-diltiazems AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Dezacetil-diltiazems C <sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%) Dezacetil-diltiazems C <sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)  Būtisku ietekmi uz atazanavīra koncentrāciju nenovēroja. Novēroja maksimālā PR intervāla palielināšanos, salīdzinot ar atazanavīru vienu pašu. Nav pētīta diltiazema kombinēta lietošana ar atazanavīru un ritonavīru. Diltiazema/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Diltiazema sākotnējo devu ieteicams samazināt par 50%, ja nepieciešams, vēlāk titrējot un veicot EKG monitorēšanu.
<b>Verapamils</b>	Verapamila koncentrācija serumā var paaugstināties, lietojot to kombinācijā ar atazanavīru, jo tiek inhibēts CYP3A4.	Lietojo ar verapamilu vienlaicīgi ar atazanavīru, jāievēro piesardzība.
<b>KORTIKOSTEROĪDI</b>		
<b>Flutikazona propionāts 50 µg intranazāli 4 reizes dienā 7 dienas</b> (ritonavīra 100 mg kapsulas divreiz dienā)	Flutikazona propionāta līmenis plazmā nozīmīgi palielinājās, bet endogēnā kortizola līmenis pazeminājās apmēram par 86% (90% ticamības intervāls 82-89%). Lielāku ietekmi var sagaidīt pēc flutikazona propionātu inhalēšanas. Ziņots par sistēmiskiem	Vienlaicīgi lietot atazanavīru/ritonavīru un šos glikokortikoidus nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad potenciālā terapeitiskā lietderība pārsniedz kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības iespējamo risku

	<p>kortikosteroīdu efektiem, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu pacientiem, kas vienlaicīgi lietoja ritonavīru un inhalējamu vai intranazālu flutikazona propionāta zāļu formu. To var novērot arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A, piemēram, budezonīdu. Flutikazona lielas sistēmiskas iedarbības efekts uz ritonavīra koncentrāciju plazmā pagaidām nav zināms. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.</p>	<p>(skatīt 4.4. apakšpunktu). Jādomā par glikokortikoīda devas mazināšanu un jāvēro, vai neparādās lokāli vai sistēmiski efekti, vai jāpāriet uz glikokortikoīdu, kurš nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazons). Bez tam, atceļot glikokortikoīdus, devas samazināšanu būtu jāveic pakāpeniski ilgākā periodā.</p>
<b>EREKTĪLĀ DISFUNKCIJA</b>		
<i>PDE5 inhibitori</i>		
<p><b>Sildenafilis, tadalafilis, vardenafils</b></p>	<p>Sildenafilīlu, tadalafilīlu, vardenafīlu metabolizē CYP3A4. Lietošana vienlaikus ar atazanavīru var radīt PDE5 inhibitoru koncentrācijas paaugstināšanos un ar PDE5 saistīto blakusparādību, tostarp hipotensijas, redzes pārmaiņu un priapisma pastiprināšanos. Šīs mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.</p>	<p>Pacientus vajag brīdināt par šīm iespējamām blakusparādībām, ja PDE5 inhibitorus lieto vienlaicīgi ar atazanavīru erektilās disfunkcijas ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vairāk informācijas par atazanavīra lietošanu kombinācijā ar sildenafilīlu skatīt tabulas turpinājumā PLAUŠU ARTERIĀLĀ HIPERTENSIJA.</p>
<b>AUGU VALSTS PRODUKTI</b>		
<p><b>Asinszāles preparāti (Hypericum perforatum)</b></p>	<p>Vienlaicīgi lietojot atazanavīru un asinszāles preparātus, sagaidāma atazanavīra koncentrācijas nozīmīga samazināšanās plazmā. Šis efekts varbūt saistīts ar CYP3A4 indukciju. Ir risks, ka var zūst terapeitiskā iedarbība un attīstīties rezistence (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>	<p>Atazanavīru nedrīkst lietot kombinācijā ar asinszāles preparātiem.</p>
<b>HORMONĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI</b>		
<p><b>Etinilestradiols 25 µg + norgestimāts</b> (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)</p>	<p>Etinilestradiols AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinilestradiols C<sub>max</sub> ↓16% (↓26% ↓5%) Etinilestradiols C<sub>min</sub> ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimāts AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimāts C<sub>max</sub> ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimāts C<sub>min</sub> ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Lietojo tikai atazanavīru, etinilestradiola koncentrācija palielinājās UGT un CYP3A4 inhibēšanas dēļ, bet, lietojot atazanavīru/ritonavīru kombinācijā, etinilestradiola līmenis pazeminājās. ritonavīra inducējošās iedarbības rezultātā.</p> <p>Progestīna iedarbības palielināšanās var izraisīt saistītas blakusparādības</p>	<p>Ja perorālais kontraceptīvais līdzeklis ir nozīmēts ar atazanavīru/ritonavīru, ieteicams lietot tādu perorālo kontraceptīvo līdzekli, kurš satur vismaz 30 µg etinilestradiola, un pacientei jāatgādina precīzi ievērot šo kontraceptīvo līdzekļa lietošanas režīmu. Atazanavīra/ritonavīra kombinēta lietošana ar citiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem vai progestogēnu saturošiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, izņemot norgestimātu, nav pētīta, tādēļ no tās jāizvairās. Ieteicama alternatīva droša kontracepcijas metode.</p>

	(piem., insulīna rezistence, dislipidēmija, acne un pūtītes), tādējādi, iespējams, ietekmējot līdzestību	
<b>Etinilestradiols 35 µg + noretindrons</b> (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	<p>Etinilestradiols AUC ↑48% (↑31% ↑68%)  Etinilestradiols C<sub>max</sub> ↑15% (↓1% ↑32%)  Etinilestradiols C<sub>min</sub> ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindrons AUC ↑110% (↑68% ↑162%)  Noretindrons C<sub>max</sub> ↑67% (↑42% ↑196%)  Noretindrons C<sub>min</sub> ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Progestīna iedarbības palielināšanās var izraisīt saistītas blakusparādības (piem., insulīna rezistence, dislipidēmija, acne un pūtītes), tādējādi, iespējams, ietekmējot līdzestību</p>	
<b>LIPĪDU LĪMENI MODIFICĒJOŠI MEDIKAMENTI</b>		
<i>HMG-CoA reduktāzes inhibitori</i>		
<b>Simvastatīns</b> <b>Lovastatīns</b>	Simvastatīna un lovastatīna metabolisms ir ļoti atkarīgs no CYP3A4 un vienlaikus lietošana ar atazanavīru var paaugstināt to koncentrāciju.	Simvastatīna vai lovastatīna un atazanavīra vienlaicīga lietošana sakarā ar paaugstinātu miopātijas rašanās risku, ieskaitot rabdomiolīzi, ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<b>Atorvastatīns</b>	Miopātijas risku, ieskaitot rabdomiolīzi, var paaugstināt arī atorvastatīns, ko arī metabolizē CYP3A4.	Atorvastatīna un atazanavīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja atorvastatīna lietošanu uzskata par absolūti nepieciešamu, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva un rūpīgi jākontrolē drošums (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Citi lipīdu līmeni modificējoši medikamenti</i>		
<b>Lomitapīds</b>	Lomitapīda metabolisms ir ļoti atkarīgs no CYP3A4 un vienlaicīga atazanavīra/ritonavīra lietošana var paaugstināt tā koncentrāciju.	Lomitapīda un atazanavīrs ar ritonavīru vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta sakarā ar iespējamu transamināžu līmeņa ievērojamas paaugstināšanās un hepatotoksicitātes risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<b>Pravastatīns</b> <b>Fluvastatīns</b>	Lai gan pētījumi nav veikti, gadījumā, ja pravastatīnu vai fluvastatīnu lieto vienlaikus ar proteāzes inhibitoriem, var pastiprināties pravastatīna vai fluvastatīna iedarbība. Pravastatīnu nemetabolizē CYP3A4. Fluvastatīnu daļēji metabolizē CYP2C9.	Caution should be exercised.
<b>INHALĒJAMIE BĒTA AGONISTI</b>		
<b>Salmeterols</b>	Lietošana vienlaikus ar atazanavīru var radīt salmeterola koncentrācijas paaugstināšanos un ar salmeterola lietošanu saistīto blakusparādību pastiprināšanos.	Atazanavīrs nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar salmeterolu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

	Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	
<b>OPIOĪDI</b>		
<b>Buprenorfīns, vienreiz dienā, stabila uzturošā deva</b> (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Buprenorfīns AUC ↑67% Buprenorfīns C <sub>max</sub> ↑37% Buprenorfīns C <sub>min</sub> ↑69%  Norbuprenorfīns AUC ↑105% Norbuprenorfīns C <sub>max</sub> ↑61% Norbuprenorfīns C <sub>min</sub> ↑101%  Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 un UGT1A1 inhibēšana. Atazanavīra koncentrācija (ja lieto ar ritonavīru) būtiski neizmainījās.	Vienlaicīgi lietojot ar atazanavīru kopā ar ritonavīru, klīniski jāuzrauga sedācija un kognitīvās funkcijas. Jāapsver buprenorfīna devas samazināšana.
<b>Metadons, stabila uzturošā deva</b> (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Būtisku ietekmi uz metadona koncentrāciju nenovēroja. Pamatojoties uz datiem, ka ritonavīrs mazās devās (100 mg divreiz dienā) būtiski neietekmē metadona koncentrāciju, nav sagaidāma mijiedarbība, ja metadonu lieto kopā ar atazanavīru.	Devas piemērošana nav nepieciešama, ja metadonu lieto kopā ar atazanavīru.
<b>PLAUŠU ARTERIĀLĀ HIPERTENSIJA</b>		
<i>PDE5 inhibitori</i>		
<b>Sildenafilis</b>	Lietošana vienlaikus ar atazanavīru var radīt PDE5 inhibitoru koncentrācijas paaugstināšanos un ar PDE5 inhibitoru lietošanu saistīto blakusparādību pastiprināšanos.  Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Lietojojam sildenafilu plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai, droša un efektīva tā deva kombinācijā ar atazanavīru nav noskaidrota. Sildenafilis, ja to lieto plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai, ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<b>SEDATĪVIE LĪDZEKĻI</b>		
<i>Benzodiazepīni</i>		
<b>Midazolāms</b> <b>Triazolāms</b>	Midazolāms un triazolāms tiek metabolizēti caur CYP3A4. Vienlaicīga lietošana ar atazanavīru var izraisīt šo benzodiazepīnu ievērojamu koncentrācijas paaugstināšanos. Nav veikti pētījumi par atazanavīru un benzodiazepīnu mijiedarbību. Dati, kas iegūti pētījumos ar citiem CYP3A4 inhibitoriem, liecina, ka, lietojot midazolāmu perorāli, šī koncentrācijas paaugstināšanās ir sagaidāma daudz izteiktāk. Dati par vienlaicīgu midazolāma un citu proteāžu inhibitoru lietošanu liecina par iespējamu plazmas midazolāma koncentrācijas 3-4 kārtīgu paaugstināšanos.	Atazanavīra vienlaicīga lietošana ar triazolāmu vai midazolāmu perorāli ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), savukārt lietojot vienlaicīgi ar midazolāmu parenterāli, jāievēro piesardzība. Ja atazanavīrs tiek lietots vienlaicīgi ar midazolāmu parenterāli, tas jāveic intensīvās terapijas blokā vai līdzīgā vietā, kur var nodrošināt rūpīgu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisku palīdzību elpošanas nomākuma un/ vai pagarināta sedācijas ilguma gadījumā. Jāapsver midazolāma devas korekcija, jo sevišķi, ja ir nozīmēta vairāk nekā viena midazolāma deva.

*Ritonavīra izņemšana no ieteicamās atazanavīra pastiprinātās shēmas (skatīt 4.4. apakšpunktu).*

Tie paši ieteikumi par zāļu mijiedarbību tiek piemēroti, izņemot to, ka:

- nav ieteicama vienlaikus lietošana ar tenofovīru, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, protonu sūkņa inhibitoriem un buprenorfīnu;
- nav ieteicama vienlaikus lietošana ar famotidīnu, bet, ja nepieciešams, atazanavīru bez

ritonavīra jālieto vai nu 2 stundas pēc famotidīna lietošanas vai 12 stundas pirms tam. Atsevišķa famotidīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg, un kopējā famotidīna dienas deva nedrīkst pārsniegt 40 mg;

- jāņem vērā, ka:
  - apiksabāna, dabigatrāna vai rivaroksabāna un atazanavīra bez ritonavīra vienlaicīga lietošana var ietekmēt apiksabāna, dabigatrāna vai rivaroksabāna koncentrāciju;
  - vorikonazola un atazanavīra bez ritonavīra vienlaicīga lietošana var ietekmēt atazanavīra koncentrāciju;
  - flutikonazola un atazanavīra bez ritonavīra vienlaicīga lietošana var palielināt flutikazona koncentrāciju, salīdzinot, ja flutikonazolu lieto vienu pašu;
  - ja iekšķīgi lieto kontracepcijas līdzekļus ar atazanavīru bez ritonavīra, ieteicams, ka iekšķīgi lietotie kontracepcijas līdzekļi satur ne vairāk kā 30 µg etinilestradiola;
  - nav nepieciešama lamotrigīna devas pielāgošana.

#### *Pediatriskā populācija*

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Vidējs datu daudzums grūtniecēm (aptuveni 300–1000 grūtniecību rezultāti) neliecina par atazanavīra toksicitāti un malformāciju veidošanos. Pētījumu rezultāti ar dzīvniekiem neliecina par toksisku ietekmi uz reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Atazanavīru Krka lietošanu ar ritonavīru grūtniecības laikā var apsvērt tikai tad, ja potenciālā terapeitiskā lietderība attaisno iespējamo risku.

Klīniskā pētījuma AI424-182 gaitā 41 grūtniece, daļa no kurām bija otrajā un daļa trešajā grūtniecības trimestrī, saņēma (300/100 mg vai 400/100 mg) atazanavīru/ritonavīru kombinācijā ar zidovudīnu/lamivudīnu. Sešām no 20 (30%) sievietēm, kuras saņēma 300/100 mg atazanavīra/ritonavīra, un 13 sievietēm no 21 (62%), kuras saņēma 400/100 mg atazanavīra/ritonavīra, novēroja 3. vai 4. pakāpes hiperbilirubinēmiju. Klīniskajā pētījumā AI424-182 netika novēroti laktacidozes gadījumi.

Pētījumā tika izvērtēti 40 zīdaiņi, kuri saņēma antiretrovirālu profilakses terapiju (neiekļaujot atazanavīru) un kuru HIV-1 DNS testa rezultāti dzemdību laikā un/vai pirmo 6 mēnešu laikā bija negatīvi. Trim no 20 zīdaiņiem (15%), kuri bija dzimuši sievietēm, kuras saņēma 300/100 mg atazanavīru/ritonavīru, un četriem no 20 zīdaiņiem (20%), kuri bija dzimuši sievietēm, kuras saņēma 400/100 mg atazanavīra/ritonavīra, novēroja 3.-4. pakāpes bilirubinēmiju. Patoloģiska dzelte netika novērota, un seši no 40 zīdaiņiem šajā pētījumā maksimāli 4 dienas saņēma fototerapiju. Par bilirubīna encefalopātiju jaundzimušajiem netika ziņots.

Ieteicamās devas un datus par farmakokinētiku skatīt attiecīgi 4.2. un 5.2. apakšpunktā.

Nav zināms, vai atazanavīru ar ritonavīru lietošana grūtniecības laikā var paasināt fizioloģisko hiperbilirubinēmiju un izraisīt jaundzimušo un zīdaiņu bilirubīna encefalopātiju. Pirmsdzemdību periodā jādomā par papildus novērošanu.

#### Barošana ar krūti

Ir atklāts, ka atazanavīrs izdalās mātes pienā. Ir vispārējs noteikums, ka ar HIV inficētām mātēm ieteicams nebarot bērnus ar krūti, lai pārnestu HIV bērnam.

#### Fertilitāte

Fertilitātes un agrīnas embrionālās attīstības pētījumā ar žurkām atazanavīrs izmainīja meklēšanās ciklu, neietekmējot pārošanos vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pacienti jāinformē, ka ir ziņots par reiboņiem slimniekiem, kas saņēma kompleksu terapiju, kurā

iekļauts atazanavīrs (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma datu pārskats

Atazanavīra drošums pētīts kombinētā terapijā ar citiem antiretrovīriem preparātiem kontrolētos klīniskos pētījumos ar 1 806 pacientiem, kas saņēma atazanavīru 400 mg vienreiz dienā (1 151 pacienti, vidējais ārstēšanas ilgums 52 nedēļas un maksimālais ārstēšanas ilgums 152 nedēļas) vai atazanavīru 300 mg ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā (655 pacienti, vidējais ārstēšanas ilgums 96 nedēļas un maksimālais ārstēšanas ilgums 108 nedēļas).

Blakusparādības pacientiem, kas saņēma atazanavīru 400 mg vienreiz dienā, un pacientiem, kas saņēma atazanavīru 300 mg ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, bija konsekvantas, izņemot dzelti un kopējā bilirubīna paaugstināšanos, par ko tika ziņots biežāk pēc atazanavīra un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas.

Pacientiem, kas saņēma atazanavīru 400 mg vienreiz dienā vai atazanavīru 300 mg ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, vienīgās nevēlamās dažāda smaguma blakusparādības, par kurām tika ziņots ļoti bieži un kam bija vismaz varbūtēja saistība ar atazanavīru un vienu vai vairākus NRTI saturošu terapijas režīmu, bija slikta dūša (20%), caureja (10%) un dzelte (13%). Pacientiem, kas saņēma 300 mg atazanavīra ar 100 mg ritonavīra, dzelte bija 19%. Vairumā gadījumā par dzelti bija ziņojumi dažu dienu līdz dažu mēnešu laikā kopš terapijas sākuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc reģistrācijas novērošanas laikā ziņots par hronisku nieru slimību HIV inficētiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar atazanavīru vienlaikus ar ritonavīru vai bez tā. Plašs prospektīvs novērošanas pētījums liecina par saistību starp hroniskas nieru slimības biežuma pieaugumu un atazanavīra/ritonavīra saturošas terapijas lietošanas kumulatīvo iedarbību HIV inficētiem pacientiem ar sākotnēji normālu eGFR. Šī saistība tika novērota neatkarīgi no tenofovirā disopoksila iedarbības. Visā terapijas laikā pacientiem jāveic pastāvīga nieru funkcijas kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Atazanavīra lietošanas izraisīto nevēlamo blakusparādību vērtējumu pamato klīnisko pētījumu laikā iegūtie drošuma dati un pēcreģistrācijas periodā iegūtā pieredze. Blakusparādību biežums uzskaitīts atbilstoši vispārpieņemtai vērtēšanai: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	retāk: hipersensivitāte
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	retāk: ķermeņa masas samazināšanās vai palielināšanās, anoreksija, apetītes palielināšanās
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	retāk: depresija, dezorientācija, trauksme, bezmiegs, miega traucējumi, murgaini sapņi
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	bieži: galvassāpes, retāk: perifēra neiropātija, sinkope, amnēzija, reibonis, miegainība, disgeizija
<i>Acu bojājumi:</i>	bieži: acu dzelte
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	retāk: <i>torsades de pointes</i> <sup>a</sup> ; reti: QTc intervāla pagarināšanās <sup>a</sup> , tūska, sirdsklauves
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	retāk: hipertensija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	retāk: dispnoja
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	bieži: vemšana, caureja, sāpes vēderā, slikta dūša, dispepsija; retāk: pankreatīts, gastrīts, vēdera uzpūšanās, aftozs stomatīts, flatulence, sausums mutē
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	bieži: dzelte; retāk: hepatīts, holelitiāze <sup>a</sup> , holestāze <sup>a</sup> ; reti: hepatosplenomegālija, holecistīts <sup>a</sup>

<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	bieži: izsitumi; retāk: <i>erythema multiforme</i> <sup>a,b</sup> , toksiski izsitumi uz ādas <sup>a,b</sup> , ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu sindroms, kas norit ar eozinofiliju un sistēmiskajiem simptomiem (DRESS) <sup>a,b</sup> , angioedēma <sup>a</sup> , nātrene, alopēcija, nieze; reti: Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>a,b</sup> , vezikulobullozi izsitumi, ekzēma, vazodilatācija
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	retāk: muskuļu atrofija, artralģija, mialģija; reti: miopātija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	retāk: nierakmeņi <sup>a</sup> , hematūrija, proteīnūrija, polakiūrija, intersticiāls nefrīts, hroniska nieru slimība <sup>a</sup> ; reti: sāpes nierēs
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	retāk: ginekomastija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	bieži: nogurums; retāk: sāpes krūtīs, savārgums, drudzis, astēnija; reti: gaitas traucējumi

<sup>a</sup> Šīs nevēlamās blakusparādības ir konstatētas, veicot uzraudzību pēc zāļu reģistrācijas, taču biežuma kategorija prognozēta pēc statistiskajiem aprēķiniem, pamatojoties uz tādu pacientu kopējo skaitu, kuri bijuši pakļauti atazanavīra iedarbībai nejausinātos kontrolētos un citos pieejamos klīniskajos pētījumos (n = 2321).

<sup>b</sup> Sīkākai informācijai skatīt atsevišķu blakusparādību aprakstu.

### Atsevišķu blakusparādību apraksts

HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir smags imūndeficīts, kombinēta pretretrovīrusu terapija sākumā (combination antiretroviral therapy - CART), var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Izsitumi un saistītie sindromi

Izsitumi parasti ir viegli līdz vidēji smagi makulopapulāri izsitumi uz ādas, kas rodas pirmajās 3 nedēļās pēc atazanavīra terapijas sākuma.

Saistībā ar atazanavīra lietošanu ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), erythema multiforme, toksiskiem izsitumiem uz ādas un ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu sindromu, kas norit ar eozinofiliju un sistēmiskajiem simptomiem (DRESS sindroms) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Laboratorisko testu novirzes

Visbiežākā minētā laboratoriskā novirze slimniekiem, kas saņēma atazanavīru un vienu vai vairākus NRTI terapijas, bija kopējā bilirubīna paaugstināšanās, ziņots galvenokārt par netiešo [nekonjugēto] bilirubīnu (87% 1., 2., 3. vai 4. pakāpē). 3. vai 4. pakāpē kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās tika minēta 37% (6% 4. pak.). 53% agrāk ārstētu pacientu, kuri tika ārstēti ar 300 mg atazanavīru vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, ar vidējo ārstēšanās ilgumu 95 nedēļas, bija 3.-4. pakāpē kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. 48% iepriekš neārstētu pacientu, kuri saņēma atazanavīru 300 mg vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, ar vidējo ārstēšanās ilgumu 96 nedēļas, bija 3.-4. pakāpē kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas klīniski nozīmīgas laboratoriskās novirzes (3. vai 4. pakāpe)  $\geq 2\%$  slimniekiem, kas saņēma atazanavīru un vienu vai vairākas NRTI terapijas bija: kreatīnkināzes paaugstināšanās (7%), alanīnaminotransferāzes / seruma glutamāta-piruvāta transamināzes (ALT/SGPT) paaugstināšanās

(5%), neitrofilo leukocītu samazināšanās (5%), aspartātaminotransferāzes/seruma glutamāta-oksālāta transamināzes (ASAT/SGOT) paaugstināšanās (3%), un lipāzes paaugstināšanās (3%).

Diviem procentiem no slimniekiem, kas tika ārstēti ar atazanavīru, reizē bija 3.-4. pakāpē ALAt/AsAt un 3.-4. pakāpē kopējā bilirubīna paaugstināšanās.

#### Pediātriskā populācija

Klīniskajā pētījumā AI424-020 trīs mēnešus līdz < 18 gadus veco pediātrisko pacientu, kas atazanavīru saņēma iekšķīgi lietojama pulvera vai kapsulu formā, vidējais ārstēšanas ilgums bija 115 nedēļas. Šajā pētījumā novērotās drošuma īpašības kopumā neatšķīrās no tām, kas novērotas pieaugušajiem. Ir ziņojumi gan par asimptomātisku I pakāpes (23%) un II pakāpes (1%) atrioventrikulāro blokādi pediātrijas pacientiem. Visbiežākā minētā laboratoriskā novirze pediātrijas slimniekiem, kas saņēma atazanavīru, bija kopējā bilirubīna paaugstināšanās, ( $\geq 2,6$  virs normas augšējās robežas, 3.-4. pakāpe), kuru konstatēja 45% pacientu.

Klīniskajā pētījumā AI424-397 un AI424-451 trīs mēnešus līdz < 11 gadus vecu pediātrisko pacientu vidējais ārstēšanas ilgums, lietojot atazanavīra iekšķīgi lietojamo pulveri, bija 80 nedēļas. Par nāves gadījumiem nav ziņots. Šajā pētījumā novērotās drošuma īpašības kopumā bija līdzīgas tām, kas novērotas jau notikušajos pētījumos ar pieaugušajiem un bērniem. Atazanavīra iekšķīgi lietojamo pulveri saņēmušiem pediātriskiem pacientiem visbiežāk novērotās laboratoriskās novirzes bija kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās ( $\geq 2,6$  NAR, 3.-4. pakāpes 16 % gadījumu) un amilāzes līmeņa paaugstināšanās (3.-4. pakāpes 33 % gadījumu). Minētās parādības parasti nebija saistītas ar aizkuņģa dziedzera. Šajos pētījumos biežāk ziņots par ALAT līmeņa paaugstināšanos pediātrijas pacientiem nekā pieaugušiem.

#### Citas īpašas populācijas

##### *Pacienti, kas papildus inficēti ar B un/vai C hepatīta vīrusu*

No 1151 pacientiem, kas saņēma 400 mg atazanavīra vienreiz dienā, 177 bija inficēti arī ar hronisku hepatītu B vai C, bet no 655 pacientiem, kas saņēma 300 mg atazanavīra vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, ar hronisku hepatītu B vai C bija inficēti 97 slimnieki. Papildus inficētiem bija lielāka nosliece uzrādīt sākotnēju aknu transamināžu paaugstinātu līmeni salīdzinot ar slimniekiem bez hroniska vīrusu hepatīta. Nebija atšķirību bilirubīna paaugstināšanās biežuma ziņā starp pacientiem ar vīrusu hepatītu vai bez tā. Pacientiem, kas papildus inficēti ar B un/vai C hepatīta vīrusu, ārstēšanas laikā radušās hepatīta biežuma un transamināžu paaugstināšanās atazanavīra grupā un salīdzināmā grupā bija līdzīga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, [izmantojot V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pieredze ar akūtu atazanavīra pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota. Atsevišķā deva līdz 1200 mg veselīgiem brīvprātīgajiem neizraisa nevēlamas blakusparādības. Augstas devas, kas rada lielu iedarbību ar zālēm, var izraisīt dzelti sakarā ar netiešo (nekonjugēto) hiperbilirubinēmiju (bez aknu funkciju testu pārmaiņām) vai PR intervāla pagarināšanos (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Atazanavīr Krka akūtas pārdozēšanas ārstēšanā jāiekļauj vispārēji uzturēšanas pasākumi, tostarp vitālo funkciju un elektrokardiogrammas (EKG) monitorings, un slimnieka klīniskā stāvokļa novērošana. Ja ir indikācijas, neabsorbēto atazanavīru var izvadīt no organisma ar kuņģa skalošanas palīdzību vai izraisot vemšanu. Var lietot arī aktivēto ogli, lai veicinātu neuzsūkušās zāļu vielas elimināciju. Nav specifiska antidota, ko lietot Atazanavīr Krka pārdozēšanas gadījumā. Atazanavīrs lielā mērā tiek metabolizēts aknās un stipri saistās ar proteīniem, tāpēc maz ticams, ka dialīze varētu dot nozīmīgu labumu šo zāļu eliminācijā.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, proteāzes inhibitori, ATKĶ kods J05AE08.

#### Darbības mehānisms

Atazanavīrs ir azapeptīds, HIV-1 proteāzes inhibitors (PI). Šis savienojums specifiski inhibē vīrusam specifiskā vīrusa Gag-Pol proteīnu HIV-1 inficētās šūnās, tādējādi aizkavējot nobriedušu virionu veidošanos un citu šūnu inficēšanu.

*In vitro* antivirālā aktivitāte: šūnu kultūrās atazanavīram piemīt anti-HIV-1 aktivitāte (tostarp arī pret visiem testētajiem radniecīgajiem celmiem) un anti-HIV-2 aktivitāte.

#### **Rezistence**

*Pieauguši pacienti, kas nav saņēmuši antiretrovirālu terapiju*

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kas nav saņēmuši antiretrovirālu terapiju un ārstēti ar atazanavīru bez papildu preparātiem, I50L substitūcija, dažreiz kombinācijā ar A71V pārmaiņu, ir rezistenci izraisoša substitūcija pret atazanavīru. Rezistence pret atazanavīru bija 3,5 līdz 29 reizes bez pierādījumiem par fenotipam raksturīgu krustenisku rezistenci pret citiem PI. Klīniskajos pētījumos ar antiretrovirālu terapiju nesaņēmušiem pacientiem, kas ārstēti ar atazanavīru kopā ar papildu preparātiem, I50L substitūcija neparādījās nevienam pacientam bez sākotnējām PI substitūcijām. N88S substitūciju reti novēroja pacientiem ar viroloģisku atazanavīra terapijas neveiksmi (lietojot kopā ar ritonavīru vai bez tā). Lai gan šī substitūcija, kombinācijā ar citām proteāzes substitūcijām, var veicināt pazeminātu jutīgumu pret atazanavīru, klīniskos pētījumos N88S ne vienmēr izraisīja fenotipisku rezistenci pret atazanavīru, kā arī neradīja pastāvīgu ietekmi uz klīnisko efektivitāti.

### **3. tabula. De novo substitūcijas terapiju nesaņēmušiem pacientiem pēc nesekmīgas terapijas ar atazanavīru + ritonavīru (138. pētījums, pēc 96 nedēļām)**

Biežums	de novo PI substitūcija (n=26) <sup>a</sup>
>20%	nav
10-20%	nav

<sup>a</sup> Pacientu ar genotipu pāriem, kas klasificēti kā viroloģiska neveiksme (HIV RNS  $\geq$  400 kopijas/ml), skaits.

M184I/V substitūcija pēc viroloģiskas neveiksmes radās 5/26 un 7/26 attiecīgi ar atazanavīru/ritonavīru un lopinavīru/ritonavīru ārstētiem pacientiem.

*Pieauguši pacienti, kas ir saņēmuši antiretrovirālu terapiju*

100 izolāti no pacientiem ar iepriekšēju antiretrovirālu ārstēšanu pētījumos 009, 043 un 045, kas tika novērtēti kā viroloģiska neveiksme pret terapiju, kas saturēja atazanavīru, atazanavīru + ritonavīru vai atazanavīru + sakvinavīru, tika atzīti kā rezistenti pret atazanavīru. Starp 60 izolātiem no slimniekiem, kas tika ārstēti ar atazanavīru vai atazanavīru + ritonavīru, 18 (30%) bija 150L fenotips, kāds aprakstīts iepriekšēji neārstētiem pacientiem.

### **4. tabula. De novo substitūcijas terapiju saņēmušiem pacientiem pēc nesekmīgas terapijas ar atazanavīru + ritonavīru (045. pētījums, pēc 48 nedēļām)**

Biežums	de novo PI substitūcija (n=35) <sup>a,b</sup>
>20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

<sup>a</sup> Pacientu ar genotipu pāriem, kas klasificēti kā viroloģiska neveiksme (HIV RNS  $\geq$  400 kopijas/ml), skaits.

<sup>b</sup> 10 pacientiem pirms terapijas sākuma bija fenotipam raksturīga rezistence pret atazanavīru + ritonavīru (eksperimentāli noteiktās un kontroles grupas vērtības attiecība ((fold change [FC]>5,2)). FC jutība šūnu kultūrās salīdzinājumā ar dabīgiem references paraugiem tika vērtēta ar PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, ASV)

Neviena no de novo substitūcijām (skatīt 4. tabulu) nav specifiska atazanavīram un var atspoguļot konstatētās rezistences pret atazanavīru + ritonavīru atjaunošanos 045. pētījumā iekļautai terapiju saņēmušai populācijai.

Rezistence jau iepriekšēji ar antiretrovirāliem līdzekļiem ārstētiem pacientiem notiek galvenokārt uzkrājoties spēcīgai un vājai rezistencei raksturīgām substitūcijām, kas agrāk aprakstītas citiem proteāzes inhibitoriem.

### Klīniskie rezultāti

*Pieaugušiem pacientiem, kas agrāk nav saņēmuši antiretrovirālu terapiju*

*Pētījums 138* ir starptautisks nejaušināts, atklāts, multicentru prospektīvs pētījums ar pacientiem, kas agrāk nav saņēmuši antiretrovirālu terapiju, kurā tiek salīdzināts atazanavīrs/ritonavīrs (300 mg/100 mg vienreiz dienā) ar lopinavīru/ritonavīru (400 mg/100 mg divreiz dienā), kombinējot katru ar fiksētu tenofovīra disopoksila fumarāta/emtricitabīna (300 mg/200 mg tabletes divreiz dienā) devu. Ar atazanavīru/ritonavīru ārstēto grupā konstatēja līdzīgu (ne-zemāku) pretvīrusu efektivitāti, salīdzinot ar lopinavīra/ritonavīra ārstēto grupu, vērtējot pēc pacientu attiecības, kam ir HIV RNS, kas ir sastopama < 50 kopijās/ml pētījuma 48. nedēļā (5. tabula).

Analizējot datus par 96 nedēļām, konstatēta antivirālās aktivitātes ilgstoša saglabāšanās (5. tabula).

**5. tabula. Efektivitātes rezultāti 138. pētījumā<sup>a</sup>**

	Atazanavīrs /ritonavīrs <sup>b</sup> (300 mg/100 mg vienreiz dienā) n=440		Lopinavīrs/ritonavīrs <sup>c</sup> (400 mg/100 mg divreiz dienā) n=443	
	48. nedēļa	96. nedēļa	48. nedēļa	96. nedēļa
<b>HIV RNS &lt;50 kopijas/ml, %</b>				
Visi pacienti <sup>d</sup>	78	74	76	68
Aprēķinātā atšķirība [95% TI] <sup>d</sup>	48. nedēļa: 1,7% [-3,8%, 7,1%] 96. nedēļa: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analīze pēc protokola <sup>e</sup>	86 (n=392 <sup>f</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Aprēķinātā atšķirība <sup>e</sup> [95% TI]	48. nedēļa: -3% [-7,6%, 1,5%] 96. nedēļa: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
<b>HIV RNS &lt;50 kopijas/ml, % no sākotnēji raksturotā<sup>d</sup></b>				
HIV RNS <100,000 kopijas/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100,000 kopijas/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4 skaits <50 šūnas/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 to <100 šūnas/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 to <200 šūnas/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 šūnas/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>HIV RNS vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, log<sub>10</sub> kopijas/ml</b>				
Visi pacienti	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
<b>CD4 vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, šūnas/mm<sup>3</sup></b>				
Visi pacienti	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>CD4 vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, šūnas/mm<sup>3</sup> pamatpozīcijā</b>				
HIV RNS <100,000 kopijas/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100,000 kopijas/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

<sup>a</sup> Pamatpozīcijā vidējais CD4 šūnu skaits bija 214 šūnas/mm<sup>3</sup> (no 2 līdz 810 šūnām/mm<sup>3</sup>), bet sākotnējā vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,94 log<sub>10</sub> kopijas/ml (no 2,6 līdz 5,88 log<sub>10</sub> kopijām/ml)

<sup>b</sup> Atazanavīrs/RTV ar tenofovīra disopoksila fumarātu/emtricitabīnu (fiksēta deva 300 mg/200 mg tabletes vienreiz dienā).

<sup>c</sup> Lopinavīrs/RTV ar tenofovīra disopoksila fumarātu/emtricitabīnu (fiksēta deva 300 mg/200 mg tabletes vienreiz dienā).

<sup>d</sup> Ārstēšanas nodoma analīze, kurā trūkstošās vērtības tiek uzskatītas par neveiksmēm.

Analīze pēc protokola<sup>e</sup> e Analīze pēc protokola: izņemot pacientus, kas nepabeidza pētījumu, un pacientus ar nozīmīgām novirzēm no protokola.

<sup>f</sup> Novērtējamo pacientu skaits.

*Dati par ritonavīra izņemšanu no pastiprinātās atazanavīra shēmas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)*

***Pētījums 136 (INDUMA)***

Atklātā, randomizētā, salīdzinošā pētījumā pēc 26-30 nedēļu indukcijas fāzes ar 300 mg atazanavīra + 100 mg ritonavīra vienreiz dienā un diviem NRTI, nepastiprinātu atazanavīra 400 mg vienreiz dienā un diviem NRTI, kas lietoti 48 nedēļas uzturošās fāzes laikā (n = 87), bija līdzīga antivirālā efektivitāte, salīdzinot ar atazanavīrs + ritonavīrs un diviem NRTI (n = 85) HIV inficētiem pacientiem ar pilnīgi supresētu HIV replikāciju, kas novērtēta pēc pacientu īpatsvara ar HIV RNS <50 kopijas / ml: 78 % pacientu ar nepastiprinātu atazanavīru un diviem NRTI, salīdzinot ar 75% ar atazanavīrs + ritonavīrs un diviem NRTI.

Vienpadsmit pacientiem (13%) nepastiprinātā atazanavīra grupā un 6 (7%) atazanavīrs + ritonavīra grupā bija viroloģiskais atsitiens. Četriem pacientiem nepastiprinātā atazanavīra grupā un 2 atazanavīra + ritonavīra grupā uzturošās fāzes laikā bija HIV RNS > 500 kopijas / ml. Nevienam no abu grupu pacientiem neradās proteāzes inhibitoru rezistence. M184V substitūcija reversajā transkriptāzē, kas nodrošina rezistenci pret lamivudīnu un emtricitabīnu, tika noteikta 2 pacientiem nepastiprinātā atazanavīra un 1 pacientam atazanavīra + ritonavīra grupā.

Nepastiprinātā atazanavīra grupā terapijas pārtraukšana bija vērojama mazāk (1 salīdzinot ar 4 pacientiem atazanavīra + ritonavīra grupā). Nepastiprinātā atazanavīra grupā, salīdzinot ar atazanavīra + ritonavīra grupu, retāk novērojama hiperbilirubinēmija un dzelte (attiecīgi 18 un 28 pacienti).

*Pieaugušiem pacientiem, kas agrāk ir saņēmuši antiretrovirālu terapiju*

***Pētījums 045*** ir randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā atazanavīru/ritonavīru (300/100 mg vienreiz dienā) un atazanavīru/sakvinavīru (400/1200 mg vienreiz dienā) salīdzina ar lopinavīru + ritonavīru (400/100 mg fiksētas devas kombinācijā divreiz dienā), katru no tiem lietojot kombinācijā ar tenofovīra disoproksilu (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu) un vienu NRTI, pacientiem ar viroloģisku neveiksmi, izmantojot 2 vai vairāk terapijas shēmas, kurās bija iekļauts vismaz viens PI, NRTI un NNRTI. Randomizētiem pacientiem vidējais iepriekšējās iedarbības laiks ar antiretrovirāliem līdzekļiem bija 138 nedēļas priekš PI, 281 nedēļas priekš NRTI un 85 nedēļas priekš NNRTI. Sākotnēji 34% pacientu saņēma PI un 60% saņēma NNRTI. 15 no 120 (13%) pacientiem ar atazanavīru + ritonavīru ārstēto grupā un 17 no 123 (14%) pacientiem ar lopinavīru + ritonavīru ārstēto grupā bija četras vai vairāk PI substitūcijas L10, M46, I54, V84 un L90 pozīcijā. Trīsdesmit diviem procentiem pacientu pētījumā bija vīrusa celms ar mazāk nekā divām NRTI substitūcijām.

Galvenais vērtēšanas beigu kritērijs bija vidējā starpība HIV RNS līmeņa pārmaiņām no sākotnējā uz 48 nedēļu (6. tabula).

**6. tabula. Efektivitātes rezultāti 48.<sup>a</sup> un 96. nedēļā (045. pētījums)**

Parametrs	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/100 mg vienu reizi dienā) (n=120)		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/100 mg divas reizes dienā) (n=123)		Vidējā laika atšķirība ATV/RTV-LPV/RTV [97.5% CI <sup>d</sup> ]	
	48. nedēļa	96. nedēļa	48. nedēļa	96. nedēļa	48. nedēļa	96. nedēļa
<b>HIV RNS vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, log<sub>10</sub> kopijas/ml</b>						
Visi pacienti	-1,93 (n=90 <sup>e</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 RNS &lt;50 kopijas /ml, %<sup>f</sup> (respondenti/vērtējamie pacienti)</b>						
Visi pacienti	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NP	NP

<b>HIV RNS &lt;50 kopijas/ml pēc izvēlētām sākotnējām PI substitūcijām,<sup>f, g</sup> % (respondenti/vērtējamie pacienti)</b>						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NP	NP
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NP	NP
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NP	NP
<b>CD4 vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, šūnas/mm<sup>3</sup></b>						
Visi pacienti	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NP	NP

a Pamatpozīcijā vidējais CD4 šūnu skaits bija 337 šūnas/mm<sup>3</sup> (no 14 līdz 1 543 šūnām/mm<sup>3</sup>) bet vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,4 log<sub>10</sub> kopijas/ml (no 2,6 līdz 5,88 log<sub>10</sub> kopijām/ml).

b ATV/RTV ar tenofovīra disoprosila fumarātu/emtricitabīnu (fiksētas devas 300 mg/200 mg tabletes vienu reizi dienā).

c LPV/RTV ar tenofovīra disoprosila fumarātu/emtricitabīnu (fiksētas devas 300 mg/200 mg tabletes vienu reizi dienā).

d Ticamības intervāls.

e Vērtējamo pacientu skaits.

f Ārstēto pacientu datu analīze, trūkstošās vērtības uzskatītas par neveiksmēm. Uz LPV/RTV reaģējošie pacienti, kuru terapija tika pabeigta līdz 96. nedēļai, no analīzes 96. nedēļā tika izslēgti. Pacientu daļa, kam HIV RNS koncentrācija bija < 400 kopijas/ml, bija 53 % un 43 %, lietojot ATV/RTV, un 54 % un 46 %, lietojot LPV/RTV, pēc attiecīgi 48 un 96 nedēļām.

g Izvēlētās substitūcijas ietver visas izmaiņas L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, un L90 pozīcijās (0-2, 3, 4 vai vairāk) sākotnējā stāvoklī.

NP = nav piemērojams.

48 ārstēšanas nedēļu laikā HIV RNS koncentrācijas vidējās pārmaiņas no pētījuma sākuma atazanavīra + ritonavīra un lopinavīra + ritonavīra grupā bija līdzīgas. Atbilstīgi rezultāti par šo novērojumu tika iegūti ar padziļinātu analīzes metodi (vidējā laika diference 0,11, 97,5% ticamības intervāls [-0,15, 0,36]). Rezultāts proporcijai ar HIV RNS < 400 kopijas/ml līmeni (< 50 kopijas/ml) starp atazanavīrs + ritonavīrs pacientu grupu un lopinavīrs + ritonavīrs grupu (veicot analīzi pēc ārstētajiem pacientiem un izslēdzot iztrūkstošās vērtības), atbilstīgi bija sekojošs: atazanavīrs + ritonavīrs = 55% (40%), bet lopinavīrs + ritonavīrs 56% (46%).

96 nedēļas ilgas ārstēšanas laikā HIV RNS vidējās pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, atazanavīra + ritonavīra un lopinavīra + ritonavīra, grupā nebija mazvērtīgākas, balstot analīzi uz novērotiem gadījumiem. Atbilstīgi rezultāti tika iegūti pēdējos novērojumos ar progresīvo analīzes metodi. Analizējot pēc ārstēšanai paredzēto skaita un izslēdzot trūkstošās vērtības, pacientu proporcija ar HIV RNS <400 kopijas/ml (<50 kopijas/ml) priekš atazanavīrs + ritonavīrs bija 84% (72%) un priekš lopinavīrs + ritonavīrs tā bija 82% (72%). Ir svarīgi atzīmēt, ka uz 96 nedēļu, kad veica vērtēšanu, 48% visu pacientu vēl palika pētījumā.

Tika parādīts, ka atazanavīrs + sakvinavīrs efektivitāte ir zemāka nekā lopinavīrs + ritonavīrs.

### Pediātriskā populācija

Atazanavīra farmakokinētikas, drošuma, panesamības un efektivitātes novērtējums balstās uz datiem, kas iegūti atklātā, daudzcentru klīniskajā pētījumā A1424-020 ar pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz 21 gadam. Kopumā šajā pētījumā 182 pediātrijas slimnieki (81, kas agrāk nebija saņēmuši antiretrovīrālu terapiju, un 101, kas agrāk bija saņēmuši antiretrovīrālu terapiju) lietoja atazanavīru (kapsulas vai pulveri iekšķīgai lietošanai) vienreiz dienā ar vai bez ritonavīra, kombinācijā ar diviem NRTI.

Šajā pētījumā iegūtie klīniskie dati nav piemēroti, lai atbalstītu atazanavīra lietošanu (ar vai bez ritonavīra) bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem.

7. tabulā ir apkopoti efektivitātes dati par 41 pediātrijas pacientu vecumā no 6 līdz 18 gadiem, kas lietoja atazanavīra kapsulas ar ritonavīru. Iepriekšēju ārstēšanu nesaņēmušiem pacientiem sākotnējais vidējais CD4 šūnu skaits bija 344 šūnas/mm<sup>3</sup> (no 2 līdz 800 šūnām/mm<sup>3</sup>) un sākotnējā vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,67 log<sub>10</sub> kopijas/ml (no 3,70 līdz 5,00 log<sub>10</sub> kopijām/ml). Iepriekšēju ārstēšanu saņēmušiem pacientiem sākotnējais vidējais CD4 šūnu skaits bija 522 šūnas/mm<sup>3</sup> (no 100 līdz 1157 šūnām/mm<sup>3</sup>) un sākotnējā vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,09 log<sub>10</sub> kopijas/ml (no 3,28 līdz 5,00 log<sub>10</sub> kopijām/ml).

**7. tabula: Efektivitātes rezultāti (pediātrijas pacientiem vecumā no 6 līdz 18 gadiem) 48.**

nedēļā (Pētījums AI424-020)

Parametrs	Iepriekšēju ārstēšanu nesaņēmušie. Atazanavīra kapsulas/ritonavīrs (300 mg/100 mg vienreiz dienā) n=16	Iepriekšēju ārstēšanu saņēmušie. Atazanavīra kapsulas/ritonavīrs (300 mg/100 mg vienreiz dienā) n=25
<b>HIV RNS &lt;50 kopijas/ml, %<sup>a</sup></b>		
Visi pacienti	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNS &lt;400 kopijas/ml, %<sup>a</sup></b>		
Visi pacienti	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>CD4 vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, šūnas/mm<sup>3</sup></b>		
Visi pacienti	293 (n=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )
<b>HIV RNS &lt;50 kopijas/ml pēc izvēlētām sākotnējām PI substitūcijām,<sup>c</sup> % (respondenti/vērtējamie pacienti<sup>d</sup>)</b>		
0-2	NP	27 (4/15)
3	NP	-
≥4	NP	0 (0/3)

<sup>a</sup> Ārstēto pacientu datu analīze, trūkstošās vērtības uzskatītas par neveiksmēm.

<sup>b</sup> Novērtējamo pacientu skaits.

<sup>c</sup> Nozīmīgākie PI ir L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; maznozīmīgākie PI: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>d</sup> Ieskaitot pacientus ar sākotnēju rezistenci.

NP = nav piemērojams.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Atazanavīra farmakokinētiku pētīja pieaugušiem veselīgiem brīvprātīgiem un HIV-inficētiem pacientiem; tika novērotas būtiskas atšķirības starp abām grupām. Atazanavīra farmakokinētika ir nelineāra.

**Uzsūkšanās:** ar HIV inficētiem pacientiem (n= 33, kombinētos pētījumos) multiplas devas, lietojot 300 mg atazanavīra vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā ar pārtiku, radīja atazanavīra C<sub>max</sub> vērtības 4466 (42%) ng/ml ar aptuveni 2,5 stundu laiku līdz C<sub>max</sub> sasniegšanai ģeometrisko vidējo (CV%). Ģeometriskās vidējās vērtības atazanavīra C<sub>min</sub> un AUC bija 654 (76%) ng/ml un 44185 (51%) ngh/ml, attiecīgi.

HIV inficētiem pacientiem (n = 13) multiplas devas, lietojot 400 mg atazanavīra (bez ritonavīra) vienreiz dienā ar ēdienu, radīja atazanavīra ģeometrisko vidējo (CV%) C<sub>max</sub> vērtību 2298 (71) ng/ml ar aptuveni 2 stundu laiku līdz C<sub>max</sub> sasniegšanai. Ģeometriskās vidējās (CV%) atazanavīra C<sub>min</sub> un AUC vērtības bija attiecīgi 120 (109) ng/ml un 14874 (91) ngh/ml.

**Ēdiena ietekme:** atazanavīra un ritonavīra vienlaicīga lietošana ar pārtiku, optimizē atazanavīra biopieejamību. Vienas 300 mg atazanavīra devas un 100 mg ritonavīra devas lietošana kopā ar vieglu maltīti par 33 % paaugstināja AUC un par 40 % paaugstināja gan C<sub>max</sub>, gan atazanavīra 24 stundu koncentrāciju atkarībā no badošanās stāvokļa. Lietošana kopā ar lielu tauku daudzumu saturošu maltīti neietekmēja atazanavīra AUC atkarībā no badošanās apstākļiem un C<sub>max</sub> saglabājās 11% robežās no vērtībām tukšā dūšā. 24 stundu koncentrācija pēc maltītes, kas satur lielu tauku daudzumu, pieauga par aptuveni 33 % aizkavētas absorbcijas dēļ; mediāna T<sub>max</sub> pieauga no 2,0 līdz 5,0 stundām. Atazanavīra un ritonavīra vienlaicīga lietošana kopā ar vieglu maltīti vai ar daudz taukus saturošu ēdienu samazināja AUC un C<sub>max</sub> variabilitātes koeficientu aptuveni par 25 %, salīdzinot ar stāvokli tukšā dūšā. Lai paaugstinātu biopieejamību un samazinātu variabilitāti, atazanavīru jālieto kopā ar ēdienu.

**Izkliede:** koncentrācijas robežās no 100 līdz 10 000 ng/ml atazanavīrs bija apmēram 86% apmērā saistīts ar cilvēka seruma proteīniem. Atazanavīrs piesaistās alfa-1-skābes glikoproteīnam (AAG) un albumīnam līdzīgā apmērā (89% ar AAG un 86% ar albumīnu, pie koncentrācijas 1000 ng/ml). Multiplu devu pētījumā HIV- inficētiem pacientiem, ordinējot 400 mg atazanavīra vienreiz dienā ar vieglu maltīti 12 nedēļas, atazanavīru konstatēja cerebrospinālā likvorā un sēklas šķidrumā.

*Biotransformācija:* pētījumi ar cilvēkiem un *in vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām parādīja, ka atazanavīrs galvenokārt metabolizējas ar CYP3A4 izoenzīmu līdz oksidētiem metabolītiem. Metabolīti pēc tam tiek ekskrētēti ar žulti gan brīvā veidā, gan kā glikuronidēti metabolīti. Papildus eksistē mazāk nozīmīgs metabolisma ceļš, kur notiek N-dealkilēšana un hidrolīze. Ir dots raksturojums diviem mazāk nozīmīgiem atazanavīra metabolītiem plazmā. Nevienam no metabolītiem nebija pretvīrusu aktivitātes *in vitro*.

*Eliminācija:* pēc vienas 400-mg <sup>14</sup>C-atazanavīra devas 79% radioaktivitātes konstatēja izkārņījumos un 13% urīnā. Preparāts tiek izvadīts no organisma kā aktīva sastāvdaļa neizmainītā veidā ar fēcēm apmēram 20% un ar urīnu 7% no devas. Pēc 2 nedēļu terapijas ar 800 mg vienreiz dienā vidēji 7% no devas tiek izvadīti neizmainītā veidā ar urīnu. HIV-inficētiem pieaugušiem (n= 33, kombinētos pētījumos) atazanavīra dozēšanas intervāla ietvaros vidējais eliminācijas pusperiods pēc 300 mg dienas devas kopā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā ar vieglu maltīti bija aptuveni 12 stundas līdzsvara koncentrācijā.

### Īpašas populācijas

*Nieru darbības traucējumi:* veselīgi cilvēkiem neizmainītā veidā atazanavīra renālā eliminācija bija apmēram 7% no devas. Nav pieejami farmakokinētikas dati par atazanavīra lietošanu kopā ar ritonavīru slimniekiem ar nieru mazspēju. Atazanavīra lietošana (bez ritonavīra) ir pētīta pieaugušiem slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (n=20), ieskaitot pacientus, kuriem veic hemodialīzi, multiplu devu pētījumā, lietojot 400 mg atazanavīra vienreiz dienā. Lai gan šim pētījumam bija daži ierobežojumi (t.i., nesaistītās zāļu vielas koncentrācija netika pētīta), rezultāti parādīja, ka pacientiem, kuriem veica hemodialīzi, atazanavīra farmakokinētiskie parametri samazinājās par 30-50% salīdzinājumā ar slimniekiem ar normālu nieru darbību. Šī samazinājuma mehānisms nav zināms. (Skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi:* atazanavīrs tiek metabolizēts un galvenokārt izdalās caur aknām. Atazanavīra lietošana (bez ritonavīra) ir pētīta pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (14 pacienti B klase pēc Child-Pugh un 2 pacienti C klase pēc Child-Pugh) pēc vienreizējas 400 mg devas. Vidējais AUC<sub>(0-∞)</sub> pacientiem ar aknu darbības traucējumiem bija par 42% lielāks nekā veselīgiem indivīdiem. Vidējais atazanavīra pusperiods pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem bija 12,1 stundas, salīdzinot ar 6,4 stundām veselīgiem indivīdiem. Aknu funkcijas traucējumu iespaids uz atazanavīra farmakokinētiku pēc 300 mg devas ar ritonavīru nav pētīts. Sagaidāms, ka atazanavīra koncentrācija ar vai bez ritonavīra ir paaugstināta slimniekiem ar mēreniem un smagiem aknu funkcijas traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

*Vecums/dzimums:* atazanavīra farmakokinētiku pētīja 59 veselīgiem vīriešiem un sievietēm (29 jauni, 30 vecie cilvēki). Nebija klīniski nozīmīgas atšķirības atkarībā no vecuma un dzimuma.

*Rases:* Pamatojoties uz populāciju farmakokinētisko analīzi klīniskā pētījumā II fāzē, tika konstatēts, ka rase neietekmēja atazanavīra farmakokinētiku.

### *Grūtniecība:*

Farmakokinētiskie dati ar HIV inficētām grūtniecēm, kuras saņēma atazanavīra kapsulas ar ritonavīru, apkopoti 8. tabulā.

### **8. tabula. Atazanavīra ar ritonavīru līdzsvara koncentrācijas farmakokinētika HIV inficētām grūtniecēm pēc ēšanas**

Farmakokinētiskie parametri	300 mg atazanavīra ar 100 mg ritonavīra		
	Otrais trimestris (n=9)	Trešais trimestris (n=20)	Pēcdzemdību periods <sup>a</sup> (n=36)
C <sub>max</sub> ng/ml	3729,09	3291,46	5649,10
Geometriskais vidējais (CV%)	(39)	(48)	(31)

AUC ng•h/ml Ģeometriskais vidējais (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C <sub>min</sub> ng/ml <sup>b</sup> Ģeometriskais vidējais (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

<sup>a</sup> Atazanavīra maksimālā koncentrācija un AUC bija par aptuveni 26-40% augstāki pēcdzemdību periodā (4. – 12. nedēļā) nekā iepriekš novērotie rādītāji HIV inficētiem pacientiem, kuriem nebija grūtniecības. Atazanavīra koncentrācija plazmā bija aptuveni divkārt augstāka pēcdzemdību periodā, salīdzinot ar iepriekš novēroto HIV inficētiem pacientiem, kuriem nebija grūtniecības.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> ir koncentrācija 24 stundas pēc devas saņemšanas.

### Pediātriskā populācija

Mazāku bērnu organismam ir nosliece uz lielāku klīrensa ātrumu (pēc normalizācijas atbilstoši ķermeņa masai), tādēļ tiek novērota lielāka maksimālā un minimālā līmeņa attiecība. Tomēr, lietojot ieteiktās devas, sagaidāms, ka atazanavīra ģeometriski vidējā iedarbības intensitāte (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> un AUC) pediātriskiem pacientiem būs līdzīga pieaugušajiem novērotajai.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotas atazanavīra devas toksicitātes pētījumos, ko veica ar pelēm, žurkām un suņiem, tika novērota ietekme uz aknām, novērota minimāla vai mērena seruma bilirubīna un aknu enzīmu paaugstināšanās, hepatocelulāra vakuolizācija un hipertrofija, un, tikai peļu mātītēm tika novērota aknu atsevišķo šūnu nekroze. Sistēmiskā iedarbība ar atazanavīru pelēm (tēviņiem), žurkām un suņiem, kas bija saistīta ar pārmaiņām aknās, bija vismaz ekvivalenta tai, ko panāk cilvēkam ar 400 mg vienreiz dienā. Peļu mātītēm atazanavīra iedarbība pie devām, kas izraisīja aknu atsevišķo šūnu nekrozi, 12 reizes pārsniedz cilvēkiem nozīmējamo devu - 400 mg vienreiz dienā. Holesterīna un glikozes līmenis serumā bija minimāli līdz mēreni palielināts žurkām, bet nebija palielināts pelēm un suņiem.

*In vitro* pētījumos klonētu cilvēka sirds kālija kanālu (hERG), inhibēja par 15% atazanavīra koncentrācijā (30 μM), kas 30 reizes pārsniedz medikamenta brīvās frakcijas C<sub>max</sub> cilvēkam. Trušu Purkinjē šķiedru pētījumā, līdzīgas atazanavīra koncentrācijas palielināja iedarbības potenciāla ilgumu (APD<sub>90</sub>) līdz 13%. Elektrokardiogrāfiskas pārmaiņas (sinusa bradikardija, PR intervāla pagarināšanās, QT intervāla pagarināšanās un QRS kompleksa pagarināšanās) tika novērotas tikai sākotnējā 2 nedēļu perorālā toksicitātes pētījumā ar suņiem. Sekojoši 9 mēnešu perorālā toksicitātes pētījumi ar suņiem neuzrādīja ar zālēm saistītas elektrokardiogrāfiskas pārmaiņas. Šīs neklīniskās atrades klīniskā nozīme nav zināma. Nevar izslēgt, ka šim medikamentam varētu būt kādi kardiāli efekti cilvēkam. Pārdozēšanas gadījumā jāņem vērā PR pagarināšanās iespēja (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Fertilitātes un agrīnas embrionālas attīstības pētījumā ar žurkām atazanavīrs mainīja oestrus ciklu bez ietekmes uz dzīvnieku pārošanos un fertilitāti. Žurku un trušu mātītēm toksiskās devās nenovēroja teratogēnus efektus. Grūsnēm trušiem makroskopiski kuņģa un zarnu bojājumus varēja novērot bojā gājušām vai mirstošām mātītēm devās, kas 2 vai 4 reizes pārsniedza devas embrionālās attīstības definētā pētījumā. Pre- un postnatālās attīstības vērtējums žurkām atklāja, ka atazanavīrs mātītēm toksiskās devās uz laiku palēnināja svara pieaugumu pēcnācējiem. Sistēmiskā atazanavīra toksicitāte, mātītēm bija vismaz ekvivalenta vai nedaudz pārsniedz cilvēkiem nozīmējamo devu - 400 mg vienreiz dienā.

Atazanavīrs bija negatīvs Ames mutāciju reverstestā, bet ierosināja hromosomu aberācijas *in vitro* gan metaboliskas aktivācijas apstākļos, gan bez tās. *In vitro* pētījumos ar žurkām atazanavīrs neierosināja mikrokodolus kaulu smadzenēs, DNS bojājumus *duodenum* („komētas” tests) vai neparedzētas DNS izlabošanu aknās un plazmā audu koncentrācijā, kas pārsniedz klastogēnisku koncentrāciju *in vitro*.

Atazanavīra ilgstošos karcinogēniskuma pētījumos pelēm un žurkām bija biežāk sastopamas labdabīgas aknu adenomas tikai peļu mātītēm. Labdabīgo aknu adenomu pieaugums peļu mātītēm, jādama, bija sekundārs citotoksiskām aknu pārmaiņām dēļ atsevišķo šūnu nekrozes un netiek uzskatīts

par nozīmīgu pēc cilvēkam lietot paredzētu devu iedarbības. Nebija tumoriem raksturīgas atrades peļu un žurku tēviņiem.

Atazanavīrs paaugstināja liellopu radzenes apduļķojumu *in vitro* okulārā kairinājuma pētījumā, kas norāda, ka preparāts var būt kairinošs, tieši saskaroties ar aci.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Kapsulas sastāvs

laktozes monohidrāts  
krospovidons (A tipa)  
magnija stearāts

#### Atazanavir Krka 150 mg cietās kapsulas apvalks

##### *Korpuss:*

titāna dioksīds (E171)  
želatīns

##### *Vāciņš:*

titāna dioksīds (E171)  
dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
želatīns

##### *tinte:*

šellaka  
melns dzelzs oksīds (E172)  
kālija hidroksīds

#### Atazanavir Krka 200 mg cietās kapsulas apvalks

##### *Korpuss:*

titāna dioksīds (E171)  
dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
želatīns

##### *Vāciņš:*

titāna dioksīds (E171)  
dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
želatīns

##### *tinte:*

šellaka  
melns dzelzs oksīds (E172)  
kālija hidroksīds

#### Atazanavir Krka 300 mg cietās kapsulas apvalks

##### *Korpuss:*

titāna dioksīds (E171)  
želatīns

##### *Vāciņš:*

titāna dioksīds (E171)  
dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
sarkanais dzelzs oksīds (E172)

melns dzelzs oksīds (E172)  
želatīns  
tinte:  
šellaka  
melns dzelzs oksīds (E172)  
kālija hidroksīds

## 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

## 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas ir 2 mēneši, uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

## 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā konteinerā, lai pasargātu no mitruma.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Atazanavir Krka 150 mg un 200 mg cietās kapsulas

ABPE tablešu konteiners ar bērniem neatveramu, aizzīmogotu PP aizdari ar desikantu: 60 cietās kapsulas, kastītē.

Atazanavir Krka 300 mg cietās kapsulas

ABPE tablešu konteiners ar bērniem neatveramu, aizzīmogotu PP aizdari ar desikantu: 30 cietās kapsulas un 90 (3 x 30) cietās kapsulas, kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

## 8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

150 mg cietās kapsulas

60 cietās kapsulas: EU/1/19/1353/001

200 mg cietās kapsulas

60 cietās kapsulas: EU/1/19/1353/002

300 mg cietās kapsulas

30 cietās kapsulas: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) cietās kapsulas: EU/1/19/1353/004

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2019. gada 25. marts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**III PIELIKUMS**  
**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Atazanavir Krka 150 mg cietās kapsulas

atazanavir

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 150 mg atazanavīra (sulfāta veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī laktozes monohidrātu.

Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

60 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas jānorij veselas.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas ir 2 mēneši, uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Atvēršanas datums: \_\_\_\_\_

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt cieši noslēgtā konteinerā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1353/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Atazanavir Krka 150 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KONTEINERA UZLĪME**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Atazanavir Krka 150 mg cietās kapsulas

atazanavir

## 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 150 mg atazanavīra (sulfāta veidā).

## 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozes monohidrātu.

Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

## 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

60 cietās kapsulas

## 5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas jānorij veselas.

## 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

## 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

## 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas ir 2 mēneši, uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Atvēršanas datums: \_\_\_\_\_

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā konteinerā, lai pasargātu no mitruma.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA

**PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1353/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Atazanavir Krka 200 mg cietās kapsulas

atazanavir

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 200 mg atazanavīra (sulfāta veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī laktozes monohidrātu.

Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

60 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas jānorij veselas.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas ir 2 mēneši, uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Atvēršanas datums: \_\_\_\_\_

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt cieši noslēgtā konteinerā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1353/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Atazanavir Krka 200 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KONTEINERA UZLĪME**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Atazanavir Krka 200 mg cietās kapsulas

Atazanavir

## 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 200 mg atazanavīra (sulfāta veidā).

## 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozes monohidrātu.

Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

## 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

60 cietās kapsulas

## 5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas jānorij veselas.

## 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

## 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

## 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas ir 2 mēneši, uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Atvēršanas datums: \_\_\_\_\_

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā konteinerā, lai pasargātu no mitruma.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA

**PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1353/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Atazanavir Krka 300 mg cietās kapsulas

atazanavir

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 300 mg atazanavīra (sulfāta veidā).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozes monohidrātu.

Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

30 cietās kapsulas

90 (3 x 30) cietās kapsulas

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas jānorij veselas.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas ir 2 mēneši, uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Atvēršanas datums: \_\_\_\_\_

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt cieši noslēgtā konteinerā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1353/003 30 cietās kapsulas  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) cietās kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Atazanavir Krka 300 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA****KONTEINERA UZLĪME**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Atazanavir Krka 300 mg cietās kapsulas

atazanavir

## 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 300 mg atazanavīra (sulfāta veidā).

## 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozes monohidrātu.

Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

## 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

30 cietās kapsulas

## 5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas jānorij veselas.

## 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

## 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

## 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas ir 2 mēneši, uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Atvēršanas datums: \_\_\_\_\_

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā konteinerā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1353/003 30 cietās kapsulas

EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) cietās kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**Atazanavir Krka 150 mg cietās kapsulas**

**Atazanavir Krka 200 mg cietās kapsulas**

**Atazanavir Krka 300 mg cietās kapsulas**

Atazanavir

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Atazanavir Krka un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Atazanavir Krka lietošanas
3. Kā lietot Atazanavir Krka
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Atazanavir Krka
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Atazanavir Krka un kādam nolūkam to lieto**

**Atazanavir Krka ir pretvīrusu (jeb antiretrovirāls) līdzeklis.** Tas ir viens no *proteāžu inhibitoriem*. Šīs zāles kontrolē cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju, aizturot proteīnu, kas nepieciešams, lai HIV varētu vairoties. Tas samazina HIV daudzumu organismā un šādā veidā stiprina Jūsu imūnsistēmu. Tādējādi Atazanavir Krka mazina ar HIV saistīto slimību attīstības risku.

Atazanavir Krka kapsulas var lietot pieaugušie un bērni no 6 gadu vecuma. Ārsts Jums ir parakstījis Atazanavir Krka, jo Jūs esat inficēts ar HIV, kurš izraisa iegūto imūndeficīta sindromu (AIDS). Atazanavir Krka tiek parakstīts lietošanai kombinācijā ar citiem anti-HIV līdzekļiem. Ārsts pārrunās ar Jums, kura kombinācija ar Atazanavir Krka ir labākā Jums.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Atazanavir Krka lietošanas**

**Nelietojiet Atazanavir Krka šādos gadījumos**

- **ja Jums ir alerģija** pret atazanavīru vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **ja Jums ir vidēji smaga vai smaga aknu slimība.** Pirms nolemt par to, vai Jūs drīkstat lietot Atazanavir Krka, ārsts noskaidros, cik smaga Jums ir aknu slimība.
- **ja Jūs lietojat kādu no šīm zālēm:** sk. arī *Citas zāles un Atazanavir Krka*
  - rifampicīnu (antibiotika tuberkulozes ārstēšanai);
  - astemizolu vai terfenadīnu (parasti tiek lietoti alerģijas simptomu ārstēšanai, tie mēdz būt pieejami bez receptes); cisaprīdu (to lieto kuņģa refluksa, saukta arī par grēmām, ārstēšanai); pimozīdu (tiek lietots šizofrēnijas ārstēšanai); kvinidīnu vai bepridilu (tos lieto sirds ritma koriģēšanai); ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu, metilergonovīnu (lieto galvassāpju ārstēšanai); un alfuzosīns (lieto palielinātas prostatas dziedzeru ārstēšanai);
  - kvetiapīnu (lieto šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un depresijas ārstēšanai); lurazidonu (lieto šizofrēnijas ārstēšanai);
  - asinszāli (*Hypericum perforatum* vai angļu valodā - St. John`s wort) saturošas augu izcelsmes zāles;
  - triazolāmu un orāli (iešķīdīgi) lietojamu midazolāmu (lieto, lai palīdzētu Jums iemigt

- un/vai trauksmes mazināšanai);
- lomitapīdu, simvastatīnu un lovastatīnu (lieto, lai pazeminātu holesterīna līmeni asinīs);
- grazoprevīru saturošas zāles, tostarp elbasvīra/grazoprevīra fiksētas devas kombināciju un glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju (lieto, lai ārstētu hronisku C hepatīta infekciju).

Nelietojiet sildenafilu kopā ar Atazanavir Krka, ja sildenafilis jālieto plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai. Sildenafilu izmanto arī erektilās disfunkcijas ārstēšanai. Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat sildenafilu erektilās disfunkcijas ārstēšanai.

Sakiet ārstam, ja kādu no tiem Jūs lietojat.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

**Atazanavir Krka neizārstē HIV infekciju.** Jums var turpināt rasties infekcijas vai slimības, kas saistītas ar HIV infekciju. Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā. Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Daļai cilvēku jābūt īpaši piesardzīgiem Atazanavir Krka lietošanas laikā. Pirms Atazanavir Krka lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir hepatīts B vai C;
- ja Jums attīstās žultsakmeņu pazīmes vai simptomi (sāpes vēdera labajā pusē);
- ja Jums ir A vai B tipa hemofīlija;
- ja Jums nepieciešama hemodialīze.

Atazanavir Krka var ietekmēt to, cik labi strādā Jūsu nieres.

Ir ziņots par nierakmeņu veidošanos pacientiem, kas lieto atazanavīru. Ja Jums parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par nierakmeņu veidošanos (sāpes sānā, asins urīnā, sāpes urinējot), lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu!

Dažiem pacientiem ar tālu progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta medikamentu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko oportūnisko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu! Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu informējiet savu ārstu.

Pacientiem, kas lieto atazanavīru, ir novērota hiperbilirubinēmija (paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs). Tās pazīmes ir viegla ādas un acu dzelte. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu informējiet savu ārstu.

Ir ziņots par smagiem izsitumiem uz ādas, tostarp par Stīvensa-Džonsona sindromu, pacientiem, kuri lietojuši atazanavīru. Ja Jums rodas izsitumi, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Ja Jūs ievērojat izmaiņas sirdspukstos (sirds ritma izmaiņas), lūdzu informējiet savu ārstu. Bērniem, kuri saņem Atazanavir Krka, iespējams jāuzrauga sirdsdarbība. To nolems Jūsu bērna ārsts.

### **Bērni**

**Nedodiet šīs zāles** triju mēnešu vecumu un 5 kg ķermeņa masu nerasniegušiem bērniem. Nopietnu komplikāciju riska dēļ Atazanavir Krka lietošana triju mēnešu vecumu un 5 kg ķermeņa masu nerasniegušiem bērniem nav pētīta.

### **Citas zāles un Atazanavir Krka**

**Atazanavir Krka nedrīkst lietot kopā ar noteiktām zālēm.** Šīs zāles ir uzskaitītas 2. sadaļas "Nelietojiet Atazanavir Krka šādos gadījumos" sākumā.

Ir daži citi medikamenti, ko nedrīkst lietot kopā ar Atazanavir Krka. Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Sevišķi svarīgi būtu pieminēt:

- citas zāles HIV ārstēšanai (piemēram, indinavīru, nevirapīnu un efavirenu);
- sofosbuviru/velpatasviru/voksilaprevīru (tiek lietots C hepatīta ārstēšanai);
- sildenafilu, vardenafilu vai tadalafilu (to lieto vīriešiem impotences (erektīlās disfunkcijas) ārstēšanai);
- ja Jūs lietojat orālos kontraceptīvos līdzekļus (**tabletes**, lai izsargātos no grūtniecības) ar Atazanavir Krka, pārliecinieties, ka lietojat šos līdzekļus tieši tā, kā teicis ārsts, un neizlaižat nevienu devu;
- jebkuras zāles, kuras lieto kuņģa skābās sulas izraisīto slimību ārstēšanai (piem., antacīdi jālieto vienu stundu pirms vai divas stundas pēc Atazanavir Krka lietošanas, H<sub>2</sub>-receptoru blokatori, piemēram, famotidīns, un protonu sūkņa inhibitori, piemēram, omeprazols);
- zāles asinsspiediena pazemināšanai, sirdsdarbības palēnināšanai vai ritma korekcijai (amiodarons, diltiazems, sistēmiski ievadāms lidokaīns, verapamils);
- atorvastatīnu, pravastatīnu un fluvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- salmeterolu (lieto astmas ārstēšanai);
- ciklosporīnu, takrolimus un sirolimus (zāles organisma imūno efektu mazināšanai);
- noteiktas antibiotikas (rifabutīns, klaritromicīns);
- ketokonazolu, itrakonazolu un vorikonazolu (pretsēnīšu līdzekļi);
- apiksabānu, dabigatrānu, edoksabānu, rivaroksabānu un varfarīnu (antikoagulants, lieto, lai mazinātu asins recēšanu);
- karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, lamotrogīnu (pretepilepsijas līdzekļi);
- irinotekānu (lieto vēža ārstēšanai);
- sedatīvus līdzekļus (piemēram, midazolams injekcijas veidā);
- buprenorfīnu (lieto opioīdu izraisītās atkarības un sāpju ārstēšanai).

Dažām zālēm var būt savstarpēja mijiedarbība ar ritonavīru, kas ir zāles, kuras lieto kopā ar Atazanavir Krka. Informējiet savu ārstu, ja Jūs lietojat flutikazonu vai budezonīdu (deguna pilienus vai aerosola veidā, lai ārstētu alerģijas simptomus vai astmu).

### **Atazanavir Krka kopā ar uzturu**

Ir svarīgi lietot Atazanavir Krka kopā ar ēdienu (ar maltīti vai sātīgām uzkodām), jo tas veicina zāļu uzsūkšanos.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Atazanavir Krka aktīvā viela atazanavīrs izdalās mātes pienā. Atazanavir Krka lietošanas laikā pacientes nedrīkst barot bērnus ar krūti. Ieteicams, lai ar HIV inficētas sievietes nebaro bērnu ar krūti, lai ar mātes pienu nepārnestu HIV bērnam.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja sajūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekli un nestrādājiet ar iekārtām. Nekavējoties sazinieties ar ārstu.

#### **Atazanavir Krka satur laktozes monohidrātu**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība (piem., laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### **3. Kā lietot Atazanavir Krka**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam. Ir svarīgi lietot zāles tieši tā, kā to noteicis ārsts. Tad Jūs varat būt pārliecināts, ka zāles būs iedarbīgas un mazināsies vīrusa izraisītas rezistences pret ārstēšanu attīstības risks.

**Ieteicamā Atazanavir Krka kapsulu deva pieaugušajiem ir 300 mg vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā un ar ēdienu**, kombinācijā ar citiem līdzekļiem pret HIV. Ārsts Jums piemēros Atazanavir Krka devu atbilstoši Jūsu anti-HIV terapijai.

**Bērniem (vecumā no 6 līdz 18 gadiem) atbilstošo devu noteiks Jūsu bērna ārsts, balstoties uz bērna ķermeņa masu.** Atazanavir Krka kapsulu devu bērniem aprēķina pēc ķermeņa masas un lieto vienreiz dienā ar ēdienu un 100 mg ritonavīra kā parādīts zemāk:

<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>Atazanavir Krka deva vienreiz dienā (mg)</b>	<b>Ritonavīra deva* vienreiz dienā (mg)</b>
15 vai mazāk nekā 35	200	100
vismaz 35	300	100

\* Lietojot ritonavīra kapsulas, tabletes vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Vismaz trīs mēnešus veciem pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 5 kg var lietot šo zāļu citu formu (skatīt attiecīgo zāļu aprakstu alternatīvām formām). Ieteicams citu zāļu formu aizstāt ar kapsulām, tiklīdz pacienti spēj norīt kapsulas.

**Atazanavir Krka kapsulas jāuzņem ar ēdienu** (ar maltīti vai sātīgām uzkodām). Kapsulas jānorij veselas.

**Neatveriet kapsulas.**

#### **Ja esat lietojis Atazanavir Krka vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs vai Jūsu bērns būs saņēmis pārāk lielu Atazanavir Krka devu, ir iespējama ādas un/vai acu baltumu dzelte un neregulāra sirdsdarbība (QT intervāla pagarināšanās).

Ja esat nejauši iedzēris vairāk Atazanavir Krka kapsulu nekā to noteicis ārsts, vajag griezties pie sava HIV ārstējošā ārsta vai meklēt padomu tuvākajā ārstniecības iestādē.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Atazanavir Krka**

Ja nejauši aizmirsāt lietot zāles, iedzeriet izlaisto devu cik ātri vien iespējams kopā ar ēdienu un kārtējo devu lietojiet, kad tai ir pienācis paredzētais laiks. Ja nākamās devas lietošanai paredzētais laiks ir gandrīz pienācis, neuzņemiet izlaisto devu. Uzgaidiet un lietojiet kārtējo devu tad, kad tai pienācis iepriekš paredzētais laiks. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja pārtraucat lietot Atazanavir Krka**

Nepārtrauciet lietot Atazanavir Krka, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārstējot HIV infekciju, ne vienmēr ir iespējams atšķirt Atazanavir Krka izraisītās blakusparādības no citu

vienlaikus lietotu medikamentu izraisītām blakusparādībām vai arī no infekcijas komplikācijām. Tāpēc svarīgi ir informēt ārstu par jebkurām neparastām veselības pārmaiņām.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas jebkura no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām:

- Ir ziņots par ādas izsitumiem un niezi, kas dažkārt var būt ļoti izteikta. Izsitumi parasti izzūd divu nedēļu laikā, nekādā veidā nemainot ārstēšanu ar atazanavīru. Izteikti izsitumi var rasties kopā ar citiem simptomiem, kas var būt nopietni. Ja Jums rodas ļoti izteikti izsitumi vai ja tie ir kopā ar gripai līdzīgiem simptomiem, pūslīšu veidošanos uz ādas, drudzi, mutes čūlām, muskuļu vai locītavu sāpēm, sejas tūsku, acu iekaisumu kopā ar to apsarkumu (konjunktivītu) vai sāpīgiem, karstiem vai sarkaniem ādas mezgliņiem, nekavējoties pārtrauciet Atazanavir Krka lietošanu un konsultējieties ar savu ārstu.
- Bieži ir ziņots par ādas vai acu baltumu dzelti, ko izraisa augsts bilirubīna līmenis asinīs. Šī blakusparādība pieaugušajiem un zīdaiņiem pēc triju mēnešu vecuma parasti nav bīstama, tomēr tā var būt nopietnas patoloģijas simptoms. Ja Jūsu āda vai acu baltumi kļūst dzelteni, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.
- Dažkārt ir iespējamās sirdsdarbības (sirds ritma) pārmaiņas. Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir reibonis, viegla apreibuma sajūta vai pēkšņš ģībonis. Tie var būt nopietnas sirds patoloģijas pazīmes.
- Retākos gadījumos ir iespējami aknu darbības traucējumi. Pirms sākt ārstēšanu ar Atazanavir Krka un arī tās laikā ārstam jāizdara asinsanalīzes. Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, arī B vai C hepatīta infekcija, šie traucējumi var pastiprināties. Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums parādās tumšs (tējas krāsas) urīns, nieze, ādas vai acu baltumu dzelte, sāpes vēderā, gaiši izkārnījumi vai slikta dūša.
- Retākos gadījumos atazanavīra lietotājiem rodas žultspūšļa patoloģijas. To simptomi var izpausties kā sāpes vēdera labajā pusē vai tā vidējā augšdaļā, slikta dūša, vemšana, drudzis vai ādas/acu baltumu dzelte.
- Atazanavir Krka var ietekmēt to, cik labi strādā Jūsu nieres.
- Retākos gadījumos atazanavīra lietotājiem rodas nierakmeņi. Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums rodas nierakmeņu simptomi, kas var izpausties kā sāpes muguras vai vēdera lejasdaļā, asinis urīnā vai sāpes urinēšanas laikā.

Citas blakusparādības, par kurām ziņots pēc atazanavīra lietošanas pacientu ārstēšanai, ir šādas: Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- vemšana, caureja, sāpes vēderā (sāpes kuņģī vai diskomforts), slikta dūša, dispepsija (gremošanas traucējumi);
- nogurums (galējs spēku izsīkums).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- perifērā neiropātija (nejūtīgums, nespēks, tirpšana vai sāpes rokās un kājās);
- paaugstināta jutība (alerģiskas reakcijas);
- astēnija (neparasts piekusums vai nespēks);
- ķermeņa masas samazināšanās vai palielināšanās, anoreksija (apetītes zudums), apetītes palielināšanās;
- depresija, trauksme, miega traucējumi;
- dezorientācija, amnēzija (atmiņas zudums), reibonis, miegainība, murgaini sapņi;
- sinkope (ģībonis), hipertensija (augsts asinsspiediens);
- dispnoja (apgrūtināta elpošana);
- pankreatīts (aizkuņģa dziedzeri iekaisums), gastrīts (kuņģa iekaisums), aftozs stomatīts (čūlas un aukstumpumpas mutē), disgeizija (garšas traucējumi), flatulence (gāzu veidošanās), sausums mutē, vēdera uzpūšanās;
- angioedēma (smags ādas un citu audu, visbiežāk lūpu un acu, pietūkums);

- alopēcija (neparasta matu izkrišana), pruritus (nieze);
- muskuļu atrofija (muskuļu sarukums), artralģija (sāpes locītavās), mialģija (sāpes muskuļos);
- intersticiāls nefrīts (nieru iekaisums), hematūrija (asins urīnā), proteinūrija (pārmērīgs olbaltumvielu daudzums urīnā), polakiūrija (bieža urinācija);
- ginekomastija (krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem);
- sāpes krūtīs, savārgums (vispārēja neveseluma sajūta), drudzis;
- bezmiegs (grūtības iemigt).

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- gaitas traucējumi (neparasta gaita);
- tūska (sapampums);
- hepatosplenomegālija (palielinātas aknas un liesa);
- miopātija (smeldoši muskuļi, muskuļu jutīgums vai vājums, ko neizraisa darbība);
- sāpes nierēs.

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Atazanavir Krka

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā konteinerā, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas ir 2 mēneši, uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Atazanavir Krka satur

- Aktīvā viela ir atazanavīrs.  
Atazanavir Krka 150 mg cietās kapsulas  
Katra kapsula satur 150 mg atazanavīra (sulfāta veidā).  
Atazanavir Krka 200 mg cietās kapsulas  
Katra kapsula satur 200 mg atazanavīra (sulfāta veidā).  
Atazanavir Krka 300 mg cietās kapsulas  
Katra kapsula satur 300 mg atazanavīra (sulfāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:  
Kapsulas sastāvs: laktozes monohidrāts, krospovidons (A tipa) un magnija stearāts. Skatīt 2. punktu "Atazanavir Krka satur laktozes monohidrātu".  
  
Atazanavir Krka 150 mg cietās kapsulas apvalks  
*Korpuss:* titāna dioksīds (E171) un želatīns  
*Vāciņš:* titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), želatīns un tinte (šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), kālija hidroksīds).

Atazanavir Krka 200 mg cietās kapsulas apvalks

*Korpuss:* titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172) un želatīns

*Vāciņš:* titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), želatīns un tinte (šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), kālija hidroksīds).

Atazanavir Krka 300 mg cietās kapsulas apvalks

*Korpuss:* titāna dioksīds (E171) un želatīns

*Vāciņš:* titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), želatīns un tinte (šellaka, titāna dioksīds (E171), kālija hidroksīds).

**Atazanavir Krka ārējais izskats un iepakojums**

Atazanavir Krka 150 mg cietās kapsulas

Cietā želatīna kapsula (kapsula), izmērs Nr. 1. Kapsulas korpuss ir baltā vai gandrīz baltā krāsā, kapsulas vāciņš ir brūngani oranžā krāsā. Kapsulas vāciņš ir apdrukāts ar melnu zīmi A150. Kapsulas saturs ir dzeltenīgi balts līdz dzeltenīgi balts pulveris.

Atazanavir Krka 200 mg cietās kapsulas

Cietā želatīna kapsula (kapsula), izmērs Nr. 0. Kapsulas korpuss un vāciņš ir brūngani oranžā krāsā. Kapsulas vāciņš ir apdrukāts ar melnu zīmi A200. Kapsulas saturs ir dzeltenīgi balts līdz dzeltenīgi balts pulveris.

Atazanavir Krka 300 mg cietās kapsulas

Cietā želatīna kapsula (kapsula), izmērs Nr. 00. Kapsulas korpuss ir baltā vai gandrīz baltā krāsā, kapsulas vāciņš ir tumši brūnā krāsā. Kapsulas vāciņš ir apdrukāts ar baltu zīmi A300. Kapsulas saturs ir dzeltenīgi balts līdz dzeltenīgi balts pulveris.

Atazanavir Krka 150 mg un 200 mg cietās kapsulas ir pieejamas konteineros, kas satur 60 cietās kapsulas; kastītē.

Atazanavir Krka 300 mg cietās kapsulas ir pieejamas konteineros, kas satur 30 cietās kapsulas vai 90 (3 x 30) cietās kapsulas; kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotāji**

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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)

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΙΕΤηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**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) LIMITEDηλ: + 357 24  
651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Malta**

E. J. Busuttill Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**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)**

Consilient Health Limited  
Tel: + 353 (0)1 2057760

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.