

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Mylan 150 mg kõvakapslid
Atazanavir Mylan 200 mg kõvakapslid
Atazanavir Mylan 300 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

150 mg kapslid

Iga kapsel sisaldab 150 mg atasanaviiri (sulfaadina).

200 mg kapslid

Iga kapsel sisaldab 200 mg atasanaviiri (sulfaadina).

300 mg kapslid

Iga kapsel sisaldab 300 mg atasanaviiri (sulfaadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

150 mg kapslid

Iga kapsel sisaldab 84 mg laktoosmonohüdraati.

200 mg kapslid

Iga kapsel sisaldab 112 mg laktoosmonohüdraati.

300 mg kapslid

Iga kapsel sisaldab 168 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

150 mg kapslid

Atazanavir Mylan 150 mg kapslid on rohekassinised ja sinised läbipaistmatud kõva kestaga želatiinist kapslid, mis on täidetud valge kuni kahvatukollase pulbriga ja mille pikkus on ligikaudu 19,3 mm. Kapslikaanele ja kapslikehale on musta trükivärviga teljesuunaliselt trükitud „AR150” ja selle kohale „MYLAN”.

200 mg kapslid

Atazanavir Mylan 200 mg kapslid on sinised ja rohekassinised läbipaistmatud kõva kestaga želatiinist kapslid, mis on täidetud valge kuni kahvatukollase pulbriga ja mille pikkus on ligikaudu 21,4 mm. Kapslikaanele ja kapslikehale on musta trükivärviga teljesuunaliselt trükitud „AR200” ja selle kohale „MYLAN”.

300 mg kapslid

Atazanavir Mylan 300 mg kapslid on punased ja rohekassinised läbipaistmatud kõva kestaga želatiinist kapslid, mis on täidetud valge kuni kahvatukollase pulbriga ja mille pikkus on ligikaudu 23,5 mm. Kapslikaanele ja kapslikehale on musta trükivärviga teljesuunaliselt trükitud „AR300” ja selle kohale „MYLAN”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Atazanavir Mylan kombinatsioonis väikeses annuses ritonaviiriga ja teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud HIV-1 nakkuse raviks täiskasvanutele ja lastele vanuses 6 aastat ning vanemad (vt lõik 4.2).

Täiskasvanud patsientidelt saadud viroloogiliste ja kliiniliste andmete alusel ei ole eeldatavasti kasu patsientidele, kes on infitseeritud mitme proteaasi inhibiitori suhtes resistentsete viirustüvedega (≥ 4 PI mutatsioonid).

Atazanavir Mylani kasuks otsustamine peab põhinema eelnevalt retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanute ja laste viirusresistentsuse määramise tulemustel ja varasemal ravil (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada vaid HIV-infektsiooni ravi alal kogenud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Atasnaviiri soovitatav annus on 300 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas, mis võetakse koos söögiga. Ritonaviiri kasutatakse atasnaviiri farmakokineetika mõjutamiseks (vt lõigud 4.5 ja 5.1). (Vt ka lõik 4.4 „Ritonaviiri ärajätmine ainult piiravatel tingimustel“).

Lapsed (vanuses 6 aastat kuni 18 aastani ja kehakaaluga vähemalt 15 kg): Atazanavir Mylani kapslite annus lastele sõltub kehakaalust nagu toodud tabelis 1 ja ei tohi ületada täiskasvanutele soovitatud annust. Atazanavir Mylani kapsleid peab võtma koos ritonaviiriga ning need tuleb manustada koos toiduga.

| Tabel 1: Atazanavir Mylani kapslite ja ritonaviiri annused lastele (vanuses 6 kuni 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15 kg) | | |
|--|--|--|
| Kehakaal (kg) | Atazanavir Mylani annus üks kord ööpäevas | ritonaviiri annus üks kord ööpäevas^a |
| 15...35 | 200 mg | 100 mg |
| vähemalt 35 | 300 mg | 100 mg |

^a Ritonaviiri kapslid, tabletid või suukaudne lahus.

Lapsed (vähemalt 3 kuu vanused ja kehakaaluga vähemalt 5 kg): vähemalt 3 kuu vanuste ja vähemalt 5 kg kaaluvate laste jaoks on saadaval sama toimeainet sisaldav suukaudne pulber (vt vastavat suukaudse pulbri ravimi omaduste kokkuvõtet). Suukaudselt pulbrilt on soovitatav kapslitele üle minna niipea, kui patsiendid on võimelised järjepidevalt kapsleid neelama.

Ravimvormide vahetamisel võib olla vaja muuta annust. Tutvuge vastava ravimvormi annustamistabeliga (vt vastavat suukaudse pulbri ravimi omaduste kokkuvõtet).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Annust ei ole vaja kohandada. Hemodialüüsi saavatele patsientidele ei ole Atazanavir Mylan koos ritonaviiriga soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Atazanaviiri ritonaviiriga kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Atazanavir Mylani ritonaviiriga kasutamine kerge maksakahjustusega patsientidel nõuab ettevaatust. Atazanavir Mylanit koos ritonaviiriga ei tohi kasutada keskmise ja raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Kui ritonaviir jäetakse ära esialgsest soovitatud ritonaviiriga võimendatud raviskeemist (vt lõik 4.4), võib võimendamata atazanaviiri kerge maksakahjustuse korral kasutada annuses 400 mg ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel vähendatud annuses 300 mg üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.2). Võimendamata atazanaviiri ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel.

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

Raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal

Atazanaviir 300 mg koos ritonaviiriga 100 mg ritonaviiriga ei pruugi tagada atazanaviiri piisavat ekspositsiooni, eriti kui atazanaviiri või kogu raviskeemi efektiivsus on vähenenud resistentsuse tõttu. Piiratud hulga andmete ning patsientidevaheliste erinevuste tõttu võib raseduse ajal adekvaatse ekspositsiooni tagamiseks kaaluda terapeutilist ravimikontsentratsiooni jälgimist (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM).

Atazanaviiri ekspositsiooni edasise vähenemise risk võib esineda siis, kui atazanaviiri manustatakse koos ravimitega, mis teadaolevalt võivad vähendada ekspositsiooni (nt tenofoviirdisoproksiil või H₂-retseptorite antagonist).

- Kui tenofoviirdisoproksiili või H₂-retseptorite antagonistide kasutamine on vajalik, tuleb kaaluda annuse (400 mg atazanaviiri ja 100 mg ritonaviiri) suurendamist koos TDM rakendamisega (vt lõigud 4.6 ja 5.2).
- Atazanaviiri koos ritonaviiriga kasutamine ei ole soovitatav rasedatel patsientidel, kes saavad nii tenofoviirdisoproksiili kui ka H₂-retseptorite antagonistide.

(Vt lõik 4.4 „Ritonaviiri ärajätmine ainult piiravatel tingimustel“)

Sünnitusjärgne periood:

Raseduse teise ja kolmanda trimestri aegse atazanaviiri ekspositsiooni võimaliku vähenemise järgselt võib see pärast sünnitust suurened kahe kuu jooksul (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb patsiente sünnitusjärgselt hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete esinemise suhtes.

Selle aja jooksul peavad sünnitusjärgsed patsiendid järgima neidsamu annustamissoovitusi nagu mitterasedad patsiendid, kaasa arvatud soovitusel teadaolevalt atazanaviiri ekspositsiooni mõjutavate ravimite samaaegseks kasutamiseks (vt lõik 4.5).

Lapsed (alla 3 kuu vanused)

Ohutusega seotud põhjustel ei tohi Atazanavir Mylanit kasutada lastel vanuses alla 3 kuud, võttes arvesse võimalikku kernikteruse riski.

Manustamisviis:

Suukaudne. Kapslid tuleb neelata tervelt.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Atazanavir Mylan on vastunäidustatud raske maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). Atazanavir Mylan koos ritonaviiriga on vastunäidustatud mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

Samaaegne kasutamine koos simvastatiini või lovastatiiniga (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos rifampitsiiniga (vt lõik 4.5).

Manustamine koos PDE5 inhibiitori sildenafiliga, kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks (vt lõik 4.5). Manustamine koos sildenafiliga kasutamisel erektsioonihäirete raviks vt lõigud 4.4 ja 4.5.

Kasutamine koos ravimitega, mis on tsütokroom P450 CYP3A4 isovormi substraadid ja millel on kitsas terapeutiline vahemik (nt kvetiapiin, lurasidoon, alfusosiin, astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil, triasolaam, suukaudselt manustatav midasolaam (hoiatust parenteraalselt manustatava midasolaami osas vt lõik 4.5), lomitapiid ning tungaltera alkaloidid, eeskätt ergotamiin, dihüdroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin) (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos grasopreviiri sisaldavate ravimitega, sealhulgas elbasviir/grasopreviir fikseeritud annuses kombinatsiooniga (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos glekapreviir/pibrentasviir fikseeritud annuses kombinatsiooniga (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos toodetega, mis sisaldavad lihtnaistepuna ürtil (*Hypericum perforatum*) (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Atasanaviiri koosmanustamist ritonaviiriga annustes üle 100 mg üks kord ööpäevas ei ole kliiniliselt uuritud. Suuremate ritonaviiri annuste kasutamine võib mõjutada atasanaviiri ohutusprofiili (kardiaalsed toimed, hüperbilirubineemia) ega ole seetõttu soovitatav. Ainult siis, kui atasanaviiri koos ritonaviiriga manustatakse samaaegselt koos efavirensiga, võib kaaluda ritonaviiri annuse suurendamist kuni annuseni 200 mg üks kord ööpäevas. Sel juhul peab olema tagatud põhjalik kliiniline jälgimine (vt allpool „Koostoimed teiste ravimitega“).

Kaasnevad haigused

Maksakahjustus

Atasanaviir metaboliseerub peamiselt maksas ning maksakahjustusega patsientidel on täheldatud selle plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Atasanaviiri efektiivsust ja ohutust olulise kaasneva maksahaigusega patsientidel ei ole uuritud. Kombineeritud antiretroviirusravi saavatel kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks. B- või C-hepatiidi korral kasutatavate viirusvastaste ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb tutvuda nende omaduste kokkuvõtetega (vt lõik 4.8).

Maksafunktsiooni häirete võimalus on suurem olemasoleva maksafunktsiooni häirega, sealhulgas aktiivse kroonilise hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud antiretroviirusravi ning neid tuleb jälgida vastavalt ravistandarditele. Maksahaiguse süvenemise tunnuste ilmnemisel tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidele ei ole annuse kohandamine vajalik. Hemodialüüsi saavatele patsientidele ei ole soovitatav kasutada Atazanavir Mylanit (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

QT-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes atasanaviiriga on täheldatud asümptomaatilist PR-intervalli pikenemist. PR-intervalli pikenemist indutseerivate ravimite kasutamine nõuab ettevaatust. Teadaoleva juhtehäirega

(teise astme või raskem atrioventrikulaarblokaad või Hisi kimbu blokaad) patsientidel nõuab Atazanavir Mylani kasutamine ettevaatust ning seda võib määrata ainult siis, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõik 5.1). Ettevaatus on vajalik, kui Atazanavir Mylanit manustatakse koos ravimitega, mis potentsiaalselt pikendavad QT-intervalli ja/või manustatakse patsientidele, kellel esinevad riskifaktorid (bradükardia, kaasasündinud pikenenud QT-intervall, elektrolüütide tasakaalu häired (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Hemofiilia patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiilia patsientidel on teatatud verejooksude sagenemisest, sealhulgas spontaansetest nahaalustest hematoomidest ja hemartroosidest. Osale patsientidest manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel kirjeldatud juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või taasalustati see pärast katkestamist. Arvatavalt on tegemist põhjusliku seosega, kuigi täpne toimemehhanism ei ole kindlaks tehtud. Hemofiiliaga patsiente tuleb teavitada suurenenud verejooksu võimalusest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Kliinilistes uuringutes on näidatud, et atazanaviir (koos või ilma ritonaviirita) põhjustab vähem düslipideemiat kui võrdlusravimid.

Hüperbilirubineemia

Atazanaviiri saanud patsientidel on esinenud UDP-glükuronosültransferaasi (UGT) inhibeerimisest tingitud kaudse (mitte-konjugeeritud) bilirubiini sisalduse pöörduv suurenemine (vt lõik 4.8). Atazanavir Mylanit saavatel patsientidel peab kaaluma bilirubiinisalduse suurenemisega koos ilmneva maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu korral nende alternatiivseid etioloogiaid. Kui ikterus või skleerade kollasus on patsiendile vastuvõetamatu, võib Atazanavir Mylani asemel kaaluda alternatiivset antiretroviirusravi. Atazanaviiri annuse vähendamine ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada ravitoime vähenemist ning resistentsuse tekkimist.

Ka indinaviir on assotsieerunud UGT inhibeerimisest tingitud kaudse (mitte-konjugeeritud) hüperbilirubineemiaga. Atazanaviiri ja indinaviiri kombineerimist ei ole uuritud ja nende koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Ritonaviiri ärajätmine ainult piiravatel tingimustel

Soovitatav standardravi on ritonaviiriga võimendatud atazanaviir, mis tagab optimaalsed farmakokineetilised näitajad ja viroloogilise supressiooni taseme.

Ritonaviiri ärajätmine atazanaviiri võimendatud raviskeemist ei ole soovitatav, kuid seda võib kaaluda täiskasvanud patsientidel, kes kasutavad atazanaviiri annuses 400 mg üks kord ööpäevas koos toiduga, järgmistel kombineeritud piiravatel tingimustel:

- eelneva viroloogilise ebaõnnestumise puudumine;
- mittedääratav viiruse hulk viimase 6 kuu jooksul praeguse raviskeemi kasutamisel;
- viiruse tüved ei sisalda HIV resistentsusega seotud mutatsioone praeguse raviskeemi suhtes.

Atazanaviiri manustamist ilma ritonaviirita ei tohi kaaluda patsientidel, kes saavad tenofoviirdisoproksiili sisaldavat foonravi ja teisi samaaegselt kasutatavaid ravimeid, mis vähendavad atazanaviiri biosaadavust (vt lõik 4.5 „Ritonaviiri ärajätmine soovitatavast atazanaviiri võimendatud raviskeemist“), või kui esineb probleeme ravijärgimusega.

Atasanaviiri ilma ritonaviirita ei tohi kasutada rasedatel patsientidel, sest selle tagajärjel ei pruugi ravimi ekspositsioon olla optimaalne, tuues kaasa ema infektsiooni ebapiisava ravi ja vertikaalse ülekande.

Kolelitiaas

Atasanaviiriga ravi saavatel patsientidel on teatatud kolelitiaasi (vt lõik 4.8). Mõni patsient on vajanud hospitaliseerimist täiendavateks protseduurideks ning mõnel patsiendil on esinenud komplikatsioonid. Kolelitiaasi nähtude või sümptomite esinemisel võib kaaluda ravi ajutist katkestamist või lõpetamist.

Krooniline neeruhaigus

Turuletulekujärgselt on HIV-infektsiooniga patsientidel, keda raviti atasanaviiriga, koos ritonaviiriga või ilma, teatatud kroonilisest neeruhaigusest. Suures prospektiivses jälgimisuuringus leiti seos kroonilise neeruhaiguse esinemissageduse suurenemise ja atasanaviiri/ritonaviiri sisaldava raviskeemi kumulatiivse kasutamise vahel esialgselt normaalse eGFR-ga HIV-infektsiooniga patsientidel. Seda seost täheldati sõltumatult tenofoviirdisoproksiili manustamisest. Kogu ravi vältel tuleb patsientide neerufunktsiooni regulaarselt jälgida (vt lõik 4.8).

Nefrolitiaas

Atasanaviiriga ravi saavatel patsientidel on teatatud nefrolitiaasi (vt lõik 4.8). Mõni patsient on vajanud hospitaliseerimist täiendavateks protseduurideks ning mõnel patsiendil on esinenud komplikatsioonid. Mõnel juhul on nefrolitiaasi seostatud ägeda neerukahjustuse või neerupuudulikkusega. Nefrolitiaasi nähtude või sümptomite esinemisel võib kaaluda kas ravi ajutist katkestamist või lõpetamist.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamist, alkoholi tarvitamist, rasket immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksit), on teatatud osteonekroosi juhtudest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada pöörduda abi saamiseks arsti poole, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Lööve ja sellega seotud sündroomid

Lööbeid esineb tavaliselt kerge kuni mõõduka makulopapuloosse nahalööbena, mis tekib atasanaviiri ravi esimese kolme nädala jooksul.

Teatatud on Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), multiformse erüteemi, toksiliste nahalöövete ja ravimist tingitud lööbe koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) sündroomi tekkest atasanaviiri kasutanud patsientidel. Patsientidele tuleb selgitada, et nad jälgiksid hoolikalt

nahareaktsioonide tunnuste ja sümptomide teket. Raske lööbe korral tuleb atazanaviiri kasutamine lõpetada.

Parimaid tulemusi nende juhtude käsitlemisel on andnud varane diagnoosimine ja kahtlusosaluse ravimi kasutamise kiire lõpetamine. Kui patsiendil on atazanaviiri kasutamisel välja kujunenud SJS või DRESS, ei tohi atazanaviiri kasutamist uuesti alustada.

Koostoimed teiste ravimitega

Atazanavir Mylani ja atorvastatiini kombinatsiooni kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Atazanavir Mylani kasutamine koos nevirapiini ja efavirensiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui Atazanavir Mylani kasutamine koos NNRTI-ga osutub vajalikuks, tuleks Atazanavir Mylani ja ritonaviiri annust suurendada vastavalt annuseni 400 mg ja 200 mg kombinatsioonis koos efavirensiga ning vajalik on hoolikas kliiniline monitooring.

Atazanaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A4 kaudu. Atazanavir Mylani manustamine koos CYP3A4 indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Erektsioonihäirete raviks kasutatavad PDE5 inhibiitorid: eriline ettevaatus on vajalik PDE5 inhibiitorite (sildenafilil, tadalafilil või vardenafilil) määramisel erektsioonihäirete raviks patsientidele, kes saavad Atazanavir Mylanit. Atazanavir Mylani manustamisel koos nende ravimitega võib nende kontsentratsioon oluliselt suurened ja põhjustada PDE5-st tingitud kõrvaltoimeid nagu hüpotensioon, nägemise muutused ja priapism (vt lõik 4.5).

Vorikonasooli kasutamine koos Atazanavir Mylani ja ritonaviiriga ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasu/riski suhte hindamisel osutub vorikonasooli kasutamine otstarbekas.

Enamusel patsientidest võib eeldada nii vorikonasooli kui ka atazanaviiri ekspositsiooni vähenemist. Vähestel patsientidel, kellel puudub funktsionaalne CYP2C19 alleel, võib eeldada vorikonasooli ekspositsiooni olulist suurenemist (vt lõik 4.5).

Atazanavir Mylani ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

Salmeterooli ja Atazanavir Mylani samaaegsel kasutamisel võivad sagedana salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed. Salmeterooli kasutamine koos Atazanavir Mylaniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Atazanaviiri absorptsioon võib olla vähenenud kui mao pH on tõusnud, põhjusest olenemata.

Atazanavir Mylani manustamine koos prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui Atazanavir Mylani manustamine koos prootonpumba inhibiitoriga osutub vältimatuks, tuleb lisaks soovitatavale kliinilisele jälgimisele suurendada atazanaviiri annust kuni 400 mg-ni koos 100 mg ritonaviiriga; samuti ei tohi ületada prootonpumba inhibiitori annust, mis vastab omeprasooli 20 mg annusele.

Atazanaviiri kombinatsiooni samaaegset kasutamist koos teiste hormonaalsete kontratseptiividega või norgestimaadi või noretindrooni asemel muud progestogeeni sisaldava suukaudse kontratseptiiviga ei ole uuritud ning seetõttu tuleks neist hoiduda (vt lõik 4.5).

Lapsed

Ohutus

Lastel on täheldatud täiskasvanutega võrreldes sagedasemat asümptomaatilist PR-intervalli pikenemist. Lastel on teatatud asümptomaatilises esimese ja teise astme AV-blokaadist (vt lõik 4.8). PR-intervalli pikenemist indutseerida võivate ravimite kasutamisel on vajalik ettevaatus. Varasemalt olemasolevate juhtehäirete (teise või kõrgema astme atrioventrikulaarne või Hisi kimbu blokaad) korral võib Atazanavir Mylanit kasutada ettevaatusega vaid siis, kui eeldatav kasu on suurem riskist. Kliiniliste leidude (nt. bradükardia) korral on soovitatav kardiaalsete monitooring.

Efektiivsus

Atazanaviir/ritonaviir ei ole efektiivne mitmete resistentsust põhjustavate mutatsioonidega viirustüvede suhtes.

Abiained

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna ritonaviir on tugevam CYP3A4 inhibiitor kui atazanaviir, domineerib ravimite metaboolsetes koostoimetes ritonaviiri profiil, kui seda manustatakse koos atazanaviiriga. Enne ravi alustamist atazanaviiri ja ritonaviiriga tuleb tutvuda ritonaviiri omaduste kokkuvõttega.

Atazanaviir metaboliseerub maksas CYP3A4 vahendusel. Ta on CYP3A4 inhibiitor. Seega on atazanaviir vastunäidustatud koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ning kitsa terapeutilise indeksiga nagu kvetiapiin, lurasidoon, alfusosiin, astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil, triasolaam, suukaudselt manustatav midasolaam, lomitapiid ning tungaltera alkaloidid, eeskätt ergotamiin ja dihidroergotamiin (vt lõik 4.3).

Atazanaviiri manustamine koos grasopreviiri sisaldavate ravimitega, sealhulgas elbasviir/grasopreviir fikseeritud annuses kombinatsiooniga on vastunäidustatud, kuna grasopreviiri ja elbasviiri plasmakontsentratsioonid suurenevad ning grasopreviiri kontsentratsiooni suurenemise tõttu võib suureneda ALAT-i tõusu risk (vt lõik 4.3).

Atazanaviiri manustamine koos glekapreviir/pibrentasviir fikseeritud annuses kombinatsiooniga on vastunäidustatud, kuna võib suureneda ALAT-i tõusu risk glekapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioonide märkimisväärse suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).

Muud koostoimed

Koostoimed atazanaviiri ja teiste ravimite vahel on toodud allolevas tabelis (suurenemine on näidatud noolega "↑", vähenemine "↓", muutuseta "↔"). Teadaolev 90% usaldusvahemik (CI) on toodud sulgudes. Tabelis 2 toodud andmed on saadud tervetel katsealustel, kui ei ole märgitud teisiti. Oluline on märkida, et paljud uuringud on läbi viidud võimendamata atazanaviiriga, mis ei ole soovitatav atazanaviiri raviskeem (vt lõik 4.4).

Kui ritonaviiri ärajätmine on piiratud juhtudel meditsiiniliselt näidustatud (vt lõik 4.4), tuleb erilist tähelepanu pöörata atazanaviiri koostoimetele, mis võivad ritonaviiri puudumisel olla erinevad (vt pärast tabelit 2 toodud teavet).

Tabel 2: Atasanaviiri ja teiste ravimite vahelised koostoimed

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|---|--|--|
| HCV-VIIRUSE VASTASED RAVIMID | | |
| Grasopreviir 200 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas) | <p>Atasanaviir AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Atasanaviir C_{max}: ↑12% (↑1% ↑24%) Atasanaviir C_{min}: ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grasopreviir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grasopreviir C_{max}: ↑524% (↑342% ↑781%) Grasopreviir C_{min}: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Grasopreviiri kontsentratsioonid suurenesid atasanaviir/ritonaviiriga koosmanustamisel märkimisväärselt.</p> | Atasanaviiri manustamine koos elbasviir/grasopreviiriga on vastunäidustatud, kuna on oodata grasopreviiri plasmakontsentratsiooni märkimisväärset suurenemist ning sellest tulenevalt võib suurendada ALAT-i tõusu risk (vt lõik 4.3). |
| Elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas) | <p>Atasanaviir AUC: ↔7% (↓2% ↑17%) Atasanaviir C_{max}: ↑2% (↓4% ↑8%) Atasanaviir C_{min}: ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasviir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasviir C_{max}: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasviir C_{min}: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Elbasviiri kontsentratsioonid suurenesid atasanaviir/ritonaviiriga koosmanustamisel märkimisväärselt.</p> | |
| Sofosbuviir 400 mg / velpatasviir 100 mg /voksilapreviir 100 mg ühekordne annus* (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas) | <p>Sofosbuviir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuviir C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasviir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasviir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voksilapreviir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voksilapreviir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> | Atasanaviiri manustamisel koos voksilapreviiri sisaldavate ravimitega on oodata voksilapreviiri kontsentratsiooni suurenemist. Atasanaviiri manustamine koos voksilapreviiri sisaldavate raviskeemidega ei ole soovitatav. |
| | *Farmakokineetiliste koostoimete puudumise piirväärtused 70...143% | |
| | Toimet atasanaviiri ja ritonaviiri manustamisele pole uuritud. Oodatav: ↔ Atasanaviir ↔ Ritonaviir | |
| | Atasanaviiri/ritonaviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri vaheline koostoimemehhanism on OATP1B, P-gp ja CYP3A inhibeerimine. | |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|--|---|---|
| Glekapreviir 300 mg / pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas*) | Glekapreviir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glekapreviir C _{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) Glekapreviir C _{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentasviir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasviir C _{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasviir C _{min} : ↑129% (↑95% ↑168%) * On teatatud atasanaviiri ja ritonaviiri toimest glekapreviiri ja pibrentasviiri esimesele annusele. | Atasanaviiri manustamine koos glekapreviiri/pibrentasviiriga on vastunäidustatud, kuna võib suureneda ALAT-i tõusu risk glekapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioonide märkimisväärse suurenemise tõttu (vt lõik 4.3). |
| RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID | | |
| <i>Proteaasi inhibiitorid:</i> atasanaviiri/ritonaviiri ja teiste proteaasi inhibiitorite koosmanustamist ei ole uuritud, kuid võib eeldada teiste proteaasi inhibiitorite ekspositsiooni suurenemist. Seetõttu ei ole nende koosmanustamine soovitatav. | | |
| Ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas) Uuringud HIV-infektsiooniga patsientidel. | Atasanaviir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atasanaviir C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atasanaviir C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* *Atasanaviiri 300 mg ja ritonaviiri 100 mg (n=33) võrreldi koondanalüüsis atasanaviiriga 400 mg ilma ritonaviirita (n=28). Atasanaviiri ja ritonaviiri koostoimemehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine. | Ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas on atasanaviiri farmakokineetika võimendamiseks. |
| Indinaviir | Indinaviir on assotsieerunud UGT inhibeerimisest tingitud indirektse (mitte-konjugeeritud) hüperbilirubineemiaga. | Atasanaviiri samaaegne kasutamine koos indinaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). |
| Nukleosiidsed/nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d) | | |
| Lamivudiin 150 mg kaks korda ööpäevas+ zidovudiin 300 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas) | Ei täheldatud olulist mõju lamivudiini ja zidovudiini kontsentratsioonile. | Arvestades neid andmeid ning kuna ritonaviir ei mõjuta arvatavasti oluliselt NRTI-de farmakokineetikat, ei tohiks nimetatud ravimite ja atasanaviiri koosmanustamine muuta oluliselt nende samaaegselt manustatavate ravimite ekspositsiooni. |
| Abakaviir | Abakaviiri ja atasanaviiri koosmanustamine ei muuda oluliselt abakaviiri ekspositsiooni. | |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|---|--|--|
| <p>Didanosiin (puhverdatud tabletid) 200 mg/stavudiin 40 mg, mõlemad üksikannusena</p> <p>(atasanaviir 400 mg ühekordne annus)</p> | <p>Atasanaviir, manustatud samaaegselt koos ddI+d4T (tühja kõhuga) Atasanaviir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atasanaviir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atasanaviir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atasanaviir, manustatud 1 tund pärast ddI+d4T (tühja kõhuga) Atasanaviir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atasanaviir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atasanaviir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Atasanaviiri kontsentratsioon vähenes oluliselt manustamisel koos didanosiiini (puhverdatud tabletid) ja stavudiiniga. Koostoime mehhanismiks on atasanaviiri lahustuvuse vähenemine seoses pH väärtuse suurenemisega didanosiiini puhverdatud tablettides olevate hapet neutraliseerivate komponentide toimet. Olulist mõju didanosiiini ja stavudiini kontsentratsioonile ei täheldatud.</p> | <p>Didanosiiini tuleb võtta tühja kõhuga 2 tundi pärast koos toiduga võetud atasanaviiri. Stavudiini ja atasanaviiri kooskasutamine ei muuda arvatavalt oluliselt stavudiini ekspositsiooni.</p> |
| <p>Didanosiin (gastroresistentne kapsel) 400 mg ühekordne annus</p> <p>(atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> | <p>Didanosiin (koos toiduga) Didanosiin AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosiin C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosiin C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Manustamisel koos didanosiiini gastroresistentse kapsliga ei täheldatud olulist mõju atasanaviiri kontsentratsioonile, kuid manustamine koos toiduga vähendas didanosiiini kontsentratsiooni.</p> | |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|---|---|---|
| <p>Tenofoviir disoproksiilfumaraat 300 mg üks kord ööpäevas</p> <p>(atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraati vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile.</p> <p>Uuringud HIV-infektsiooniga patsientidel.</p> | <p>Atasanaviir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atasanaviir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)* Atasanaviir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>* Atasanaviir/ritonaviir 300/100 mg manustatuna koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg (n=39) võrreldi erinevate kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsil atasanaviiri/ritonaviiriga 300/100 mg (n=33).</p> <p>Atasanaviiri/ritonaviiri efektiivsus kombinatsioonis koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga eelnevalt ravi saanud patsientidel selgus kliinilisest uuringust 045 ja eelnevat ravi mittesaanud patsientidel kliinilisest uuringust 138 (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Atasanaviiri ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi koostoime mehhanism ei ole teada.</p> | <p>Tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga koosmanustamisel on soovitatav manustada 300 mg atasanaviiri koos 100 mg ritonaviiri ja 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga (kõik ühekordse annusena koos toiduga).</p> |
| <p>Tenofoviir disoproksiilfumaraat 300 mg üks kord ööpäevas</p> <p>(atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraati vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile.</p> | <p>Tenofoviir disoproksiilfumaraat AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofoviir disoproksiilfumaraat C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofoviir disoproksiilfumaraat C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p> | <p>Patsiente tuleb hoolikalt jälgida tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga seotud kõrvaltoimete suhtes, sealhulgas neerukahjustuse suhtes.</p> |
| <i>Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)</i> | | |
| <p>Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas</p> <p>(atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> | <p>Atasanaviir (õhtul): kõik manustatud koos toiduga Atasanaviir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atasanaviir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atasanaviir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*</p> | <p>Efavirensi manustamine koos atasanaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4)</p> |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|--|---|--|
| <p>Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas</p> <p>(atasevaniir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 200 mg üks kord ööpäevas)</p> | <p>Atasevaniir (öhtul): kõik manustatud koos toiduga</p> <p>Atasevaniir AUC ↔6% (↓10% ↑26%)*/**</p> <p>Atasevaniir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%)*/**</p> <p>Atasevaniir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%)*/**</p> <p>* Kui võrreldi atasevaniiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg üks kord ööpäevas manustatuna öhtul ilma efavirensita. Atasevaniiri C_{min}, vähenemine võib olla negatiivse mõjuga atasevaniiri efektiivsusele. Efavirensi/atasevaniiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 induktsioon.</p> <p>** varasema võrdluse põhjal.</p> | |
| <p>Nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas</p> <p>(atasevaniir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>Uuring HIV-infektsiooniga patsientidel</p> | <p>Nevirapiin AUC ↑26% (↑17% ↑36%)</p> <p>Nevirapiin C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%)</p> <p>Nevirapiin C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atasevaniir AUC ↓19% (↓35% ↑2%)*</p> <p>Atasevaniir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%)*</p> <p>Atasevaniir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%)*</p> <p>* Kui võrreldi atasevaniiri 300 mg ja ritonaviiri 100 mg ilma nevirapiiniga. Atasevaniiri C_{min}, vähenemine võib olla negatiivse mõjuga atasevaniiri efektiivsusele. Nevirapiini/atasevaniiri koostoimemehhanismiks on CYP3A4 induktsioon.</p> | <p>Nevirapiini manustamine koos atasevaniiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4)</p> |
| <i>Integraasi inhibiitorid</i> | | |
| <p>Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas</p> <p>(atasevaniir/ritonaviir)</p> | <p>Raltegraviir AUC ↑41%</p> <p>Raltegraviir C_{max} ↑24%</p> <p>Raltegraviir C_{12hr} ↑77%</p> <p>Toime mehhanismiks on UGT1A1 inhibeerimine</p> | <p>Raltegraviiri annust ei ole vaja muuta.</p> |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|---|--|--|
| ANTIBIOOTIKUMID | | |
| Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas) | Klaritromütsiin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromütsiin C _{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromütsiin C _{min} ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klaritromütsiin 14-OH klaritromütsiin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromütsiin C _{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromütsiin C _{min} ↓62% (↓66% ↓58%) Atasanaviir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atasanaviir C _{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atasanaviir C _{min} ↑91% (↑66% ↑121%) Klaritromütsiini annuse vähendamisel võib 14-OH klaritromütsiini kontsentratsioon langeda alla terapeutilist taset. Klaritromütsiini/atasanaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine. | Annuse vähendamine ei ole soovitatav; seetõttu on vajalik ettevaatus atasanaviiri manustamisel koos klaritromütsiiniga. |
| SEENTEVASTASED AINED | | |
| Ketokonasool 200 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas) | Ei täheldatud olulist mõju atasanaviiri kontsentratsioonile. | Ketokonasooli ja itrakonasooli tuleb koos atasanaviiri/ritonaviiriga kasutada ettevaatusega. Ketokonasooli ja itrakonasooli suured annused (>200 mg/ööpäevas) ei ole soovitatavad. |
| Itrakonasool | Itrakonasool, nagu ka ketokonasool, on CYP3A4 tugev inhibiitor ning substraat. | |
| | Teiste võimendatud PI ja ketokonasooli kohta saadud andmete alusel, kus ketokonasooli AUC suurenes 3 korda, võib eeldada, et atasanaviir/ritonaviir suurendavad ketokonasooli või itrakonasooli kontsentratsiooni. | |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|---|--|--|
| <p>Vorikonasool 200 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>Vähemalt ühe funktsionaalse CYP2C19 alleeliga isikud.</p> | <p>Vorikonasool AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonasool C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonasool C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atasanaviir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atasanaviir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atasanaviir C_{min} ↓ 20 % (↓28 % ↓10%)</p> <p>Ritonaviir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonaviir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonaviir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Enamusel vähemalt ühe funktsionaalse CYP2C19 alleeliga patsientidest võib eeldada nii vorikonasooli kui ka atasanaviiri ekspositsiooni vähenemist.</p> | <p>Vorikonasooli ja atasanaviiri koos ritonaviiriga samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, kui kasu/riski suhte põhjal ei ole vorikonasooli kasutamine vajalik (vt lõik 4.4).</p> <p>Kui patsient vajab ravi vorikonasooliga, tuleks võimalusel määrata CYP2C19 genotüüp.</p> <p>Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vältimatu, tuleb vastavalt CYP2C19 staatusele arvestada järgnevaid soovitusi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vähemalt ühe funktsionaalse CYP2C19 alleeliga patsientidel, nii vorikonasooli (kliinilised nähud) kui ka atasanaviiri (viroloogiline ravivastus) efektiivsuse vähenemise hoolikas kliiniline jälgimine. |
| <p>Vorikonasool 50 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>Funktsionaalse CYP2C19 alleelita isikud.</p> | <p>Vorikonasool AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonasool C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonasool C_{min} ↑765% (↑571% ↑1,020%)</p> <p>Atasanaviir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atasanaviir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atasanaviir C_{min} ↓ 31 % (↓46 % ↓13%)</p> <p>Ritonaviir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonaviir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonaviir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Vähestel ilma funktsionaalse CYP2C19 alleelita patsientidel võib eeldada vorikonasooli ekspositsiooni olulist suurenemist.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - ilma funktsionaalse CYP2C19 alleelita patsiendid, soovitatav on vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete hoolikas kliiniline jälgimine. <p>Kui genotüpiseerimine ei ole võimalik, tuleb teostada täielik ohutuse ja efektiivsuse järelevalve.</p> |
| <p>Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas</p> <p>(atasanaviir 300 mg ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> | <p>Atasanaviiri/ritonaviiri samaaegne manustamine koos flukonasooliga ei mõjutanud oluliselt atasanaviiri ja flukonasooli kontsentratsioone.</p> | <p>Flukonasooli ja atasanaviiri annuseid ei ole vaja kohandada.</p> |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|---|---|--|
| MÜKOBAKTERITE VASTASED RAVIMID | | |
| <p>Rifabutiin 150 mg kaks korda nädalas</p> <p>(atasanaviir 300 mg ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> | <p>Rifabutiin AUC ↑48% (↑19% ↑84%)** Rifabutiin C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%)** Rifabutiin C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%)**</p> <p>25-O-desatsetüül-rifabutiin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)** 25-O-desatsetüül-rifabutiin C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%)** 25-O-desatsetüül-rifabutiin C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%)**</p> <p>** Võrrelduna vaid rifabutiiniga 150 mg üks kord ööpäevas. Kogu rifabutiin ja 25-O-desatsetüül-rifabutiin AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Varasemates uuringutes rifabutiin ei mõjutanud atasanaviiri farmakokineetikat.</p> | <p>Kasutamisel koos atasanaviiriga on rifabutiini soovitatavaks annuseks 150 mg 3 korda nädalas kindlatel nädalapäevadel (näiteks esmaspäeval, kolmapäeval, reedel). Rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, kaasa arvatud neutroopenia ja uveit, täpsema jälgimise vajadus on seotud rifabutiini ekspositsiooni arvatava suurenemisega. Edasine rifabutiini annuse vähendamine kuni annuseni 150 mg kaks korda nädalas kindlatel nädalapäevadel on soovitatav, kui patsient ei talu annust 150 mg 3 korda nädalas. Tuleb silmas pidada, et annus 150 mg kaks korda nädalas ei pruugi tagada rifabutiini optimaalset ekspositsiooni, mistõttu on risk resistentsusele rifabutiini suhtes ja ravi ebaõnnestumisele. atasanaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.</p> |
| <p>Rifampitsiin</p> | <p>Rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija ja põhjustab atasanaviiri AUC vähenemise 72%, mille tulemusena võib tekkida ravi viroloogiline ebaõnnestumine ja resistentsus. Vähenenud ekspositsiooni kompenseerimisel atasanaviiri või teiste proteaasi inhibiitorite ja ritonaviiri annuste suurendamisega on täheldatud maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.</p> | <p>Rifampitsiini ja atasanaviiri kombinatsiooni kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p> |
| ANTIPSÜHHOOTILISED AINED | | |
| <p>Kvetiapiin</p> | <p>Kvetiapiini kontsentratsioon suureneb CYP3A4 inhibeerimise tõttu atasanaviiri poolt.</p> | <p>Kvetiapiini manustamine koos atasanaviiriga on vastunäidustatud, sest atasanaviiri toimel võib suurenda kvetiapiiniga seotud toksilisus. Kvetiapiini plasmakontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada kooma (vt lõik 4.3).</p> |
| <p>Lurasidoon</p> | <p>Atasanaviir tõstab eeldatavasti lurasidooni plasmataset CYP3A4 inhibeerimise tõttu.</p> | <p>Lurasidooni manustamine koos atasanaviiriga on vastunäidustatud, kuna sel juhul võib suurenda lurasidooniga seotud toksilisus (vt lõik 4.3).</p> |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|--|---|--|
| MAOHAPPE SEKRETSIOONI VÄHENDAVAD RAVIMID | | |
| <i>H₂-retseptori antagonistid</i> | | |
| Ilma tenofoviirita | | |
| Atasanaviiri/ritonaviiri soovitatav annus 300/100 mg üks kord ööpäevas HIV-infektsiooniga patsientidel | | Patsientidel, kes ei kasuta tenofoviiri tuleb atasanaviiri 300 mg ja ritonaviiri 100 mg kombinatsiooni manustamisel koos H ₂ -retseptori antagonistiga jälgida, et ei ületataks 20 mg kaks korda päevas famotidiini või sellega ekvivalentset annust. Kui suurema H ₂ -retseptori antagonisti annuse (nt famotidiini 40 mg kaks korda ööpäevas või sellega ekvivalentne annus) kasutamine on vajalik, tuleb kaaluda 300/100 mg atasanaviiri/ritonaviiri annuse suurendamist kuni 400/100 mg. |
| Famotidiin 20 mg kaks korda ööpäevas | Atasanaviir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atasanaviir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atasanaviir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%) | |
| Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas | Atasanaviir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atasanaviir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atasanaviir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%) | |
| Atasanaviiri/ritonaviiri suurendatud annus 400/100 mg üks kord ööpäevas tervetel vabatahtlikel | | |
| Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas | Atasanaviir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atasanaviir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atasanaviir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%) | |
| Koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg üks kord ööpäevas (mis vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiile) | | |
| HIV-infektsiooniga patsientidel soovitatavas annuses 300/100 mg atasanaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas | | Patsientidel, kes kasutavad tenofoviirdisoproksiilfumaraati Kui atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni manustamist koos nii tenofoviirdisoproksiilfumaraadi kui ka H ₂ -retseptori antagonistiga peetakse mõõdapäasmatuks, on soovitatav atasanaviiri/ritonaviiri annuse suurendamine kuni 400/100 mg. Famotidiini annusele 40 mg kaks korda ööpäevas ekvivalentset annust ei tohi ületada. |
| Famotidiin 20 mg kaks korda ööpäevas | Atasanaviir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atasanaviir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%)* Atasanaviir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%)* | |
| Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas | Atasanaviir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atasanaviir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%)* Atasanaviir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%)* | |
| HIV-infektsiooniga patsientidel suurendatud annuses 400/100 mg atasanaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas | | |
| Famotidiin 20 mg kaks korda päevas | Atasanaviir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atasanaviir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atasanaviir C _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)* | |
| Famotidiin 40 mg kaks korda päevas | Atasanaviir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* | |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|---|---|---|
| | <p>Atasnaviir C_{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atasnaviir C_{min} ↔1,3% (↓10% ↑15%)* * Ühekordne annus koos söögiga võrreldes atasanaviiriga 300 mg üks kord ööpäevas koos ritonaviiri 100 mg üks kord ööpäevas ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg. Kui võrrelda atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos ritonaviiriga 100 mg üks kord ööpäevas ilma tenofoviirdisoproksiilfumaraadita võib eeldada atasanaviiri kontsentratsiooni täiendavat ligikaudu 20% langust.</p> <p>Koostoime mehhanismiks on atasanaviiri lahustuvuse vähenemine mao pH suurenemise tõttu H₂-blokaatorite toimel.</p> | |
| <i>Prootonpumba inhibiitorid</i> | | |
| <p>Omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas</p> <p>(atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> | <p>Atasnaviir (hommikul): 2 tundi pärast omeprasooli Atasnaviir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atasnaviir C_{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atasnaviir C_{min} ↓65% (↓71% ↓59%)</p> | <p>Atasnaviiri manustamine koos ritonaviiri ja prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav. Kui see on vältimatu, on soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine koos annuse suurendamisega atasanaviiri kuni 400 mg koos 100 mg ritonaviiriga; 20 mg omeprasoolile vastavat prootonpumba inhibiitori annust ei tohi ületada (vt lõik 4.4).</p> |
| <p>Omeprasool 20 mg üks kord ööpäevas</p> <p>(atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> | <p>Atasnaviir (hommikul): 1 tund pärast omeprasooli Atasnaviir AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Atasnaviir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%)* Atasnaviir C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%)*</p> <p>* Kui võrreldi atasanaviiri 300 mg üks kord ööpäevas koos ritonaviiriga 100 mg üks kord ööpäevas.</p> <p>AUC, C_{max}, ja C_{min} vähenemine ei muutunud, kui atasanaviiri/ritonaviiri suurendatud annuse manustamine (400/100 mg üks kord ööpäevas eraldati omeprasoolist ajaliselt 12 tundi. Kuigi vastavad uuringud puuduvad, võib eeldada sama ka teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel. See atasanaviiri ekspositsiooni vähenemine võib olla negatiivse mõjuga atasanaviiri efektiivsusele. Koostoime mehhanismiks on atasanaviiri lahustuvuse vähenemine mao sisu pH suurenemisel prootonpumba inhibiitori toimel.</p> | |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|---|---|--|
| <i>Antatsiidid</i> | | |
| Antatsiidid ja puhvleid sisaldavad ravimid | Atasanaviiri vähenenud plasmakontsentratsioon võib olla tingitud mao sisu pH suuremisest, kui samaaegselt atasanaviiriga manustati antatsiide või muid puhverdatud ravimeid. | Atasanaviiri tuleb manustada 2 tundi enne või 1 tund pärast antatsiide või puhvrit sisaldavat ravimit. |
| ALFA 1-ADRENORETSEPTORITE ANTAGONISTID | | |
| Alfusosiin | Alfusosiini kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mis võib põhjustada hüpotensiooni. Koostoimemehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt. | Alfusosiini kasutamine koos atasanaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3) |
| ANTIKOAGULANDID | | |
| <i>Otsese toimega suukaudsed antikoagulandid (DOAC)</i> | | |
| Apiksabaan Rivaroksabaan | Apiksabaani ja rivaroksabaani kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mille tulemusena võib suureneva veritsusohu (verejooksu risk). Koostoime mehhanism on CYP3A4/ ja P-gp inhibeerimine atasanaviiri/ritonaviiri poolt. Ritonaviir on tugev CYP3A4 ja P-gp inhibiitor. Atasanaviir on CYP3A4 inhibiitor. Võimalik P-gp inhibeerimine atasanaviiri poolt on teadmata ja seda ei saa välistada. | Apiksabaani või rivaroksabaani ja atasanaviiri koos ritonaviiriga koosmanustamine ei ole soovitatav. |
| Dabigatraan | Dabigatraani kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mille tulemusena võib suureneva veritsusohu (verejooksu risk). Koostoime mehhanism on P-gp inhibeerimine. Ritonaviir on tugev P-gp inhibiitor. Võimalik P-gp inhibeerimine atasanaviiri poolt on teadmata ja seda ei saa välistada. | Dabigatraani ja atasanaviiri koos ritonaviiriga koosmanustamine ei ole soovitatav. |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|--|---|---|
| Edoksabaan | Edoksabaani kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mille tulemusena võib suureneda veritsusohk (verejooksu risk). Koostoimemehhanism on P-gp inhibeerimine atasanaviiri/ritonaviiri poolt. Ritonaviir on tugev P-gp inhibiitor. Võimalik P-gp inhibeerimine atasanaviiri poolt on teadmata ja seda ei saa välistada. | Edoksabaani kasutamisel koos atasanaviiriga tuleb olla ettevaatlik. Edoksabaani sobivate annustamissoovituste kohta edoksabaani ja P-gp inhibiitorite koosmanustamisel, tutvuge palun edoksabaani ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudega 4.2 ja 4.5. |
| <i>K-vitamiini antagonistid</i> | | |
| Varfariin | Atasanaviiri samaaegsel kasutamisel võib tekkida varfariini kontsentratsiooni suurenemine või vähenemine. | Atasanaviiri ravi ajal on soovitatav hoolikalt jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtusi, eriti ravi alguses. |
| EPILEPSIAVASTASED AINED | | |
| Karbamasepiin | Atasanaviir võib karbamasepiini plasmataset tõsta CYP3A4 inhibeerimise tõttu. Karbamasepiini indutseeriva toime tõttu ei saa välistada atasanaviiri ekspositsiooni vähenemist. | Ettevaatus on vajalik karbamasepiini kasutamisel koos atasanaviiriga. Vajadusel tuleb jälgida karbamasepiini kontsentratsiooni seerumis ning annust vastavalt kohandada. Tuleb hoolikalt jälgida patsiendi virooloogilist ravivastust. |
| Fenütoiin, fenobarbitaal | CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerimise tõttu võib ritonaviir vähendada fenütoiini ja/või fenobarbitaali plasmataset. Fenütoiini/fenobarbitaali indutseeriva toime tõttu ei saa välistada atasanaviiri ekspositsiooni vähenemist. | Ettevaatus on vajalik fenobarbitaali ja fenütoiini kasutamisel koos atasanaviiri/ritonaviiriga. Kui atasanaviiri/ritonaviiri manustatakse koos fenütoiini või fenobarbitaaliga, tuleb fenütoiini või fenobarbitaali annust kohandada. Tuleb hoolikalt jälgida patsiendi virooloogilist ravivastust. |
| Lamotrigiin | UGT1A4 induktsiooni tõttu võib lamotrigiini ja atasanaviiri/ritonaviiri koosmanustamisel väheneda lamotrigiini plasmakontsentratsioon. | Ettevaatus on vajalik lamotrigiini kasutamisel koos atasanaviiri/ritonaviiriga. Vajadusel tuleb jälgida lamotrigiini kontsentratsiooni ning annust vastavalt kohandada. |
| KASVAJATEVASTASED RAVIMID JA IMMUNOSUPRESSANDID | | |
| <i>Kasvajatevastased ravimid</i> | | |
| Irinotekaan | Atasanaviir inhibeerib UGT-d ja võib mõjutada irinotekaani metabolismi, see võib suurendada irinotekaani toksilisust. | Atasanaviiri kasutamisel koos irinotekaaniga tuleb patsienti hoolikalt jälgida irinotekaaniga seotud kõrvaltoimete osas. |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|--|--|---|
| <i>Immunosuppressandid</i> | | |
| Tsüklosporiin Takroliimus Siroliimus | Nende immunosupressantide kontsentratsioonid võivad suurenedada manustamisel koos atasanaviiriga CYP3A4 inhibeerimise tõttu. | Soovitav on nende ravimite terapeutilise kontsentratsiooni sagedasem jälgimine kuni nende tase plasmas stabiliseerub. |
| KARDIOVASKULAARSED RAVIMID | | |
| <i>Antiarütmikumid</i> | | |
| Amiodaroon, Süsteemselt manustatud lidokaiin, kinidiin | Antiarütmikumide kontsentratsioon võib suurenedada, kui neid manustatakse koos atasanaviiriga. Amiodarooni või süsteemselt manustatud lidokaiini/atasanaviiri koostoime mehhanism on CYP3A inhibeerimine. Kinidiinil on kitsas terapeutiline ulatus ning atasanaviiri võimaliku CYP3A inhibeerimise tõttu on selle kasutamine vastunäidustatud. | Ettevaatus on vajalik ning võimaluse korral on soovitatav terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine. Kinidiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud. (vt lõik 4.3). |
| <i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i> | | |
| Bepriidiil | Atasanaviiri ei tohi kasutada koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ning millel on kitsas terapeutiline indeks. | Kasutamine koos bepridiiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3) |
| Diltiaseem 180 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas) | Diltiaseem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiaseem C _{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiaseem C _{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Desatsetüül-diltiaseem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desatsetüül-diltiaseem C _{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Desatsetüül-diltiaseem C _{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Olulist toimet atasanaviiri kontsentratsioonile ei täheldatud. Võrreldes ainult atasanaviiri kasutamisega esines PR intervalli maksimumi suurenemine. Atasanaviiri/ritonaviiri samaaegset kasutamist ei ole uuritud. Diltiaseemi/atasanaviiri koostoimemehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine. | Soovitav on diltiaseemi algannuse vähendamine 50% koos hilisema tiitrimisega vastavalt EKG monitooringule. |
| Verapamiil | Verapamiili kontsentratsioon seerumis võib suurenedada atasanaviiri toimele CYP3A4 inhibeerimise tõttu. | Ettevaatus on vajalik verapamiili samaaegsel kasutamisel koos atasanaviiriga. |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|--|--|---|
| KORTIKOSTEROIDID | | |
| Flutikasoonpropionaat intranasaalselt 50 µg 4 korda ööpäevas 7 päeva jooksul (ritonaviir 100 mg kapslid kaks korda ööpäevas) | Flutikasoonpropionaadi tase plasmas suureneb oluliselt, kusjuures endogeense kortisooli tase väheneb ligikaudu 86% (90% usaldusvahemik 82...89%). Flutikasoonpropionaadi inhaleerimisel võib eeldada tugevamat toimet. Süsteemseid kortikosteroidide toimeid, sealhulgas Cushingi sündroom ja adrenaalne supressioon, on teatatud ritonaviiri ja inhaleeritavat või intranasaalselt manustatavat flutikasoonpropionaati saanud patsientidel; seda võib esineda ka teiste P450 3A raja kaudu metaboliseeruvate kortikosteroididega, nt budesoniidiga. Flutikasooni kõrge süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri plasmatasemele on siiani teadmata. Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine. | Atasanaviiri/ritonaviiri ning nende glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, kui eeldatav kasu ravist ei ületa kortikosteroidide võimalikku süsteemsete toimete riski. (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleks glükokortikoidide annuse vähendamist koos paiksete ja süsteemsete toimete hoolsa jälgimisega või kasutada glükokortikoide, mis ei ole CYP3A4 substraadiks (nt beklometasoon). Lisaks sellele tuleb glükokortikoidide äräjätmisel vähendada annust astmeliselt pika aja jooksul. |
| EREKTSIOONIHÄIRETE RAVIMID | | |
| <i>PDE5 inhibiitorid</i> | | |
| Sildenafil, tadalafil, vardenafiil | Sildenafil, tadalafil ja vardenafiil metaboliseeritakse CYP3A4 kaudu. Samaaegsel kasutamisel koos atasanaviiriga võib suurenda PDE5 inhibiitori kontsentratsioon ja sageda PDE5-seotud kõrvaltoimed, sealhulgas hüpotensioon, nägemise muutused ja priapism. Selle koostoimemehhanism on CYP3A4 inhibeerimine. | Patsiente tuleb teavitada nende võimalike kõrvaltoimete tekkest, kui PDE5 inhibiitoreid kasutatakse erektsioonihäirete raviks koos atasanaviiriga (vt lõik 4.4). Vt ka PULMONAALNE ARTERIAALNE HÜPERTENSIOON selles tabelis täiendavaks informatsiooniks atasanaviiri samaaegseks kasutamiseks koos sildenafiliga. |
| TAIMSED PREPARAADID | | |
| Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) | Naistepuna kasutamine samaaegselt koos atasanaviiriga võib põhjustada atasanaviiri taseme olulise vähenemise plasmas. Selle põhjuseks võib olla CYP3A4 induktsioon. Esineb risk terapeutilise toime kadumiseks ja resistentsuse tekkeks (vt lõik 4.3). | Atasanaviiri samaaegne kasutamine koos naistepuna preparaatidega on vastunäidustatud. |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|---|---|--|
| HORMONAALSED RASESTUMISVASTASED VAHENDID | | |
| <p>Etinüülöstradiool 25 µg + norgestimaat</p> <p>(atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> | <p>Etinüülöstradiool AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinüülöstradiool C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etinüülöstradiool C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimaat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimaat C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimaat C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Kuigi vaid atasanaviiri kasutamisel suurenes etinüülöstradioli kontsentratsioon nii UGT kui ka CYP3A4 inhibeerimise tõttu, põhjustas atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamine etinüülöstradioli taseme vähenemist ritonaviiri indutseeriva toime tõttu.</p> <p>Progestiini ekspositsiooni suurenemine võib viia sellega seotud kõrvaltoimeten (nt insuliinresistentsus, düslipideemia, akne ja määrimine) ning mõjutada ravisoostumust.</p> | <p>Kui suukaudselt manustatavaid kontratseptiive kasutatakse samaaegselt koos atasanaviiri/ritonaviiriga, peaks suukaudne kontratseptiiv sisaldama soovitatavalt vähemalt 30 mikrogrammi etinüülöstradioli ning patsiendile tuleb selgitada kontratseptiivi selle annuse täpse järgimise vajalikkust. Atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni samaaegset kasutamist koos teiste hormonaalsete kontratseptiividega või norgestimaadi asemel muud progestogeeni sisaldava suukaudse kontratseptiiviga ei ole uuritud ning seetõttu tuleks neist hoiduda. Soovitada tuleks teisi rasestumisvastaseid vahendeid.</p> |
| <p>Etinüülöstradiool 35 µg + noretindroon</p> <p>(atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)</p> | <p>Etinüülöstradioli AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Etinüülöstradioli C_{max} ↑15% (↓1% ↑32%) Etinüülöstradioli C_{min} ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindrooni AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindrooni C_{max} ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindrooni C_{min} ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Progestiini ekspositsiooni suurenemine võib viia sellega seotud kõrvaltoimete tekkeni (nt insuliinresistentsus, düslipideemia, akne ja määrimine) ning mõjutada seeläbi ravisoostumust.</p> | |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|--|--|--|
| LIPIIDISISALDUST MUUTVAD AINED | | |
| <i>HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid</i> | | |
| Simvastatiin Lovastatiin | Simvastatiini ja lovastatiini metabolism on väga CYP3A4 sõltuv ning manustamine koos atasanaviiriga võib põhjustada nende kontsentratsiooni suurenemist. | Simvastatiini või lovastatiini samaaegne kasutamine koos atasanaviiriga on vastunäidustatud müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi tekkeriski suurenemise tõttu (vt lõik 4.3). |
| Atorvastatiin | Müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi tekkeriski suurenemine on võimalik atorvastatiini kasutamisel, mis metaboliseerub CYP3A4 kaudu. | Atorvastatiini samaaegne kasutamine koos atasanaviiriga ei ole soovitatav. Kui atorvastatiini kasutamine osutub hädavajalikuks, tuleb kasutada atorvastatiini võimalikult väikest annust koos ohutuse hoolika jälgimisega. |
| Pravastatiin Fluvastatiin | Kuigi uuringud puuduvad, võib eeldada pravastatiini või fluvastatiini ekspositsiooni suurenemist kasutamisel koos proteaasi inhibiitoriga. Pravastatiin ei metaboliseeru CYP3A4 kaudu. Fluvastatiin metaboliseerub osaliselt CYP2C9 kaudu. | Ettevaatus on vajalik. |
| <i>Teised lipiidisisaldust muutvad ained</i> | | |
| Lomitapiid | Lomitapiidi metabolism on väga CYP3A4 sõltuv ja atasanaviiri koos ritonaviiriga koosmanustamisel võib kontsentratsioon suureneeda. | Lomitapiidi ja atasanaviiri koos ritonaviiriga koosmanustamine on vastunäidustatud võimaliku transaminaaside aktiivsuse olulise tõusu ja hepatotoksilisuse tõttu (vt lõik 4.3). |
| INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID | | |
| Salmeterool | Kasutamisel koos atasanaviiriga võib suureneeda salmeterooli kontsentratsioon ja sagedena salmeterooliga seotud kõrvaltoimed. Koostoimemehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt. | Salmeterooli kasutamine koos atasanaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). |
| OPIOIDID | | |
| Buprenorfiin, üks kord ööpäevas, püsiv säilitusannus (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas) | Buprenorfiin AUC ↑67% Buprenorfiin C _{max} ↑37% Buprenorfiin C _{min} ↑69% Norbuprenorfiin AUC ↑105% Norbuprenorfiin C _{max} ↑61% Norbuprenorfiin C _{min} ↑101% Koostoimemehhanismiks on CYP3A4 ja UGT1A1 inhibeerimine. Ei mõjuta oluliselt atasanaviiri kontsentratsiooni (kui seda manustatakse koos ritonaviiriga). | Samaaegne kasutamine koos atasanaviiri ja ritonaviiriga eeldab sedatsiooni ja kognitiivse funktsiooni kliinilist jälgimist. Vajalik võib olla buprenorfiini annuse vähendamine. |

| Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale | Koostoime | Soovitused seoses koosmanustamisega |
|--|--|---|
| Metadoon, püsiv säilitusannus (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas) | Ei täheldatud olulist mõju metadooni kontsentratsioonile. Arvestades, et ritonaviiri väikesed annused (100 mg kaks korda ööpäevas) ei näidanud olulist mõju metadooni kontsentratsioonile, ei saa nende andmete põhjal eeldada koostoimeid metadooni manustamisel koos atasanaviiriga. | Metadooni manustamisel koos atasanaviiriga ei ole annuse kohandamine vajalik. |
| PULMONAALNE ARTERIAALNE HÜPERTENSIOON | | |
| <i>PDE5 inhibiitorid</i> | | |
| Sildenafil | Kasutamisel koos atasanaviiriga võib suureneda PDE5 inhibiitori kontsentratsioon ja sageneda PDE5-seotud kõrvaltoimed. Koostoimemehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt. | Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks ei ole kindlaks tehtud sildenafili ja atasanaviiri kombinatsiooni ohutut ja efektiivset annust. Sildenafilil on vastunäidustatud kasutamiseks pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks (vt lõik 4.3). |
| SEDATIIVSE TOIMEGA RAVIMID | | |
| <i>Bensodiasepiinid</i> | | |
| Midasolaam Triasolaam | Midasolaam ja triasolaam metaboliseeritakse ulatuslikult CYP3A4 kaudu. Manustamine koos atasanaviiriga võib põhjustada nende bensodiasepiinide kontsentratsiooni ulatusliku suurenemise. Ravimite koostoime uuringuid atasanaviiri ja bensodiasepiinide koosmanustamise kohta ei ole läbi viidud. CYP3A4 inhibiitorite andmete alusel võib oletada, et midasolaami kontsentratsioon plasmas on midasolaami suukaudsel manustamisel oluliselt kõrgem. Midasolaami samaaegsel parenteraalsel manustamisel koos proteaasi inhibiitoritega esines midasolaami plasmataseme 3...4-kordne suurenemine. | Atasanaviiri manustamine koos triasolaami või suukaudselt kasutatava midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), ettevaatus on vajalik ka atasanaviiri ja parenteraalse midasolaami kasutamisel. Kui atasanaviiri kasutatakse koos parenteraalse midasolaamiga, peab see toimuma intensiivravi palatis või tingimustes, kus on võimalik hoolikas kliiniline jälgimine ning on tagatud meditsiiniline abi hingamishäirete ja/või prolungeeritud sedatsiooni korral. Kaaluda tuleks midasolaami annuse kohandamist, eriti kui midasolaami manustatakse rohkem kui üks annus. |

Ritonaviiri ärajätmise korral soovitavast atasanaviiri võimendatud raviskeemist (vt lõik 4.4)

Ravimkoostoimete kohta kehtivad samad soovitused, ainult et:

- soovitatav ei ole koosmanustamine tenofoviiri, karbamasepiini, fenütoiini, fenobarbitaali, prootonpumba inhibiitorite ja buprenorfiiniga.
- manustamine koos famotidiiniga ei ole soovitatav, ent kui see on vajalik, tuleb atasanaviiri ilma ritonaviirita manustada kas 2 tundi pärast või 12 tundi enne famotidiini. Famotidiini üksikannus ei tohi ületada 20 mg ja ööpäevane koguannus 40 mg.
- tuleb arvesse võtta, et

- apiksabaani, dabigatraani või rivaroksabaani ja atasanaviiri ilma ritonaviirita koosmanustamine võib mõjutada apiksabaani, dabigatraani või rivaroksabaani kontsentratsioone;
- vorikonasooli manustamine koos atasanaviiriga ilma ritonaviirita võib mõjutada atasanaviiri kontsentratsiooni;
- flutikasooni manustamine koos atasanaviiriga ilma ritonaviirita võib viia flutikasooni kontsentratsiooni suurenemiseni võrreldes ainult flutikasooni manustamisega;
- suukaudse kontratseptiivi manustamisel koos atasanaviiriga ilma ritonaviirita on soovitatav, et suukaudne kontratseptiiv ei sisaldaks üle 30 µg etünüülöstradioli;
- lamotrigiini annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud vaid täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatelt saadud mõõdukas hulk andmeid (300...1000 raseduse kohta) näitab, et atasanaviiril ei ole väärarenguid põhjustavat toksilisust. Loomuuringud ei ole näidanud toksilisust reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Atazanavir Mylani koos ritonaviiriga võib kasutada raseduse ajal vaid juhul, kui oodatav kasu ületab võimalikud ohud.

Kliinilises uuringus AI424-182 manustati 41-le rasedale naisele raseduse teise või kolmanda trimestri ajal atasanaviiri/ritonaviiri (300/100 mg või 400/100 mg) koos zidovudiini/lamivudiiniga. Kuuel naisel kahekümnest (30%) atasanaviiri/ritonaviiri 300/100 mg ja 13 naisel 21-st (62%) atasanaviiri/ritonaviiri 400/100 mg harust tekkis 3. kuni 4. astme hüperbilirubineemia. Laktatsidoosi juhtusid uuringus AI424-182 ei esinenud.

Uuringus hinnati 40 imikut, kes said profülaktilist antiretroviirusravi (mis ei sisaldanud atasanaviiri) ning olid sünni hetkel ja/või sünnijärgsed 6 kuud HIV-1 DNA testi suhtes negatiivsed. Raskusastmega 3 kuni 4 bilirubiini suurenemine esines kahekümnest imikust kolmel (15%) kes sündisid atasanaviiri/ritonaviiri 300/100 mg saanud naistel ja neljal imikul kahekümnest (20%) kes sündisid atasanaviiri/ritonaviiri 400/100 mg saanud naistel. Puudusid tõendused patoloogilise ikteruse esinemise kohta ning kuus last neljakümnest said selles uuringus valgusravi maksimaalselt 4 päeva jooksul. Kernikteruse tekkest vastsündinutel teateid ei olnud.

Annustamissoovitused vt lõik 4.2 ja farmakokineetika andmed vt lõik 5.2.

Ei ole teada, kas raseduse ajal manustatud Atazanavir Mylan koos ritonaviiriga võib soodustada füsioloogilist hüperbilirubineemiat ja põhjustada kernikteruse teket vastsündinutel ja imikutel. Sünnituseelsel perioodil tuleks kaaluda patsientide tõhusamat jälgimist.

Imetamine

Atasanaviiri on leitud rinnapiimas. Vältimaks HIV-i ülekandumist lapsele soovitatakse, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

Rottidel teostatud fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus muutis atasanaviir indlemistsükli mõjutamata paaritumist ja fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb informeerida, et atasanaviiri sisaldava raviskeemi kasutamisel on esinenud pearinglust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Atasanaviiri ohutust kasutamisel kombinatsioonis teiste antiretroviirusravimitega on uuritud kontrolliga kliinilistes uuringutes 1806 täiskasvanud patsiendil, kes said 400 mg atasanaviiri üks kord ööpäevas (1151 patsienti, keskmiselt 52 nädalat ja maksimaalselt 152 nädalat) või 300 mg atasanaviiri koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas (655 patsienti, keskmiselt 96 nädalat ja maksimaalselt 108 nädalat).

Atasanaviiri 400 mg üks kord ööpäevas ja atasanaviiri 300 mg koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas saanud patsientidel ilmnenud kõrvaltoimed olid samad, välja arvatud ikterus ja suurenenud üldbilirubiini sisaldus, mida esines sagedamini atasanaviiri koos ritonaviiriga saanud patsientidel.

Ainsad kõrvaltoimed, mida kirjeldati kõige sagedamini atasanaviiri 400 mg kord ööpäevas või atasanaviiri 300 mg koos 100 mg ritonaviiriga saanud patsientidel mis tahes raskusastmega ja vähemalt võimaliku põhjusliku seosega uuringuravimite, mille hulka kuulus atasanaviir ja veel üks nukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor olid iiveldus (20%), kõhulahtisus (10%) ja ikterus (13%). Patsientide hulgas, kes said 300 mg atasanaviiri koos 100 mg ritonaviiriga oli ikteruse esinemissagedus 19%. Enamusel juhtudest kirjeldati ikterust mõne päeva kuni mõne kuu möödudes ravi alustamisest (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on HIV-infektsiooniga patsientidel, keda raviti atasanaviiriga, koos ritonaviiriga või ilma, teatatud kroonilisest neeruhaigusest. Suures prospektiivses jälgimisuuringus leiti seos kroonilise neeruhaiguse esinemissageduse suurenemise ja atasanaviiri/ritonaviiri sisaldava raviskeemi kumulatiivse kasutamise vahel esialgselt normaalse eGFR-ga HIV-infektsiooniga patsientidel. Seda seost täheldati sõltumatult tenofoviirdisoproksiili manustamisest. Kogu ravi vältel tuleb patsientide neerufunktsiooni regulaarselt jälgida (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Atasanaviiri kõrvaltoimete ülevaate aluseks on andmed kliinilistest uuringutest ning turustamisjärgselt. Sageduse esitamisel on kasutatud järgmist skaalat: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| | |
|---|--|
| Immuunsüsteemi häired: | aeg-ajalt: ülitundlikkus |
| Ainevahetus- ja toitumishäired: | aeg-ajalt: kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, anoreksia, söögiisu suurenemine |
| Psühhiaatrilised häired: | aeg-ajalt: depressioon, desorientatsioon, ärevus, unetus, unehäired, ebatavalised unenäod |
| Närvisüsteemi häired: | sage: peavalu; aeg-ajalt: perifeerne neuropaatia, minestus, amneesia, pearinglus, unisus, düsgeusia |
| Silma kahjustused: | sage: silmade kollasus |
| Südame häired: | aeg-ajalt: <i>torsades de pointes</i> ^a harv: QTc-intervalli pikenedamine ^a , ödem, palpitatsioonid |
| Vaskulaarsed häired: | aeg-ajalt: hüpertensioon |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: | aeg-ajalt: düspnoe |

| | |
|--|--|
| Seedetrakti häired: | sage: oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, düspepsia; aeg-ajalt: pankreatiit, gastriit, kõhupuhitus, aftoosne stomatiit, kõhugaasid, suukuivus |
| Maksa ja sapiteede häired: | sage: ikterus; aeg-ajalt: hepatiit, kolelitiaas ^a , kolestaas ^a ; harv: hepatosplenomegaalia, koletsüstiit ^a |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused: | sage: lööbed; aeg-ajalt: multiformne erüteem ^{a,b} , toksiline nahalööve ^{a,b} , ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) sündroom ^{a,b} , angioödem ^a , urtikaaria, alopeetsia, pruritus; harv: Stevensi-Johnsoni sündroom ^{a,b} , vesikulobullosne lööve, ekseem, vasodilatatsioon |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused: | aeg-ajalt: lihaste atroofia, aralgia, müalgia; harv: müopaatia |
| Neerude ja kuseteede häired: | aeg-ajalt: neerukivid ^a , hematuuria, proteiinuuria, pollakisuuria, interstitsiaalne nefriit, krooniline neeruhaigus ^a ; harv: valu neerudes |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired: | aeg-ajalt: günekomastia |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: | sage: väsimus; aeg-ajalt: valu rinnus, enesetunde halvenemine, palavik, astenia; harv: kõnnaku häired |

^a Nendest kõrvaltoimetest teatati turuletulekujärgselt, kusjuures esinemissagedust hinnati statistilise arvutusega, mille aluseks oli atasanaviiri saanud patsientide arv randomiseeritud kontrollitud ja teistes kättesaadavates kliinilistes uuringutes (n = 2321).

^b Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedada mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt. lõik 4.4).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Lööve ja sellega seotud sündroomid

Lööbeid esineb tavaliselt kerge kuni mõõduka makulopapuloosse nahalööbena, mis tekib atasanaviiri ravi esimese kolme nädala jooksul.

Teatatud on Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), multiformse erüteemi, toksiliste nahalöövete ja ravimist tingitud lööbe koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) sündroomi tekkest atasanaviiri kasutanud patsientidel (vt lõik 4.4).

Muutused laborinäitajates

Kõige sagedasemaks laborinäitajate kõrvalekaldeks atasanaviiri ja lisaks üht või enam nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit sisaldava kombinatsiooniga ravitud patsientidel oli üldbilirubiini tõus, mida peamiselt teatati kaudse (konjugeerimata) bilirubiini tõusuna (87% raskusaste 1, 2, 3 või 4).

Raskusastmega 3 või 4 üldbilirubiini tõusu täheldati 37% (6% raskusaste 4). Varasemat ravi saanud patsientidel, keda raviti 300 mg atasanaviiriga üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas kestusega keskmiselt 95 nädalat, 53%-l esines 3...4 raskusastme üldbilirubiini tõus.

Varasemat ravi mittesaanud patsientidel, keda raviti 300 mg atasanaviiriga üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord päevas kestusega keskmiselt 96 nädalat, 48%-l esines 3...4 raskusastme üldbilirubiini tõus (vt lõik 4.4).

Teisteks märgitud kliiniliste laborinäitajate kõrvalekalleteks (3. või 4. raskusaste) atasanaviiri ja üht või enam nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit sisaldanud ravi saanud $\geq 2\%$ patsientidel olid: kreatiinkinaasi tõus (7%),alaniinaminotransferaasi / seerumi glutamüül-püruvaaditransaminaasi (ALAT/SGPT) tõus (5%), neutrofiilide vähenemine (5%), aspartaaminotransferaasi / seerumi glutamaat-oksaloatsetaadi transaminaasi (ASAT/SGOT) tõus (3%), lipaasi tõus (3%).

Samaaegne 3...4 raskusastme ALAT/ASAT ja 3...4 raskusastme üldbilirubiini tõus esines kahel protsendil atasanaviiriga ravitud patsientidest.

Lapsed

Kliinilises uuringus AI424-020 said lapsed vanuses 3 kuud kuni 18 aastat ravi atasanaviiriga (suukaudse pulbri või kapslitega) keskmiselt 115 nädalat. Ohutusprofiil oli selles uuringus üldiselt võrreldav täiskasvanutel leituga. Lastel teatati esimese astme (23%) ja teise astme (1%) asümptomaatilisesest atrioventrikulaarblokaadist. Kõige sagedasemaks laboratoorse näitaja muutuseks oli lastel üldbilirubiini suurenemine ($\geq 2,6$ korda ULN; aste 3...4), mida esines 45% patsientidest.

Kliinilistes uuringutes AI424-397 ja AI424-451 said lapsed vanuses 3 kuud kuni 11 aastat ravi atasanaviiri suukaudse pulbriga keskmiselt 80 nädalat. Ühestki surmajuhtumist ei teatatud. Ohutusprofiil oli nendes uuringutes üldiselt võrreldav varasemates laste ja täiskasvanute uuringutes täheldatuga. Atasanaviiri suukaudset pulbrit saanud lastel kõige sagedamini teatatud laboratoorsed kõrvalekalded olid üldbilirubiini tõus ($\geq 2,6$ korda ULN; 3. kuni 4. raskusaste; 16%) ja amülaasisalduse suurenemine (3. kuni 4. raskusaste; 33%), mis ei olnud üldjuhul seotud pankreasega. Nendes uuringutes teatati ALAT-i aktiivsuse suurenemisest sagedamini lastel kui täiskasvanutel.

Muud patsientide erirühmad

Kaasneva B- ja/või C-hepatiidi viirusega nakatunud patsiendid

400 mg atasanaviiri üks kord ööpäevas saanud 1151 patsiendist 177 patsiendil oli kaasnev krooniline B- või C-hepatiit ja 300 mg atasanaviiri üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas saanud 655 patsiendist 97-l oli kaasnev krooniline B- või C-hepatiit. Kaasneva infektsiooniga patsientidel esines ravieelne transaminaaside tõus sagedamini, kui patsientidel ilma kroonilise viirusliku hepatiidita. Erinevusi bilirubiini tõusu sageduses nende ja viirusliku hepatiidita patsientide vahel ei täheldatud. Ravi käigus ilmnenud hepatiidi või transaminaaside tõusu sagedus kaasneva infektsiooniga patsientidel oli võrreldav atasanaviiri sisaldanud ja võrdluseks olnud raviskeemi vahel (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Atasanaviiri ägedast üleannustamisest inimestel on andmeid piiratud. Terved vabatahtlikud on võtnud kuni 1200 mg ühekordse annuse ilma, et oleks ilmnenud ebasoovitavaid sümptome. Suuremat ravimi ekspositsiooni tinginud kõrgemate annuste kasutamisel võis täheldada kaudsest (mitte-konjugeeritud) hüperbilirubineemiast (maksafunktsiooni näitajate muutusteta) tingitud ikterust või PR-intervalli pikenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Atasanaviiri üleannustamise ravi peaks sisaldama üldisi toetavaid võtteid, sealhulgas elutegevuse näitajate, elektrokardiogrammi (EKG) ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Imendumata atasanaviiri eemaldamiseks, kui näidustatud, võib kutsuda esile oksendamise või teha maoloputuse. Aitamaks eemaldada imendumata ravimit võib manustada ka aktiivsütt. Atasanaviir üleannustamise puhuks spetsiifilist vastumürki ei ole. Kuna atasanaviir metaboliseerub ulatuslikult maksas ning on olulisel määral seotud valkudega, on ebatõenäoline, et dialüüsist võiks olla olulist kasu selle ravimi eemaldamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AE08

Toimemehhanism

Atasanaviir on asapeptiidne HIV-1 proteaasi inhibiitor (PI). Atasanaviir inhibeerib selektiivselt viirus-spetsiifilise viraalse Gag-Pol proteiini valmistamise HIV-1 infitseeritud rakkudes takistades nõnda küpsete viiruste teket ja teiste rakkude nakatumist.

Viirustevastane toime *in vitro*

Atasanaviiril on HIV-1 vastane (kõik testitud tüved) ja HIV-2 vastane toime rakukultuuris.

Resistentsus

Antiretroviirusravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid

Antiretroviirusravi mittesaanud patsientidel, kes kliinilistes uuringutes said ravi võimendamata atasanaviiriga, on I50L asendumine, vahel kombinatsioonis A71V muutusega märgiks atasanaviirile resistentsusest asendumisest. Resistentsus atasanaviirile varieerub 3,5...29-kordses taseme vahemikus ilma et oleks märke fenotüübilisest ristuvast resistentsusest teistele PI-le. Antiretroviirusravi mittesaanud patsientidel, kes kliinilistes uuringutes said ravi võimendatud atasanaviiriga, ei täheldatud I50L asendumist ühelgi patsiendil ilma ravieelse PI asenduseta. N88S asendumist on täheldatud harva patsientidel, kellel atasanaviir (kas koos või ilma ritonaviirita) on viroloogiliselt ebaõnnestunud. Kuigi esinemisel koos teiste proteaasi asendumistega võib see kaasa aidata tundlikkuse vähenemisele atasanaviiri suhtes, ei põhjustanud kliinilistes uuringutes N88S mitte alati fenotüübilist resistentsust atasanaviirile ega omanud püsivat mõju kliinilisele efektiivsusele.

Tabel 3: De novo asendused ravi mittesaanud patsientidel, kellel atasanaviir + ritonaviir ravi ebaõnnestus (uuring 138, 96 nädalat)

| Sagedus | de novo PI asendused (n=26) ^a |
|----------|--|
| > 20% | ei ole |
| 10...20% | ei ole |

^a Viroloogiliseks ebaõnnestumiseks klassifitseeritud muutunud genotüübiga patsientide arv (HIV RNA \geq 400 koopiat/ml). M184I/V asendust täheldati vastavalt 5/26 atasanaviiri/ritonaviiri ja 7/26 lopinaviiri/ritonaviiri viroloogilise ebaõnnestumisega patsiendil.

Antiretroviirusravi saanud täiskasvanud patsiendid

Uuringutes 009, 043 ja 045 viroloogiliseks ebaõnnestumiseks osutunud antiretroviirusravi saanud patsientidelt isoleeritud 100 tüvest atasanaviiri, atasanaviiri + ritonaviiri või atasanaviiri + sakvinaaviiri sisaldanud ravi ajal olid muutunud resistentseks atasanaviirile. 60-st atasanaviiri või atasanaviiri + ritonaviiriga ravitud patsiendilt isoleeritud tüvest 18 (30%) täheldati I50L fenotüüpi, mida eelnevalt kirjeldati ravi varem mittesaanud patsientidel.

| Tabel 4: <i>de novo</i> asendused ravi saanud patsientidel, kellel atasanaviir + ritonaviir ravi ebaõnnestus (uuring 045, 48 nädalat) | |
|--|---|
| Sagedus | <i>de novo</i> PI asendused (n=35)^{a,b} |
| > 20% | M36, M46, I54, A71, V82 |
| 10...20% | L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90 |

^a Viroloogiliseks ebaõnnestumiseks klassifitseeritud muutunud genotüübiga patsientide arv (HIV RNA ≥ 400 koopiat/ml).

^b Kümnel patsiendil esines uuringu alguses fenotüübiline resistentsus atasanaviiri + ritonaviiri suhtes (taseme vahemik [FC]>5.2). FC tundlikkus rakukultuuris loodusliku referentstüve suhtes määrati kasutades *PhenoSense*TM (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Mitte ükski neist *de novo* asendustest (vt tabel 4) ei ole spetsiifiline atasanaviirile ja võib näidata omandatud resistentsuse taasilmnemist uuringus 045 atasanaviiri + ritonaviiri ravi saanud populatsioonil.

Antiretroviirusravi saanud patsientidel ilmneb resistentsus peamiselt eelnevalt kirjeldatud suurte ja väikeste proteaasi inhibiitoritele resistentsust põhjustavate mutatsioonide kogunedes.

Kliiniline tulemus

Antiretroviirusravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid

Uuring 138 on rahvusvaheline, randomiseeritud, mitte-pimendatud, paljukeskuseline, prospektiivne uuring, milles võrreldi atasanaviiri/ritonaviiri (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) lopinaviiri/ritonaviiriga (400 mg/100 mg kaks korda päevas), mõlemad kasutati kombinatsioonis koos fikseeritud annuse tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas). 48. nädala analüüsil selgus, et patsientidel, kelle HIV RNA oli < 50 koopiat/ml, oli ravi efektiivsus atasanaviiri/ritonaviiri harus sarnane (mitte-halvemus) võrrelduna efektiivsusega lopinaviiri/ritonaviiri harus (tabel 5).

96 ravinädala andmete analüüs näitas viirusvastase aktiivsuse kestvust (tabel 5).

Tabel 5: efektiivsusnäitajad uuringus 138^a

| Parameeter | Atasanaviir/ritonaviir ^b (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) n=440 | | Lopinaviir/ritonaviir ^c (400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas) n=443 | |
|--|--|---------------|---|---------------|
| | 48. nädal | 96 nädal | 48 nädal | 96 nädal |
| HIV RNA <50 koopiat/ml, % | | | | |
| Kõik patsiendid ^d | 78 | 74 | 76 | 68 |
| Hinnanguline erinevus [95% CI] ^d | 48 nädal: 1,7% [-3,8%, 7,1%] 96 nädal: 6,1% [0,3%, 12,0%] | | | |
| Protokollijärgne analüüs ^e | 86 (n=392 ^f) | 91 (n=352) | 89 (n=372) | 89 (n=331) |
| Hinnanguline erinevus ^e [95% CI] | 48 nädal: -3% [-7,6%, 1,5%] 96 nädal: 2,2% [-2,3%, 6,7%] | | | |
| HIV RNA <50 koopiat/ml, % vastavalt ravi alguse näitajatele^d | | | | |
| HIV RNA <100 000 koopiat/ml | 82 (n=217) | 75 (n=217) | 81 (n=218) | 70 (n=218) |
| ≥100 000 koopiat/ml | 74 (n=223) | 74 (n=223) | 72 (n=225) | 66 (n=225) |
| CD4 arv <50 rakku/mm ³ | 78 (n=58) | 78 (n=58) | 63 (n=48) | 58 (n=48) |
| 50 kuni <100 rakku/mm ³ | 76 (n=45) | 71 (n=45) | 69 (n=29) | 69 (n=29) |
| 100 kuni <200 rakku/mm ³ | 75 (n=106) | 71 (n=106) | 78 (n=134) | 70 (n=134) |
| ≥ 200 rakku/mm ³ | 80 (n=222) | 76 (n=222) | 80 (n=228) | 69 (n=228) |
| HIV RNA keskmine muutus ravi algusest, log₁₀ koopiat/ml | | | | |
| Kõik patsiendid | -3,09 (n=397) | -3,21 (n=360) | -3,13 (n=379) | -3,19 (n=340) |
| CD4 keskmine muutus ravi algusest, rakku/mm³ | | | | |
| Kõik patsiendid | 203 (n=370) | 268 (n=336) | 219 (n=363) | 290 (n=317) |
| CD4 keskmine muutus ravi algusest, rakku/mm³ vastavalt ravi alguse näitajatele | | | | |
| HIV RNA <100 000 koopiat/ml | 179 (n=183) | 243 (n=163) | 194 (n=183) | 267 (n=152) |
| ≥100 000 koopiat/ml | 227 (n=187) | 291 (n=173) | 245 (n=180) | 310 (n=165) |

^a Uuringu alustamisel oli CD4 rakkude arv keskmiselt 214 rakku/mm³ (vahemik 2 kuni 810 rakku/mm³) ja plasma HIV-1 RNA oli keskmiselt 4,94 log₁₀ koopiat/ml (vahemik 2,6 kuni 5,88 log₁₀ koopiat/ml)

^b Atasanaviir/RTV koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (fikseeritud annus 300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas).

^c Lopinaviir/RTV koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (fikseeritud annus 300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas).

^d Intent-to-treat analüüs, puudunud väärtused võrdsustati ravi ebaõnnestumisega.

^e Protokollijärgne analüüs: välja on arvatud mittelõpetanud ja patsiendid, kellel esines olulisi kõrvalekaldeid protokollist.

^f analüüsis arvestatud patsientide arv.

*Andmed ritonaviiri ärajätmisest atasanaviiri võimendatud raviskeemist (vt ka lõik 4.4)
Uuring 136 (INDUMA)*

Avatud randomiseeritud võrdlusuuringus saavutati pärast 26...30-nädalast induktioonfaasi (atasanaviir 300 mg + ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas ning kaks NRTI-d) võimendamata atasanaviiri 400 mg üks kord ööpäevas ja kahe NRTI kasutamisel 48-nädalase säilitusfaasi jooksul (n=87) sarnane viirusvastane toime nagu atasanaviiri + ritonaviiri ja kahe NRTI kasutamisel (n=85) HIV-infektsiooniga isikutel, kellel oli HIV replikatsioon täielikult alla surutud, mida hinnati patsientide protsendi järgi, kellel oli HIV RNA < 50 koopiat/ml: võimendamata atasanaviiri ja kahe NRTI puhul oli see 78% ning atasanaviiri + ritonaviiri ja kahe NRTI kasutamisel 75%.

Üheteistkümmel isikul (13%) võimendamata atasanaviiri rühmas ja kuuel isikul (7%) atasanaviiri + ritonaviiri rühmas tekkis viiruse hulga suurenemine. Neljal isikul võimendamata atasanaviiri rühmas ja kahel isikul atasanaviiri + ritonaviiri rühmas oli säilitusfaasi jooksul HIV RNA > 500 koopiat/ml. Ühelgi isikul kummaski rühmas ei tekkinud resistentsust proteaasi inhibiitorite suhtes. M184V asendus pöördtranskriptaasis, mis põhjustab resistentsust lamivudiini ja emtritsitabiini suhtes, leiti kahel isikul võimendamata atasanaviiri rühmas ja ühel isikul atasanaviiri + ritonaviiri rühmas.

Võimendamata atasanaviiri rühmas esines vähem ravi katkestamisi (1 vs. 4 isikut atasanaviiri + ritonaviiri rühmas). Võimendamata atasanaviiri rühmas esines vähem hüperbilirubineemiat ja ikterust kui atasanaviiri + ritonaviiri rühmas (vastavalt 18 ja 28 isikut).

Antiretroviirusravi saanud täiskasvanud patsiendid

Uuring 045 on randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, milles atasanaviiri / ritonaviiri (300/100 mg üks kord ööpäevas) võrreldakse atasanaviiri / sakvinaaviiri (400/1200 mg üks kord ööpäevas) ja lopinaviiri + ritonaviiri kombinatsioonpreparaadiga (400/100 mg kaks korda ööpäevas) ning kus iga haru oli kombinatsioonis tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (vt lõigud 4.5 ja 4.8) ja ühe nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga patsiendil, kellel kaks või enam vähemalt üht proteaasi inhibiitorit, nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit ja mitte-nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit sisaldavat raviskeemi olid virooloogiliselt ebaõnnestunud. Randomiseeritud patsientidel oli eelneva antiretroviirusravi keskmine pikkus 138 nädalat proteaasi inhibiitoriga, 281 nädalat nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga ja 85 nädalat mitte-nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga. Uuringut alustades sai 34% patsiente proteaasi inhibiitorit ja 60% mitte-nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit. Neli või enam proteaasi inhibiitori asendumisest L10, M46, I54, V82, I84 ja L90 esines 15-l patsiendil 120-st (13%) atasanaviiri + ritonaviiri harus ning 17-l 123-st (14%) lopinaviiri + ritonaviiri harus. Vähema kui kahe nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori asendumisega tüvi esines 32% uuringu patsientidest.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli keskmine HIV RNA muutus ravieelsest keskmiselt 48-ks ravinädalaks (tabel 6).

Tabel 6: Efektiivsusnäitajad 48^a ja 96 nädalal (uuring 045)

| Parameeter | ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) n=120 | | LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas) n=123 | | Keskmine ajaline muutus ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI ^d] | |
|--|---|-----------------|---|-----------------|--|-----------------------|
| | Nädal 48 | Nädal 96 | Nädal 48 | Nädal 96 | Nädal 48 | Nädal 96 |
| HIV RNA keskmine muutus ravi algusest, log₁₀ koopiat/ml | | | | | | |
| Kõik patsiendid | -1,93 (n=90 ^e) | -2,29 (n=64) | -1,87 (n=99) | -2,08 (n=65) | 0,13 [-0,12, 0,39] | 0,14 [-0,13, 0,41] |
| HIV RNA <50 koopiat/ml, %^f (ravivastusega/hinnangusse võetav) | | | | | | |
| Kõik patsiendid | 36 (43/120) | 32 (38/120) | 42 (52/123) | 35 (41/118) | NA | NA |
| HIV RNA <50 koopiat/ml vastavalt ravi alguse PI asendusele,^{f,g} % (ravivastusega/hinnangusse võetav) | | | | | | |
| 0–2 | 44 (28/63) | 41 (26/63) | 56 (32/57) | 48 (26/54) | NA | NA |
| 3 | 18 (2/11) | 9 (1/11) | 38 (6/16) | 33 (5/15) | NA | NA |
| ≥ 4 | 27 (12/45) | 24 (11/45) | 28 (14/50) | 20 (10/49) | NA | NA |
| CD4 keskmine muutus ravi algusest, rakku/mm³ | | | | | | |
| Kõik patsiendid | 110 (n=83) | 122 (n=60) | 121 (n=94) | 154 (n=60) | NA | NA |

^a Ravi alguses oli CD4 rakkude keskmine arv 337 rakku/mm³ (vahemik: 14 kuni 1,543 rakku/mm³) ja plasma HIV-1 RNA keskmine tase oli 4,4 log₁₀ koopiat/ml (vahemik: 2,6 kuni 5,88 log₁₀ koopiat/ml).

^b ATV/RTV koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (fikseeritud annus 300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas).

^c LPV/RTV koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (fikseeritud annus 300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas).

^d Usaldusvahemik.

^e Hinnangusse võetud patsientide arv.

^f Intent-to-treat analüüs, puudunud väärtused võrdsustati ravi ebaõnnestumisega. Ravivastuse saanud patsiendid LPV/RTV rühmas, kes lõpetasid ravi enne 96 nädalat, on välja arvatud nädal 96 analüüsist. Patsientide osakaal kellel HIV RNA < 400 koopiat/ml oli 53% ja 43% ATV/RTV rühmas ning 54% ja 46% LPV/RTV rühmas vastavalt nädalatel 48 ja 96.

^g Näidatud asendused hõlmavad kõiki muudatusi positsioonides L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, ja L90 (0-2, 3, 4 või rohkem) ravi alguses.

NA = ei kohaldata.

48-nädalase raviga olid keskmised muutused HIV RNA tasemes sarnased (mitte-inferioorsed) atasanaviiri + ritonaviiri ja lopinaviiri + ritonaviiri rühmas. Väärtused olid püsivad erinevates analüüsides (saavutatud erinevus 0,11; 97,5% usaldusvahemik [-0,15; 0,36]). Kui analüüsis arvestati ainult ravi saanud patsiente, jättes arvestamata puudunud väärtused, oli patsientide osa HIV RNA < 400 koopiat/ml (< 50 koopiat/ml) atasanaviiri + ritonaviiri harus ja lopinaviiri + ritonaviiri harus vastavalt 55% (40%) ja 56% (46%).

HIV RNA keskmine muutus 96 nädalal (atasanaviir + ritonaviir ja lopinaviir + ritonaviir harus tõestas uuritava ravimi mitte-inferioorsust uuringu lõpetanud patsientidel. Sarnased tulemused saadi ka ravikavatsuse alusel tehtud analüüsis, kui patsiendi lõpliku ravitulemusena arvestati viimast teostatud mõõtmist. Ravivastuse saanud patsientide hulgas, välja arvatud juhud, kui andmed puudusid, moodustasid patsiendid, keda raviti atasanaviiri + ritonaviiriga ja HIV RNA oli < 400 koopiat/ml (< 50 koopiat/ml), proportsionaalselt 84% (72%) ning lopinaviir + ritonaviiri puhul 82% (72%). Oluline on märkida, et 96 nädala analüüsi põhjal jätkas ravi 48% patsientidest.

Atasanaviir + sakvinaaviir näis olevat inferioorne võrreldes lopinaviir + ritonaviir haruga.

Lapsed

Atasanaviiri farmakokineetika, ohutuse, talutavuse ja efektiivsuse hinnangud põhinevad avatud mitmekeskuselisel kliinilisel uuringust AI424-020, milles osalesid patsiendid vanuses 3 kuust kuni 21 aastani. Kokku said selles uuringus 182 last (81 antiretroviirusravi mittesaanud ja 101 antiretroviirusravi saanud) atasanaviiri (kas kapsleid või pulbrit) üks kord ööpäevas, kas koos või ilma ritonaviiriga, kombinatsioonis kahe NRTI-ga.

Sellest uuringust saadud kliinilised andmed on ebapiisavad, et soovitada atasanaviiri kasutamist (kas koos või ilma ritonaviiriga) lastele vanuses alla 6 aasta.

Tabelis 7 on toodud efektiivsuse andmed nende 41 lapse kohta vanuses 6 kuni 18 aastat, kes said atasanaviiri kapsleid koos ritonaviiriga. Ravi mittesaanud laste keskmine CD4 rakkude arv ravi alguses oli 344 rakku/mm³ (vahemik: 2 kuni 800 rakku/mm³) ja keskmine HIV 1 RNA plasmas ravi alguses oli 4,67 log₁₀ koopiat/ml (vahemik: 3,70 kuni 5,00 log₁₀ koopiat/ml). Ravi saanud laste keskmine CD4 rakkude arv ravi alguses oli 522 rakku/mm³ (vahemik: 100 kuni 1157 rakku/mm³) ja keskmine HIV 1 RNA plasmas ravi alguses oli 4,09 log₁₀ koopiat/ml (vahemik: 3,28 kuni 5,00 log₁₀ koopiat/ml).

Tabel 7: Efektiivsusnäitajad (lapsed vanuses 6 aastast kuni 18 aastani) 48 nädalal (uuring AI424-020)

| Parameeter | Ravi mittesaanud atasanaviiri kapslid/ritonaviir (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) n=16 | Ravi saanud atasanaviiri kapslid/ritonaviir (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) n=25 |
|--|---|--|
| HIV RNA <50 koopiat/ml, %^a | | |
| Kõik patsiendid | 81 (13/16) | 24 (6/25) |
| HIV RNA <400 koopiat/ml, %^a | | |
| Kõik patsiendid | 88 (14/16) | 32 (8/25) |
| CD4 keskmine muutus ravi algusest, koopiat/mm³ | | |
| Kõik patsiendid | 293 (n=14 ^b) | 229 (n=14 ^b) |
| HIV RNA <50 koopiat/ml vastavalt ravi alguse PI asendusele, %^c (ravivastusega/hinnangusse võetav^d) | | |
| 0...2 | NA | 27 (4/15) |
| 3 | NA | - |
| ≥ 4 | NA | 0 (0/3) |

^a Ravikavatuslik analüüs, puudunud väärtused võrdsustati ravi ebaõnnestumisega.

^b Hinnangusse võetud patsientide arv.

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

^d Sealhulgas patsiendid ravi alguse resistentsuse andmetega.

NA = ei kohaldata.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Atasanaviiri farmakokineetikat on uuritud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja HIV-infektsiooniga patsientidel, kusjuures nende kahe rühma vahel täheldati olulisi erinevusi. Atasanaviiri farmakokineetika on pigem mittelineaarne.

Imendumine

HIV-positiivsetel patsientidel teostatud uuringus (n= 33, kombineeritud uuringud) 300 mg atasanaviiri üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas korduv manustamine koos toiduga andis geomeetrilise keskmise (CV%) atasanaviiri C_{max} of 4466 (42%) ng/ml, aeg kuni C_{max} ligikaudu

2,5 tundi. Atasanaviiri C_{\min} ja AUC geomeetrilised keskmised (CV%) olid vastavalt 654 ng/ml (76%) ja 4418 ng•h/ml (51%).

HIV-infektsiooniga patsientidel (n=13) saadi atasanaviiri korduval manustamisel annuses 400 mg (ilma ritonaviirita) üks kord ööpäevas koos toiduga geomeetriliseks keskmiseks (CV%) atasanaviiri C_{\max} väärtuseks 2298 (71) ng/ml; maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg oli ligikaudu 2,0 tundi. Geomeetrilised keskmised atasanaviiri C_{\min} ja AUC väärtused olid vastavalt 120 (109) ng/ml ja 14874 (91) ng•h/ml.

Toidu mõju

Atasanaviir ja ritonaviiri manustamine koos toiduga optimeerib atasanaviiri biosaadavust. Atasanaviiri 300 mg ja ritonaviiri 100 mg ühekordse annuse manustamine koos kerge einega andis atasanaviiri 33% AUC suurenemise ja 40% nii C_{\max} kui ka 24 tunni kontsentratsiooni suurenemise võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Manustamine koos rasvarikka toiduga ei mõjutanud atasanaviiri AUC-d võrrelduna manustamisega tühja kõhuga ja C_{\max} oli 11% väärtusest, mis saadi manustamisel tühja kõhuga. Manustamisel koos rasvarikka toiduga suurenes 24 tunni kontsentratsioon ligikaudu 33% pikenenud imendumise tõttu; keskmine T_{\max} suurenes 2,0 tunnilt 5,0 tunnini. Atasanaviiri manustamine koos ritonaviiriga kas kerge või rasvarikka einega vähendas AUC ja C_{\max} varieeruvuskoeffitsienti ligikaudu 25% võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Vähendamaks varieeruvust ja parandamaks biosaadavust tuleb atasanaviiri võtta söögi ajal.

Jaotumine

Atasanaviir seondub kontsentratsioonivahemikus 100...10 000 ng/ml ligikaudu 86% ulatuses inimese seerumi valkudega. Atasanaviir seondub nii happelise alfa-1-glükoproteiini (AAG) kui ka albumiiniga samasuguses ulatuses (vastavalt 89% ja 86% 1000 ng/ml juures). Üks kord ööpäevas 400 mg atasanaviiri korduvate annuste manustamine koos kerge einega 12 nädala kestel HIV-infektsiooniga patsientidele oli atasanaviir määratav ka liikvoris ja spermas.

Biotransformatsioon

Inimesel ja *in vitro* uuringutes inimese maksa mikrosoomidel on näidatud, et atasanaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A4 isosüümi vahendusel oksügeniseeritud metaboliitideks. Metaboliidid erituvad seejärel sapiga nii vaba kui ka glükuroniid-metaboliidina. Täiendavad vähemolulised metaboolsed rajad on N-dealküleerimine ja hüdroolüüs. Plasmas on kirjeldatud kahte atasanaviiri ebaolulist metaboliiti. Kumbki neist ei evi *in vitro* viirusvastast toimet.

Eritumine

Pärast ^{14}C -atasanaviiri ühekordse 400 mg annuse manustamist oli 79% ja 13% kogu radioaktiivsusest määratav vastavalt väljaheites ja uriinis. Muutumatu ravimi osatähtsus väljaheites ja uriinis oli vastavalt 20% ja 7% manustatud annusest. Muutumatu ravimi keskmine ekskretsioon uriiniga oli 7% pärast 800 mg manustamist üks kord päevas 2 nädala jooksul. HIV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel (n= 33, kombineeritud uuringud) oli annustevahelise intervalli tasakaaluseisundis keskmine poolväärtusaeg 12 tundi pärast 300 mg manustamist päeviti 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos kerge einega.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Tervetel uuringusubjektidel eritub ligikaudu 7% atasanaviiri manustatud annusest neerude kaudu muutumatu kujul. Farmakokineetilisi andmeid ei ole atasanaviiri manustamisest koos ritonaviiriga neerupuudulikkusega patsientidele. Atasanaviiri (ilma ritonaviirita) on uuritud raske neerupuudulikkusega täiskasvanud patsientidel (n=20) korduva annusega 400 mg üks kord päevas, sealhulgas ka hemodialüüsi saavatel patsientidel. Kuigi neis uuringutes olid mõned piirangud (nt ei uuritud seostumata ravimi kontsentratsioone), ilmnes hemodialüüsi saavatel patsientidel

farmakokineetiliste parameetrite vähenemine 30% kuni 50% võrrelduna normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Selle vähenemise mehhanism ei ole teada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Atasanaviir metaboliseerub ja elimineerub peamiselt maksa vahendusel. Atasanaviiri (ilma ritonaviirita) on uuritud mõõduka kuni raske maksakahjustusega täiskasvanud isikutel (14 kuulusid Child-Pugh klassi B ja 2 Child-Pugh klassi C) pärast ühekordse 400 mg annuse manustamist. Keskmise $AUC_{(0-\infty)}$ oli 42% suurem maksafunktsiooni häirega patsientidel kui tervetel isikutel. Atasanaviiri keskmine poolväärtusaeg maksakahjustusega isikutel oli 12,1 tundi võrreldes 6,4 tunniga tervetel isikutel. Maksakahjustuse mõju atasanaviiri farmakokineetikale pärast 300 mg annuse manustamist koos ritonaviiriga ei ole uuritud. Atasanaviiri kontsentratsioon manustatuna nii koos kui ilma ritonaviirita arvatakse suurenevat, kui seda manustatakse keskmise või raske maksafunktsiooni häirega patsiendile (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Vanus/sugu

Atasanaviiri farmakokineetika uuring on teostatud 59 tervel mees- ja naissoost isikul (29 noort, 30 eakat). Vanusest või soost sõltuvaid kliiniliselt olulisi erinevusi farmakokineetikas ei täheldatud.

Rass

Kliiniliste uuringute II faasis osalenute populatsiooni farmakokineetika analüüsil ei sedastatud rassist sõltuvaid erinevusi atasanaviiri farmakokineetikas.

Rasedus

Atasanaviiri kapsleid koos ritonaviiriga saanud HIV-nakkusega rasedate naiste farmakokineetika andmed on toodud tabelis 8.

Tabel 8: Püsi kontsentratsiooni farmakokineetika atasanaviiri kasutamisel koos ritonaviiriga HIV-nakkusega rasedatel naistel.

| | atasanaviir 300 mg koos ritonaviiriga 100 mg | | |
|--|--|---------------------|-------------------------------------|
| Farmakokineetika parameeter | 2. trimester (n=9) | 3. trimester (n=20) | sünnitusjärgsel ^a (n=36) |
| C_{max} ng/ml Geomeetriline keskmine (CV%) | 3729,09 (39) | 3291,46 (48) | 5649,10 (31) |
| AUC ng•h/ml Geomeetriline keskmine (CV%) | 34399,1 (37) | 34251,5 (43) | 60532,7 (33) |
| C_{min} ng/ml ^b Geomeetriline keskmine (CV%) | 663,78 (36) | 668,48 (50) | 1420,64 (47) |

^a Atasanaviiri tippkontsentratsioon ja AUC-d olid ligikaudu 26...40% kõrgemad sünnitusjärgsel perioodil (4...12 nädalat) võrreldes sellega, mida täheldati varasemalt HIV-nakkusega mitterasedatel patsientidel. Atasanaviiri plasmakontsentratsiooni miinimumid olid sünnitusjärgsel perioodil ligikaudu 2 korda kõrgemad sellest, mida täheldati varasemalt HIV-nakkusega mitterasedatel patsientidel.

^b C_{min} on kontsentratsioon 24 tundi pärast manustamist.

Lapsed

Noorematel lastel on suundumus veidi suuremale kliirensile arvestatuna kehakaalu kohta. Selle tulemusena on täheldatav suurem erinevus maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni vahel, kuid soovitatavate annuste kasutamisel on lastel oodata sarnaseid geomeetrilisi keskmisi atasanaviiri ekspositsiooni väärtusi (C_{min} , C_{max} ja AUC) nagu on täheldatud täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirtel, rottidel ja koertel teostatud korduvtoksilisuse uuringutes piirdusid atasanaviirist sõltuvad ilmingud üldiselt maksaga ja ilmnesid üldiselt minimaalse kuni vähese seerumi bilirubiini ja maksaensüümide tõusu, maksarakkude vakuolisatsiooni ja hüpertroofia ning ainult emastel hiirtel ka üksikute maksarakkude nekroosina. Maksamuutustega seostuvad muutused hiirtel (isastel), rottidel ja koertel ilmnesid süsteemse ekspositsiooni korral, mis on vähemalt võrdne inimesel saadavaga kui 400 mg manustatakse üks kord ööpäevas. Atasanaviiri ekspositsioon, mis emastel hiirtel põhjustas üksikute maksarakkude nekroosi oli 12 kordne võrreldes ekspositsiooniga, mis saadakse 400 mg manustamisel inimesele üks kord ööpäevas. Seerumi kolesterooli ja glükoosi sisalduse minimaalne kuni vähene suurenemine esines rottidel kuid mitte hiirtel ega koertel.

In vitro uuringutes inimese kloonitud südamerakkude kaaliumikanalid (hERG) inhibeeritakse 15% ulatuses atasanaviiri kontsentratsiooni (30 µM) juures, mis vastab 30-kordsele vaba ravimi kontsentratsioonile C_{max} juures inimesel. Uuringus jänesel Purkinje kiududega suurendas sarnane atasanaviiri kontsentratsioon toime võimalikku kestust (APD₉₀) 13% võrra. Muutused elektrokardiograafias (siinusbradükardia, PR-intervalli pikenemine, QT-intervalli pikenemine ja QRS kompleksi laienemine) esinesid ainult esialgses 2-nädalases suukaudse toksilisuse uuringus koertel. Järgnevatel 9-kuulises toksilisuse uuringus koertel ei täheldatud ravimist sõltuvaid elektrokardiograafilisi muutusi. Nende mitte-kliiniliste andmete kliiniline tähendus ei ole selge. Ravimi võimalikku mõju inimese südamele ei saa välistada (vt lõigud 4.4 ja 4.8). PR-aja pikenemise võimalusega tuleks arvestada üleannustamise korral (vt lõik 4.9).

Rottidel teostatud fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus muutis atasanaviir indlemistsüklit mõjutamata paaritumist ja fertiilsust. Rottidel ja jänestel ei täheldatud teratogeenset toimet ka tiinele loomale toksiliste annuste juures. Tiinetel jänestel täheldati ulatuslikke mao- ja soolekahjustusi surnud või surevatel isenditel kui manustati 2 ja 4 korda kõrgeimat ületavat annust otsustavas embrüoarengu uuringus. Rottide pre- ja postnataalse arengu hindamisel tingis atasanaviir mõõduva poegade kehakaalu alanemise emale toksiliste annuste manustamisel. Atasanaviiri süsteemse ekspositsioon emasloomale toksilise annuse juures oli vähemalt võrdne või veidi kõrgem kui see, mis saadakse inimesele 400 mg manustamisel üks kord ööpäevas.

Atasanaviir ei avaldanud toimet Ames'i tagasi-mutatsiooni katses, kuid indutseeris *in vitro* kromosoomide aberratsioone nii metaboolse aktivatsiooni puudumisel kui olemasolul. Atasanaviir ei indutseerinud rottidel *in vivo* mikrotoumade teket luuüdis, DNA kahjustust duodeenumis (*comet* test) või kavandamata DNA parandusi maksas plasma ja koe kontsentratsiooni juures, mis ületas *in vitro* klastogeense.

Hiirtel ja rottidel teostatud pikaajalises kartsinogeensuse uuringus märgati ainult emastel hiirtel healoomuliste maksaadenoomide sagenemist. Beniigse maksaadenoomi sagenemine emastel hiirtel oli tõenäoliselt sekundaarne maksa tsütotoksilistele muutusele, mis manifesteerusid üksikute rakkude nekroosina ja arvatakse olevat mitte asjasse puutuv inimestele kavandatava terapeutilise ekspositsiooni juures. Rottidel ega isastel hiirtel ei esinenud tuumorit tekitavat toimet.

Atasanaviir suurendas veise sarvkesta hägusust *in vitro* silmaärrituse uuringus viidates, et see võib ärritada silma sellega otsese kokkupuute korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Kapslikaane kest, 150 mg

Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Patentsinine V (E131)
Želatiin

Kapslikeha kest, 150 mg

Titaandioksiid (E171)
Patentsinine V (E131)
Želatiin

Kapslikaane kest, 200 mg

Titaandioksiid (E171)
Indigokarmiin (E132)
Želatiin

Kapslikeha kest, 200 mg

Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Patentsinine V (E131)
Želatiin

Kapslikaane kest, 300 mg

Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Kapslikeha kest, 300 mg

Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Patentsinine V (E131)
Želatiin

Trükivärv

Šellak
Propüleenglükool
Kontsentreeritud ammoniaagilahus
Must raudoksiid (E172)
Kaaliumhüdroksoid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pudelid: pärast esmast avamist kasutada 90 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

150 mg

OPA/alumiinium/PVC-alumiiniumblistrid, mis sisaldavad 60, 60 × 1 (üksikannus) kapslit.

PVC/PVDC/alumiiniumblistrid, mis sisaldavad 60, 60 × 1 (üksikannus) kapslit.

60 kapslit sisaldav keeratava polüpropüleenist korgiga HDPE pudel.

200 mg

OPA/alumiinium/PVC-alumiiniumblistrid, mis sisaldavad 60, 60 × 1 (üksikannus) kapslit.

PVC/PVDC/alumiiniumblistrid, mis sisaldavad 30, 60, 60 × 1 (üksikannus) kapslit.

60 kapslit sisaldav keeratava polüpropüleenist korgiga HDPE pudel.

300 mg

OPA/alumiinium/PVC-alumiiniumblistrid, mis sisaldavad 30, 30 × 1 (üksikannus) kapslit.

PVC/PVDC/alumiiniumblistrid, mis sisaldavad 30, 30 × 1 (üksikannus) kapslit.

30, 90 kapslit sisaldav keeratava polüpropüleenist korgiga HDPE pudel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1091/001

EU/1/16/1091/002

EU/1/16/1091/003

EU/1/16/1091/004

EU/1/16/1091/005

EU/1/16/1091/006

EU/1/16/1091/007

EU/1/16/1091/008

EU/1/16/1091/009

EU/1/16/1091/010

EU/1/16/1091/011

EU/1/16/1091/012

EU/1/16/1091/013

EU/1/16/1091/014

EU/1/16/1091/015
EU/1/16/1091/016
EU/1/16/1091/017

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. august 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. aprill 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Iirimaa

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 150 MG KÕVAKAPSLID SISALDAVALE BLISTERPAKENDILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Mylan 150 mg kõvakapslid
atazanavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 150 mg atasanaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kõvakapslit
60 × 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Kapslid tuleb neelata tervelt. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Atazanavir Mylan 150 mg kõvakapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
150 MG KÕVAKAPSLEID SISALDAV BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Mylan 150 mg kõvakapslid
atazanavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 150 MG KÕVAKAPSLID SISALDAVALE PUDELILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Mylan 150 mg kõvakapslid
atazanavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 150 mg atasanaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Kapslid tuleb alla neelata tervelt. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast avamist kasutada 90 päeva jooksul.
Avatud:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril alla 25 °C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1091/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Atazanavir Mylan 150 mg kõvakapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL
SILT 150 MG KÕVAKAPSLEID SISALDAVALE PUDELILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Mylan 150 mg kõvakapslid
atazanavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 150 mg atasanaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast avamist kasutada 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1091/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 200 MG KÕVAKAPSLID SISALDAVALE BLISTERPAKENDILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Mylan 200 mg kõvakapslid
atazanavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 200 mg atasanaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit
60 kõvakapslit
60 × 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Kapslid tuleb neelata tervelt. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Atazanavir Mylan 200 mg kõvakapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
200 MG KÕVAKAPSLEID SISALDAV BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Mylan 200 mg kõvakapslid
atazanavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 200 MG KÕVAKAPSLID SISALDAVALE PUDELILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Mylan 200 mg kõvakapslid
atazanavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 200 mg atasanaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi
Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Kapslid tuleb neelata tervelt. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast avamist kasutada 90 päeva jooksul.
Avatud:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1091/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Atazanavir Mylan 200 mg kõvakapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

SILT 200 MG KÕVAKAPSLEID SISALDAVALE PUDELILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Mylan 200 mg kõvakapslid
atazanavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 200 mg atasanaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast avamist kasutada 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1091/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 300 MG KÕVAKAPSLID SISALDAVALE BLISTRPAKENDILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Mylan 300 mg kõvakapslid
atazanavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 300 mg atasanaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit
30 × 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne. Kapslid tuleb neelata tervelt. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Atazanavir Mylan 300 mg kõvakapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
300 MG KÕVAKAPSLEID SISALDAV BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Mylan 300 mg kõvakapslid
atazanavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 300 MG KÕVAKAPSLID SISALDAVALE PUDELILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Mylan 300 mg kõvakapslid
atazanavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 300 mg atasanaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi
Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Kapslid tuleb neelata tervelt. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast avamist kasutada 90 päeva jooksul.
Avatud:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Atazanavir Mylan 300 mg kõvakapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL
SILT 300 MG KÕVAKAPSLEID SISALDAVALE PUDELILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Mylan 300 mg kõvakapslid
atazanavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 300 mg atasanaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast avamist kasutada 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Atazanavir Mylan 150 mg kõvakapslid

Atazanavir Mylan 200 mg kõvakapslid

Atazanavir Mylan 300 mg kõvakapslid

atasanaviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Atazanavir Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Atazanavir Mylani võtmist
3. Kuidas Atazanavir Mylanit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Atazanavir Mylanit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Atazanavir Mylan ja milleks seda kasutatakse

Atazanavir Mylan on viiruste (täpsemalt retroviiruste) vastane ravim. See on niinimetatud proteaasi inhibiitorite rühma üheks esindajaks. Need ravimid hoiavad immuunpuudulikkuse viiruse (Human Immunodeficiency Virus, HIV) infektsiooni kontrolli all, pärssides ensüümi, mida HIV vajab paljunemiseks. See toimib, vähendades HIV hulka teie organismis ja aitab nii immuunsüsteemil sellega võidelda. Sel viisil vähendab Atazanavir Mylan võimalust HIV-infektsioonist tingitud haiguste kujunemiseks.

Atazanavir Mylani kapsleid võivad kasutada täiskasvanud ja lapsed vanuses 6 aastat ning vanemad. Arst määras teile Atazanavir Mylani, sest olete nakatunud inimese immuunpuudulikkuse viirusega (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV), mis põhjustab omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*, AIDS). Tavaliselt kasutatakse seda koos teiste HIV vastaste ravimitega. Arst selgitab teile, milline nendest kombinatsioonidest Atazanavir Mylaniga on teie jaoks parim.

2. Mida on vaja teada enne Atazanavir Mylani võtmist

Atazanavir Mylanit ei tohi võtta

- **kui olete atasanaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.**
- **kui teil on mõõdukas või tõsine probleem maksaga.** Enne kui otsustada, kas hakkate Atazanavir Mylanit kasutama, uurib arst, kui tõsine on teie maksahaigus.
- **kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:** vt ka lõik „Muud ravimid ja Atazanavir Mylan“.
 - rifampitsiin (tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum)
 - astemisool või terfenadiin (kasutatakse üldiselt allergia nähtude raviks; need ravimid võivad olla saadaval ka ilma retseptita); tsisapriid (kasutatakse maorefluksi raviks; mõnikord nimetatakse seda kõrvetisteks); pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks); kinidiin või bepridiil (kasutatakse südame rütmi korrigeerimiseks); ergotamiin,

dihüdroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin (kasutatakse peavalu korral); alfososiin (kasutatakse eesnäärme suurenemise raviks).

- kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks).
- lurasidoon (kasutatakse skisofreenia raviks).
- ravimid, mis sisaldavad lihtnaistepuna (ravimtaim *Hypericum perforatum*) ürtil.
- triasolaam ja peroraalne (suukaudne) midasolaam (kasutatakse uinumise abistamiseks ja äravuse leevendamiseks).
- lomitapiid, simvastatiin ja lovastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks).
- grasopreviiri sisaldavad ravimid, sealhulgas elbasviir/grasopreviir fikseeritud annuses kombinatsioon ja glekapreviir/pibrentasviir fikseeritud annuses kombinatsioon (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi raviks).

Ärge kasutage sildenafili koos Atazanavir Mylaniga, kui sildenafili kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks. Sildenafilit kasutatakse ka erektsioonihäirete korral. Teatage oma arstile, kui te kasutate sildenafili erektsioonihäirete korral.

Öelge oma arstile kohe, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Atazanavir Mylan ei ravi teid terveks HIV-infektsioonist. Infektsioonid või teised HIV-nakkusest tingitud haigused võivad siiski areneda edasi.

Mõne inimese puhul on enne Atazanavir Mylani võtmist või ravi ajal vajalik eriline ettevaatus. Enne Atazanavir Mylani võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga ja veenduge, et ta teab:

- kui teil on B- või C-hepatiit
- kui teil tekivad sapikivide nähud ja sümptomid (valu paremal pool kõhupiirkonnas)
- kui teil on A- või B-hemofilia
- kui vajate hemodialüüsi

Atazanaviir võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.

Atazanaviiri kasutanud patsientidel on teatatud neerukividest. Kui teil esinevad tunnused või sümptomid, mis viitavad neerukivide tekkele (valu küljes, veri uriinis, valu urineerimisel), teatage sellest kohe oma arstile.

Mõnel kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsiendil, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV-infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravi saaval patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe kärbumine, mille põhjuseks on luu verevarustuse häired). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiseraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Atazanaviiri kasutanud patsientidel on esinenud hüperbilirubineemiat (bilirubiini taseme suurenemine veres). Selle tunnuseks on naha või silmade värvumine nõrgalt kollakaks. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Atazanaviiri kasutanud patsientidel on teatatud tõsiste nahalöövete, sh Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemisest. Kui teil tekib lööve, siis teatage sellest kohe oma arstile.

Informeerige oma arsti, kui täheldate muutusi oma südame rütmis (südame rütmihäireid).

Atazanavir Mylanit kasutataval lastel võib vajalikuks osutuda südametegevuse jälgimine. Teie lapse arst otsustab selle vajalikkuse.

Lapsed

Ärge andke seda ravimit lastele, kes on alla 3 kuu vanused ja kaaluvad alla 5 kg. Alla 3 kuu vanustel ja alla 5 kg kaaluvatel lastel ei ole atazanaviiri kasutamist uuritud tõsiste komplikatsioonide tekkeohu tõttu.

Muud ravimid ja Atazanavir Mylan

Atazanavir Mylanit ei tohi kasutada koos teatud ravimitega. Need ravimid on loetletud lõigu 2 alguses osas „Ärge võtke Atazanavir Mylanit“.

Mõnda ravimit ei tohi võtta Atazanavir Mylaniga samaaegselt. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on märkida ära järgmised:

- teised HIV-infektsiooni raviks kasutatavad ravimid (nt indinaviir, nevirapiin ja efavirens);
- sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks);
- sildenafil, vardenafiil või tadalafil (kasutatakse meestel erektsioonihäirete korral);
- kui te kasutate koos Atazanavir Mylaniga raseduse vältimiseks rasestumisvastaseid pille (**suukaudsed rasestumisvastased tabletid**), siis järgige täpselt arstilt saadud juhiseid ning ärge jätke ühtegi annust võtmata;
- mis tahes ravimid, mida kasutatakse mao happesusega seotud haiguste raviks (nt antatsiidid, mida tuleb võtta 1 tund enne või 2 tundi pärast Atazanavir Mylani võtmist, H₂-blokaatorid nagu famotidiin ja prootonpumba inhibiitorid nagu omeprasool);
- vererõhku langetavad, südame löögisagedust aeglustavad või südame rütmi korrigeerivad ravimid (amiodaroon, diltiaseem, süsteemne lidokaiin, verapamiil);
- atorvastatiin, pravastatiin ja fluvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks);
- salmeterool (kasutatakse astma raviks);
- tsüklosporiin, takroliimus ja siroliimus (ravimid immuunsüsteemi mõjutamiseks);
- teatud antibiootikumid (rifabutiin, klaritromütsiin);
- ketokonasool, itrakonasool ja vorikonasool (seentevastased ravimid);
- apiksabaan, dabigatraan, edoksabaan, rivaroksabaan ja varfariin (antikoagulandid, kasutatakse veretrombide tekkimise vältimiseks);
- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, lamotrigiin (epilepsia vastased ravimid);
- irinotekaan (kasutatakse vähi raviks);
- uinutid (nt süstitav midasolaam);
- buprenorfiin (kasutatakse opioidsõltuvuse ja valu raviks).

Koos Atazanavir Mylaniga võetakse ritonaviiri, millega mõni ravim võib põhjustada koostoimeid. Seetõttu on oluline öelda oma arstile, kui kasutate flutikasooni või budesoniidi (neid pihustatakse ninna või hingatakse sisse allergiliste vaevuste või astma korral).

Atazanavir Mylan koos toidu ja joogiga

On oluline, et võtaksite Atazanavir Mylanit koos söögiga (toidukord või oode), see aitab omastada ravimit.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Atazanavir Mylani toimeaine atazanaviir eritub rinnapiima. Atazanavir Mylani kasutamise perioodil ei tohi last rinnaga toita. HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu oma arstiga.**

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete pearinglust või uimasust, ärge juhtige autot ega töötage masinatega ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

Atazanavir Mylan sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Atazanavir Mylanit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Ainult sel juhul võite olla kindel, et ravimi toime on täielik ja et vähendate võimalust viiruse resistentsuse tekkeks.

Täiskasvanutele on Atazanavir Mylani kapslite soovitatav annus 300 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas söögi ajal, kombineeritult teiste HIV vastaste ravimitega. Vastavalt teie HIV-infektsiooni raviskeemile võib arst Atazanavir Mylani annust muuta.

Lastele (vanuses 6 kuni < 18 aastat) määrab täpse annuse teie lapse arst vastavalt lapse kehakaalule. Lapsele antav Atazanavir Mylani kapslite annus arvutatakse vastavalt lapse kehakaalule ning see manustatakse üks kord ööpäevas koos toidu ja 100 mg ritonaviiriga järgmiselt:

| Kehakaal (kg) | Atazanavir Mylani annus üks kord ööpäevas (mg) | Ritonaviiri annus* üks kord ööpäevas (mg) |
|----------------------|---|--|
| 15...< 35 | 200 | 100 |
| Vähemalt 35 | 300 | 100 |

*Võib kasutada ritonaviiri kapsleid, tablette või suukaudset lahust.

Seda toimeainet sisaldavat ravimit võib saada val olla ka teistes ravivormides, mis on sobilikud vähemalt 3 kuu vanustel ja 5 kg kaaluvatel lastel kasutamiseks. Teistelt ravimvormidelt on soovitatav kapslitele üle minna niipea, kui patsiendid on võimelised järjepidevalt kapsleid neelama.

Teistelt ravimvormidelt kapslitele üleminekul võib olla vaja muuta annust. Arst otsustab, milline on õige annus teie lapse kehakaalu alusel.

Alla 3 kuu vanustele lastele ei ole võimalik anda soovitusi Atazanavir Mylani annustamiseks.

Võtke Atazanavir Mylani kapslid koos toiduga (söögi ajal või koos ootega). Neelake kapslid tervelt.

Ärge avage kapsleid.

Kui te võtate Atazanavir Mylanit rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate või kui teie laps võtab liiga palju Atazanavir Mylanit, võib tekkida naha ja/või silmavalgete kollasus (ikterus) ja ebakorrapärane südametegevus (QTc-intervalli pikenemine). Kui olete juhuslikult võtnud rohkem Atazanavir Mylani kapsleid kui arst määras, võtke kohe ühendust oma raviarstiga või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate Atazanavir Mylani võtta

Kui unustasite õigel ajal ravimi võtmata, tuleb see võtta niipea kui see meenub koos söögiga ja seejärel jätkata ravimi võtmist samal kellaajal nagu varem määratud. Kui see meenus alles järgmise annuse võtmise ajaks, jätke unustatud annus võtmata. Võtke sellisel juhul järgmine annus selleks ettenähtud ajal. **Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.**

Kui te lõpetate Atazanavir Mylani võtmise

Ärge lõpetage Atazanavir Mylani võtmist enne, kui olete rääkinud oma arstiga. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. HIV-infektsiooni ravides ei ole alati lihtne otsustada, kas tegemist on atasanaviiri kõrvaltoime, mõne teise kasutatava ravimi kõrvaltoime või hoopis HIV-infektsiooni endaga. Rääkige arstiga, kui märkate oma tervises midagi ebatavalist.

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kui teil tekib mõni järgmistest tõsisest kõrvaltoimetest, rääkige sellest otsekohe oma arstile:

- Kirjeldatud on nahalöövet, sügelust, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Lööve kaob tavaliselt 2 nädala jooksul ilma ravi muutmata. Raskekujuline lööve võib tekkida koos teiste sümptomitega, mis võivad olla tõsised. Kui teil tekib raskekujuline lööve või lööve koos gripitaolise haiguse sümptomitega, villid, palavik, suuhaavandid, lihas- või liigesvalu, näo turse, silmapõletik, mis põhjustab punetust (konjunktiviit), valulikud, kuumavad või punetavad muhud (sõlmed), lõpetage otsekohe Atazanavir Mylani võtmine ja pidage nõu oma arstiga.
- Sageli on teatatud naha või silmavalgete kollasusest, mida põhjustab kõrge bilirubiinisaldus veres. See kõrvaltoime ei ole tavaliselt ohtlik täiskasvanutel ja üle 3 kuu vanustel lastel, kuid see võib olla tõsise probleemi sümptom. Kui teie nahk või silmavalged muutuvad kollaseks, pidage otsekohe nõu oma arstiga.
- Mõnikord võivad tekkida südametegevuse muutused (südame rütmihäired). Kui teil tekib pearinglus, -pööritus või minestus, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Need võivad olla tõsise südameprobleemi sümptomid.
- Aeg-ajalt võivad ilmned maksaprobleemid. Arst teeb vereanalüüse enne selle ravimiga ravi alustamist ja ravi ajal. Kui teil esineb probleeme maksaga, sh B- või C-hepatiit, võib tekkida maksaprobleemide süvenemine. Kui teil tekib tume (teevärvi) uriin, sügelus, naha või silmavalgete kollasus, valu kõhupiirkonnas, heledat värvi väljaheide või iiveldus, pidage otsekohe nõu oma arstiga.
- Atsanaviiri võtvatel inimestel esineb aeg-ajalt probleeme sapipõiega. Sapipõie probleemide sümptomid võivad olla valu paremal pool või keskel ülakõhus, iiveldus, oksendamine, palavik või naha või silmavalgete kollasus.
- Atsanaviir võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.
- Atsanaviiri võtvatel inimestel tekivad aeg-ajalt neerukivid. Kui teil tekivad neerukivide sümptomid, milleks võivad olla alaseljavalu või alakõhuvalu, veri uriinis või valulik urineerimine, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed, mida on täheldatud atasanaviiri võtvatel patsientidel, on järgmised:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- peavalu
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu (ebamugavus või valu maos), iiveldus, düspepsia (seedehäired)
- kurnatus (äärmuslik väsimus)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):

- perifeerne neuropaatia (tuimus, nõrkus, surin või valu kätes ja jalgades)
- ülitundlikkus (allergiline reaktsioon)
- astenia (ebatavaline väsimus või nõrkus)
- kehakaalu langus, kehakaalu tõus, anoreksia (söögiisu kadu), söögiisu tõus
- depressioon, ärevus, unehäired
- desorientatsioon, amneesia (mäluhäire), pearinglus, somnoletsus (unisus), ebatavalised unenäod
- süntkoop (minestus), hüpertensioon (kõrge vererõhk)
- düspnoe (hingeldus)
- pankreatiit (kõhunäärme põletik), gastriit (maopõletik), aftoosne stomatiit (suuhaavandid ja külmavillid), düsgeusia (maitsehäired), kõhugaasid, suukuivus, kõhupuhitus
- angioödeem (naha ja teiste kudede tugev turse kõige sagedamini huultel ja silmades)
- alopeetsia (juuste väljalangemine), pruuritus (nahasügelus)
- lihaste atroofia (lihaskoe kõhetumine), artralgia (liigeste valulikkus), müalgia (lihaste valulikkus)
- interstitsiaalne nefriit (neerupõletik), hematuuria (veri uriinis), proteiinuuria (liigne valk uriinis), pollakisuuria (sage urineerimine)
- günekomastia (rindade suurenemine meestel)
- rindkere valulikkus, haiglane olek, palavik
- insomnia (unehäired)

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- häired kõndimisel (ebanormaalne kõnnak)
- ödeem (turse), palpitatsioon (kiire või ebaregulaarne südametöö)
- hepatosplenomegalia (maks ja põrna suurenemine)
- müopaatia (lihaste valulikkus, lihaste nõrkus, ei ole seotud füüsiliste harjutustega)
- valu neerudes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Atazanavir Mylanit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil, karbil või blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Pudelid: pärast avamist kasutada 90 päeva jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Atazanavir Mylan sisaldab

Atazanavir Mylan 150 mg kõvakapslid

- Toimeaine on atasanaviir. Iga kapsel sisaldab 150 mg atasanaviiri (sulfaadina).

- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Atazanavir Mylan sisaldab laktoosi”), krospovidoon, magneesiumstearaat. Kapsli kest ja trükivärv sisaldavad punast raudoksiidi (E172), titaandioksiidi (E171), patentsinist V (E131), želatiini, šellakit, propüleenglükooli, kontsentreeritud ammoniaagilahust, musta raudoksiidi (E172), kaaliumhüdroksiidi.

Atazanavir Mylan 200 mg kõvakapslid

- Toimeaine on atazanaviir. Iga kapsel sisaldab 200 mg atazanaviiri (sulfaadina).
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Atazanavir Mylan sisaldab laktoosi”), krospovidoon, magneesiumstearaat. Kapsli kest ja trükivärv sisaldavad titaandioksiidi (E171), indigokarmiini (E132), kollast raudoksiidi (E172), patentsinist V (E131), želatiini, šellakit, propüleenglükooli, kontsentreeritud ammoniaagilahust, musta raudoksiidi (E172), kaaliumhüdroksiidi.

Atazanavir Mylan 300 mg kõvakapslid

- Toimeaine on atazanaviir. Iga kapsel sisaldab 300 mg atazanaviiri (sulfaadina).
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, krospovidoon, magneesiumstearaat. Kapsli kest ja trükivärv sisaldavad kollast raudoksiidi (E172), punast raudoksiidi (E172), titaandioksiidi (E171), patentsinist V (E131), želatiini, šellakit, propüleenglükooli, kontsentreeritud ammoniaagilahust, musta raudoksiidi (E172), kaaliumhüdroksiidi.

Kuidas Atazanavir Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Atazanavir Mylan 150 mg kõvakapslid on rohekassinised ja sinised läbipaistmatud kapslid, mille kapslikaanele ja kapslikehale on musta trükivärviga trükitud „AR150” ja selle kohale „MYLAN”.

Atazanavir Mylan 200 mg kõvakapslid on sinised ja rohekassinised läbipaistmatud kapslid, mille kapslikaanele ja kapslikehale on musta trükivärviga trükitud „AR200” ja selle kohale „MYLAN”.

Atazanavir Mylan 300 mg kõvakapslid on punased ja rohekassinised läbipaistmatud kapslid, mille kapslikaanele ja kapslikehale on musta trükivärviga trükitud „AR300” ja selle kohale „MYLAN”.

Atazanavir Mylan 150 mg kõvakapslid

Ravimid on saadaval blistrites, mis sisaldavad 60 või 60×1 (üksikannus) kapslit, või pudelites, mis sisaldavad 60 kõvakapslit.

Atazanavir Mylan 200 mg kõvakapslid

Ravimid on saadaval blistrites, mis sisaldavad 30, 60 või 60×1 (üksikannus) kapslit, või pudelites, mis sisaldavad 60 kõvakapslit.

Atazanavir 300 mg kõvakapslid

See ravim on saadaval blistrites, mis sisaldavad 30 või 30×1 (üksikannus) kapslit, või pudelites, mis sisaldavad 30 või 90 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Iirimaa

Tootja

McDermott Laboratories trading as Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Iirimaa

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 222 077 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.