

ILISA
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).

Tedaolevat 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

Atazanaviiri soovitatav annus on 300 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas, mis võetakse koos söögiga. Ritonaviiri kasutatakse atazanaviiri farmakokineetika võimendamiseks (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.

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 sisaldava 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 suureneka 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) ning tungaltera alkaloidid, eeskätt ergotamiin, dihüdroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin) (vt lõik 4.5).

Manustamine koos grasopreviiri sisaldavate ravimitega, sealhulgas elbasviir/grasopreviir fikseeritud annuses kombinatsiooniga (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi raviks) (vt lõik 4.5).

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhisteile.

Atazanaviiri koosmanustamist ritonaviiriga annustes üle 100 mg üks kord ööpäevas ei ole kliiniliselt uuritud. Suuremate ritonaviiri annuste kasutamine võib mõjutada atazanaviiri ohutusprofiili (kardiaalsed toimed, hüperbilirubineemia) ega ole seetõttu soovitatav. Ainult siis, kui atazanaviiri 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

Atazanaviir metaboliseerub peamiselt maksas ning maksakahjustusega patsientidel on täheldatud selle plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Atazanaviiri 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 atazanaviiriga 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-glükuronosüültransferaasi (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 virooloogilise 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 virooloogilise ebaõnnestumise puudumine;
- mitteraamatav viiruse hulk viimase 6 kuu jooksul praeguse raviskeemi kasutamisel;
- viiruse tüved ei sisalda HIV resistentsusega seotud mutatsioone praeguse raviskeemi suhtes.

Atasanaviiri manustamist ilma ritonaviirita ei tohi kaaluda patsientidel, kes saavad tenofoviirdisoproksiili sisaldavat foonravi ja teisi samaaegselt kasutatavaid ravimeid, mis vähendavad atasanaviiri biosaadavust (vt lõik 4.5 „Ritonaviiri ärajätmine soovitatavast atasanaviiri 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 liikumiskõhatused.

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 atazanaviiri 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 kahtluseluse 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 (sildenafil, tadalafil või vardenafil) määramisel erektsioonihäirete raviks patsientidele, kes saavad Atazanavir Mylanit. Atazanavir Mylani manustamisel koos nende ravimitega võib nende kontsentratsioon oluliselt suurendada 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 süsteemset 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 progestoogeni 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 asümptomaatilisesest 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 Atazanavir Mylani ja ritonaviiriga tuleb tutvuda ritonaviiri omaduste kokkuvõttega.

Atazanaviir metaboliseerub maksas CYP3A4 vahendusel. Seega on Atazanavir Mylan vastunäidustatud koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadiks ning kitsa terapeutilise indeksiga nagu kvetiapiin, lurasidoon, alfososiin, astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil, triasolaam, suukaudselt manustatav midasolaam ning tungaltera alkaloidid, eeskätt ergotamiin, dihidroergotamiin (vt lõik 4.3).

Atazanaviiri manustamine koos grasopreviiri sisaldavate ravimitega, sealhulgas elbasviir/grasopreviir fikseeritud annuses kombinatsiooniga (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi raviks) on vastunäidustatud, kuna grasopreviiri ja elbasviiri plasmakontsentratsioonid suurenevad ning grasopreviiri kontsentratsiooni suurenemise tõttu võib suureneda ALAT tõusu risk (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		
<p>Grasopreviir 200 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<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>	<p>Atasanaviiri manustamine koos elbasviir/grasopreviiriga on vastunäidustatud, kuna on oodata grasopreviiri plasmakontsentratsiooni märkimisväärselt suurenemist ning sellest tulenevalt võib suureneda ALAT tõusu risk (vt lõik 4.3).</p>
<p>Elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<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>	
ANTIRETROVIIRUSRAVIMID		
<p><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.</p>		

<p>Ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas</p> <p>(atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>Uuringud HIV-infektsiooniga patsientidel.</p>	<p>Atasanaviir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)*</p> <p>Atasanaviir C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)*</p> <p>Atasanaviir C_{min}: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>*Atasanaviiri 300 mg ja ritonaviiri 100 mg (n=33) võrreldi koondanalüüsis atasanaviiriga 400 mg ilma ritonaviirita (n=28). Atasanaviiri ja ritonaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine.</p>	<p>Ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas on atasanaviiri farmakokineetika võimendamiseks.</p>
<p>Indinaviir</p>	<p>Indinaviir on assotsieerunud UGT inhibeerimisest tingitud indirektselt (mitte-konjugeeritud) hüperbilirubineemiaga.</p>	<p>Atasanaviiri samaaegne kasutamine koos indinaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).</p>
<p>Nukleosiidsed/nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)</p>		
<p>Lamivudiin 150 mg kaks korda ööpäevas+ zidovudiin 300 mg kaks korda ööpäevas</p> <p>(atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Ei täheldatud olulist mõju lamivudiini ja zidovudiini kontsentratsioonile.</p>	<p>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.</p>
<p>Abakaviir</p>	<p>Abakaviiri ja atasanaviiri koosmanustamine ei muuda oluliselt abakaviiri ekspositsiooni.</p>	

<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 toimel. 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>	

<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>
<p><i>Mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)</i></p>		
<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>

<p>Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas</p> <p>(atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 200 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atasanaviir (õhtul): kõik manustatud koos toiduga Atasanaviir AUC ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atasanaviir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atasanaviir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%)*/** * Kui võrreldi atasanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg üks kord ööpäevas manustatuna õhtul ilma efavirensita. Atasanaviiri C_{min}, vähenemine võib olla negatiivse mõjuga atasanaviiri efektiivsusele. Efavirensi/atasanaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 induktsioon. ** varasema võrdluse põhjal.</p>	
<p>Nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas</p> <p>(atasanaviir 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%) Nevirapiin C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapiin C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atasanaviir AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Atasanaviir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%)* Atasanaviir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%)*</p> <p>* Kui võrreldi atasanaviiri 300 mg ja ritonaviiri 100 mg ilma nevirapiiniga. Atasanaviiri C_{min}, vähenemine võib olla negatiivse mõjuga atasanaviiri efektiivsusele. Nevirapiini/atasanaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 induktsioon.</p>	<p>Nevirapiini manustamine koos atasanaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4)</p>
<p><i>Integraasi inhibiitorid</i></p>		
<p>Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas</p> <p>(atasanaviir/ritonaviir)</p>	<p>Raltegraviir AUC ↑41% Raltegraviir C_{max} ↑24% Raltegraviir C_{12hr} ↑77%</p> <p>Toime mehhanismiks on UGT1A1 inhibeerimine</p>	<p>Raltegraviiri annust ei ole vaja muuta.</p>
<p><i>HCV proteaasi inhibiitorid</i></p>		

<p>Botsepreviir 800 mg kolm korda ööpäevas</p> <p>(atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>botsepreviir AUC ↔5% botsepreviir C_{max} ↔7% botsepreviir C_{min} ↔18%</p> <p>atasanaviir AUC ↓ 35% atasanaviir C_{max} ↓ 25% atasanaviir C_{min} ↓ 49%</p> <p>ritonaviir AUC ↓ 36% ritonaviir C_{max} ↓ 27% ritonaviir C_{min} ↓ 45%</p>	<p>Atasanaviiri/ritonaviiri manustamine koos botsepreviiriga põhjustab atasanaviiri madalama ekspositsiooni, mis võib omakorda olla seotud väiksema efektiivsusega ning kontrolli vähenemisega HIV üle. Nende koosmanustamise otstarbekust tuleks kaaluda iga juhtumi korral eraldi patsientidel, kellel HIV viiruskoormus on alla surutud ja HIV-viiruse tüvi ei ole resistentne valitud HIV raviskeemile. HIV supressiooni tõhustatud kliiniline ja laboratoorne monitoring on hädavajalik.</p>
ANTIBIOOTIKUMID		
<p>Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas</p> <p>(atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Klaritromütsiin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromütsiin C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromütsiin C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>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%)</p> <p>Atasanaviir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atasanaviir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atasanaviir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Klaritromütsiini annuse vähendamisel võib 14-OH klaritromütsiini kontsentratsioon langeda alla terapeutilist taset. Klaritromütsiini/atasanaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine.</p>	<p>Annuse vähendamine ei ole soovitatav; seetõttu on vajalik ettevaatus atasanaviiri manustamisel koos klaritromütsiiniga.</p>
SEENTEVASTASED AINED		
<p>Ketokonasool 200 mg üks kord ööpäevas</p> <p>(atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Ei täheldatud olulist mõju atasanaviiri kontsentratsioonile.</p>	<p>Ketokonasooli ja itrakonasooli tuleb koos atasanaviiri/ritonaviiriga kasutada ettevaatusega. Ketokonasooli ja itrakonasooli suured annused (>200 mg/ööpäevas) ei ole soovitatavad.</p>
<p>Itrakonasool</p>	<p>Itrakonasool, nagu ka ketokonasool, on CYP3A4 tugev inhibiitor ning substraat.</p>	

	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.	
<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. - 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>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>Vähemal ilma funktsionaalse CYP2C19 alleelita patsientidel võib eeldada vorikonasooli ekspositsiooni olulist suurenemist.</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>
<p>MÜKOKAKTERITE VASTASED RAVIMID</p>		
<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 uveiit, 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>
<p>ANTIPSÜHHOOTILISED AINED</p>		
<p>Kvetiapiin</p>	<p>Kvetiapiini kontsentratsioon suureneb CYP3A4 inhibeerimise tõttu atasanaviiri poolt.</p>	<p>Kvetiapiini manustamine koos atasanaviiriga on vastunäidustatud, sest atasanaviiri toimel võib suurendada kvetiapiiniga seotud toksilisust. 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 suurendada lurasidooniga seotud toksilisust (vt lõik 4.3).</p>

MAOHAPPE SEKRETSIOONI VÄHENDAVAD RAVIMID		
<i>H₂-retseptori antagonistid</i>		
Ilma tenofoviirit		
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 tenofoviirdisoproksiilile)		
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 mõödapääsmatuks, 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%)*	

	<p>Atasaviir C_{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)*</p> <p>Atasaviir C_{min} ↔1,3% (↓10% ↑15)*</p> <p>* Ühekordne annus koos söögiga võrreldes atasaviiriga 300 mg üks kord ööpäevas koos ritonaviiri 100 mg üks kord ööpäevas ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg. Kui võrrelda atasaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos ritonaviiriga 100 mg üks kord ööpäevas <i>ilma tenofoviirdisoproksiilfumaraadita</i> võib eeldada atasaviiri kontsentratsiooni täiendavat ligikaudu 20% langust.</p> <p>Koostoime mehhanismiks on atasaviiri lahustuvuse vähenemine mao pH suurenemise tõttu H_2-blokaatorite toimetel.</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>Atasanaviir (hommikul): 2 tundi pärast omeprasooli</p> <p>Atasanaviir AUC ↓61% (↓65% ↓55%)</p> <p>Atasanaviir C_{max} ↓66% (↓62% ↓49%)</p> <p>Atasanaviir C_{min} ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>Atasanaviiri 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>Atasanaviir (hommikul): 1 tund pärast omeprasooli</p> <p>Atasanaviir AUC ↓30% (↓43% ↓14%)*</p> <p>Atasanaviir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%)*</p> <p>Atasanaviir 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 toimetel.</p>	
<i>Antatsiidid</i>		
<p>Antatsiidid ja puhvreid sisaldavad ravimid</p>	<p>Atasanaviiri vähenenud plasmakontsentratsioon võib olla tingitud mao sisu pH suuremisest, kui samaaegselt atasanaviiriga manustati antatsiide või muid puhverdatud ravimeid.</p>	<p>Atasanaviiri tuleb manustada 2 tundi enne või 1 tund pärast antatsiide või puhvrit sisaldavat ravimit.</p>
ALFA 1-ADRENORETSEPTORITE ANTAGONISTID		
<p>Alfusosiin</p>	<p>Alfusosiini kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mis võib põhjustada hüpotensiooni. Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.</p>	<p>Alfusosiini kasutamine koos atasanaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)</p>

ANTIKOAGULANDID		
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 karbasepiini kasutamisel koos atasanaviiriga. Vajadusel tuleb jälgida karbamasepiini kontsentratsiooni seerumis ning annust vastavalt kohandada. Tuleb hoolikalt jälgida patsiendi virooloogilist ravivastust.
Fenütoin, 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.
<i>Immunosuppressandid</i>		
Tsüklosporiin Takroliimus Siroliimus	Nende immunosupressantide kontsentratsioonid võivad suureneda manustamisel koos atasanaviiriga CYP3A4 inhibeerimise tõttu.	Soovitatav 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 suureneeda, 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>		
Bepридиil	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 koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine.	Soovitatav on diltiaseemi algannuse vähendamine 50% koos hilisema tiitrimisega vastavalt EKG monitooringule.
Verapamiil	Verapamiili kontsentratsioon seerumis võib suureneeda atasanaviiri toimel CYP3A4 inhibeerimine tõttu.	Ettevaatus on vajalik verapamiili samaaegsel kasutamisel koos atasanaviiriga.

KORTIKOSTEROIDID		
Flutikasonpropionaat intranasaalselt 50 µg 4 korda ööpäevas 7 päeva jooksul	Flutikasonpropionaadi tase plasmas suureneb oluliselt, kusjuures endogeense kortisooli tase väheneb ligikaudu 86% (90% usaldusvahemik 82...89%). Flutikasonpropionaadi inhaleerimisel võib eeldada tugevamat toimet. Süsteemseid kortikosteroidide toimeid, sealhulgas Cushingi sündroom ja adrenaalne supressioon, on teatatud ritonaviiri ja inhaleeritavat või intranasaalselt manustatavat flutikasonpropionaati 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 ärajätmisel 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 suurendada PDE5 inhibiitori kontsentratsioon ja sagedana PDE5-seotud kõrvaltoimed, sealhulgas hüpotensioon, nägemise muutused ja priapism. Selle koostoime mehhanism 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 induksioon. Esineb risk terapeutilise toime kadumiseks ja resistentsuse tekkeks (vt lõik 4.3).	Atasanaviiri samaaegne kasutamine koos naistepuna preparaatidega on vastunäidustatud.

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 ravisooatumust.</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 ravisooatumust.</p>	

LIIPIIDE LANGETAVAD RAVIMID		
<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.
INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID		
Salmeterool	Kasutamisel koos atasanaviiriga võib suurendada salmeterooli kontsentratsioon ja sagedana salmeterooliga seotud kõrvaltoimed. Koostoime mehhanismiks 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% Koostoime mehhanismiks 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.

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 suureneeda PDE5 inhibiitori kontsentratsioon ja sagedana PDE5-seotud kõrvaltoimed. Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks ei ole kindlaks tehtud sildenafili ja atasanaviiri kombinatsiooni ohutut ja efektiivset annust. Sildenafil 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 soovitatakse atasanaviiri võimendatud raviskeemist (vt lõik 4.4)

Ravimkoostoimete kohta kehtivad samad soovitusel, ainult et:

- soovitatav ei ole koosmanustamine tenofoviiri, botsepreviiri, 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
 - 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 etinüülöstradioli;
- 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. Reeglina on soovitatav, et HIV infektsiooniga naised ei toidaks last rinnaga HIV nakkuse ülekandumise vältimiseks.

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 peeringlust (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 ilmnunud 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 pikenemine ^a , ödeem, 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, kolelitiis ^a , kolestaas ^a ; harv: hepatosplenomegalia, koletsüstiit ^a
Naha ja nahaaluskoeh 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} , angioödeem ^a , urtikaaria, alopeetsia, pruritus; harv: Stevensi-Johnsoni sündroom ^{a,b} , vesikulobulloosne lööve, ekseem, vasodilatatsioon
Lihask-skeleti ja sidekoeh kahjustused:	aeg-ajalt: lihaste atroofia, artralgiat, müalgia; harv: müopaatia
Neerude ja kuseteede häired:	aeg-ajalt: neerukivid ^a , hematuuria, proteinuuria, 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, asteenia; 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 kirjeldus⁴.

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 ilmnedat 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 pöörtranskriptaasi 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 glutamüüli-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 amülaasisisalduse suurenemine (3. kuni 4. raskusaste; 33%), mis ei olnud üldjuhul seotud pankreasega. Nendes uuringutes teatati ALAT 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 ilmnenu hepatiidi või transaminaaside tõusu sagedus kaasneva infektsiooniga patsientidel oli võrreldav atasanaviiri sisaldanud ja võrdluseks olnud raviskeemi vahel (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Atasanaviiri ägedast üleannustamisest inimestel on andmeid piiratud. Terved vabatahtlikud on võtnud kuni 1200 mg ühekordse annuse ilma, et oleks ilmnenu 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).

Atasaviiri üleannustamise ravi peaks sisaldama üldisi toetavaid võtteid, sealhulgas elutegevuse näitajate, elektrokardiogrammi (EKG) ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Imendumata atasaviiri eemaldamiseks, kui näidustatud, võib kutsuda esile oksendamise või teha maoloputuse. Aitamaks eemaldada imendumata ravimit võib manustada ka aktiivsütt. Atasaviir üleannustamise puhuks spetsiifilist vastumürki ei ole. Kuna atasaviir 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

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

Toimemehhanism

Atasaviir on asapeptiidne HIV-1 proteaasi inhibiitor (PI). Atasaviir 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*

Atasaviiril 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 atasaviiriga, on I50L asendumine, vahel kombinatsioonis A71V muutusega märgiks atasaviirile resistentsest asendumisest. Resistentsus atasaviirile 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 atasaviiriga, ei täheldatud I50L asendumist ühelgi patsiendil ilma ravieelse PI asendusega. N88S asendumist on täheldatud harva patsientidel, kellel atasaviir (kas koos või ilma ritonaviirita) on virooloogiliselt ebaõnnestunud. Kuigi esinemisel koos teiste proteaasi asendumistega võib see kaasa aidata tundlikkuse vähenemisele atasaviiri suhtes, ei põhjustanud kliinilistes uuringutes N88S mitte alati fenotüübilist resistentsust atasaviirile ega omanud püsivat mõju kliinilisele efektiivsusele.

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

Sagedus	<i>de novo</i> PI asendused (n=26) ^a
> 20%	ei ole
10...20%	ei ole

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

Antiretroviirusravi saanud täiskasvanud patsiendid

Uuringutes 009, 043 ja 045 virooloogiliseks ebaõnnestumiseks osutunud antiretroviirusravi saanud patsientidelt isoleeritud 100 tüvest atasaviiri, atasaviiri + ritonaviiri või atasaviiri + sakvinaviiri sisaldanud ravi ajal olid muutunud resistentseks atasaviirile. 60-st atasaviiri või atasaviiri + 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), mõlemaid kasutati kombinatsioonis koos fikseeritud annuse tenofoviirdisoproksiilfumaradi/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 kõrvalkaldeid 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 induksioonfaasi (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 rühmas ja lopinaviiri + ritonaviiri rühmas vastavalt 55% (40%) ja 56% (46%).

HIV RNA keskmine muutus 96 nädalal (atasanaviir + ritonaviir ja lopinaviir + ritonaviir rühmas) teostas 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 juhul, 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 rühmaga.

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 plasmast 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 plasmast 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 hüdrolüüs. 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: Püsikontsentratsiooni 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)	sünnitusjärgselt ^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 jänes 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. Järgnevat 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 mööduva poegade kehakaalu alanemise emale toksiliste annuste manustamisel. Atasanaviiri süsteemne 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* mikrotoomade 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
Kontsenteeritud 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 S.A.S.
117 Allée des Parcs
Saint-Priest
69800
Prantsusmaa

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

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 B.V.
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten
Holland

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 AADDRESS

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Prantsusmaa

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 S.A.S.

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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Prantsusmaa

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 KÕVAKAPSLID 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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1091/003

13. PARTII NUMBER

Partii

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 KÕVAKAPSLEID 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 S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Prantsusmaa

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 S.A.S.

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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Prantsusmaa

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 S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Prantsusmaa

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 JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Prantsusmaa

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 KÕVAKAPSLID SISALDAV BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Mylan 300 mg kõvakapslid
Atazanavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan S.A.S.

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 AADDRESS

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Prantsusmaa

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 AADDRESS

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Prantsusmaa

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 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

Ärge võtke Atazanavir Mylanit

- **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); alfusosiin (kasutatakse eesnäärme suurenemise raviks).

- kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks).
- lurasidoon (kasutatakse skisofreenia raviks).
- ravimid, mis sisaldavad lihtnaistepuna (ravimtaim *Hypericum perforatum*) ürti.
- triasolaam ja peroraalne (suukaudne) midasolaam (kasutatakse uinumise abistamiseks ja ärevuse leevendamiseks).
- simvastatiin ja lovastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks).
- grasopreviiri sisaldavad ravimid, sealhulgas elbasviir/grasopreviir 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. Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

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-hemofiilia
- kui vajate hemodialüüsi

Atasaviir võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.

Atasaviiri 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 kaugelearenenud 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.

Atasanaviiri 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.

Atasanaviiri 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 atasanaviiri 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);
- botsepreviir (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);
- varfariin (antikoagulant, 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 atasanaviir eritub

rinnapiima. Atazanavir Mylani kasutamise perioodil ei tohi last rinnaga toita. Kuna viirus võib kanduda emalt lapsele rinnapiima vahendusel, soovitatakse HIV infektsiooniga naistel last mitte rinnaga toita.

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 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 Mylanit 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 infektsioonist endast. Rääkige arstiga, kui märkate oma tervises midagi ebatavalist.

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

Kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest 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 vereanalüüsi 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 teavitamine

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 teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades 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 visata ära 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 atasanaviir. Iga kapsel sisaldab 200 mg atasanaviiri (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 atasanaviir. Iga kapsel sisaldab 300 mg atasanaviiri (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 S.A.S., 117 Allee des Parcs, Saint-Priest, 69800, Prantsusmaa

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

Mylan B.V., Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten, Holland

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

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Mylan AB

Tlf: +46 855 522 750

(Sverige)

Deutschland

Mylan dura GmbH

Tel: +49-(0) 6172 888 01

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Mylan S.A.S.

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland

Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Mylan AB

Tel: +46 855 522 750

Lietuva

BGP Products UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan B.V.

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan AB

Tel: +46 855 522 750

(Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel: +48 22 564 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: +351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.

Tel: +386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s r. o

Tel: +421 2 32 199 100

(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A

Tel: +39 02 612 46921

Suomi/Finland

Mylan OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.

Τηλ: + 357 99403969

Sverige

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

Latvija

BGP Products SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

Infoleht on viimati uuendatud

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