

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Atazanavir Mylan 150 mg kietosios kapsulės  
Atazanavir Mylan 200 mg kietosios kapsulės  
Atazanavir Mylan 300 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### 150 mg kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 150 mg atazanaviro (sulfato pavidalu).

### 200 mg kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 200 mg atazanaviro (sulfato pavidalu).

### 300 mg kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 300 mg atazanaviro (sulfato pavidalu).

### Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

#### 150 mg kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 84 mg laktozės monohidrato

#### 200 mg kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 112 mg laktozės monohidrato

#### 300 mg kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 168 mg laktozės monohidrato

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietosios kapsulės

### 150 mg kapsulės

Atazanavir Mylan 150 mg kapsulės yra kietą želatinį žalsvai mėlyną ir mėlyną matinį apvaskalą turinčios kapsulės, užpildytos balkšvos ar šviesiai geltonos spalvos milteliais, maždaug 19,3 mm ilgio. Ant kapsulės dangtelio ir korpuso išilgai juodu rašalu išspausdinta „MYLAN“ ir žemiau „AR150“.

### 200 mg kapsulės

Atazanavir Mylan 200 mg kapsulės yra kietą želatinį mėlyną ir žalsvai mėlyną matinį apvaskalą turinčios kapsulės, užpildytos balkšvos ar šviesiai geltonos spalvos milteliais, maždaug 21,4 mm ilgio. Ant kapsulės dangtelio ir korpuso išilgai juodu rašalu išspausdinta „MYLAN“ ir žemiau „AR200“.

### 300 mg kapsulės

Atazanavir Mylan 300 mg kapsulės yra kietą želatinį raudoną ir žalsvai mėlyną matinį apvaskalą turinčios kapsulės, užpildytos balkšvos ar šviesiai geltonos spalvos milteliais, maždaug 23,5 mm ilgio. Ant kapsulės dangtelio ir korpuso išilgai juodu rašalu išspausdinta „MYLAN“ ir žemiau „AR300“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Atazanavir Mylan, vartojamas derinyje su maža ritonaviro doze, kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinais preparatais skiriamas ŽIV-1 infekuotiems suaugusiesiems bei 6 metų ir vyresniems vaikams gydyti (žr. 4.2 skyrių).

Remiantis esamais virusologiniais ir klinikiniais suaugusiųjų duomenimis, nesitikima vaisto naudoti ligoniams, kuriems nustatyti virusų štamai, atsparūs įvairiems proteazių inhibitoriams ( $\geq 4$  PI mutacijos).

Suaugusiems pacientams ir vaikams, kuriems anksčiau jau buvo taikytas gydymas, skirti Atazanavir Mylan reikia tik įvertinus individualių virusologinių rezistentiškumo tyrimų duomenis ir ligonių gydymo anamnezę (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą šiuo vaistu turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

#### Dozavimas

*Suaugusiesiems* Rekomenduojama atazanaviro dozė yra 300 mg vieną kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg vieną kartą per parą valgant. Ritonaviras vartojamas atazanaviro farmakokinetikai skatinti (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius ir taip pat 4.4 skyriuje „Ritonaviro vartojimo nutraukimas tik laikantis ribojančių sąlygų“).

*Vaikams (nuo 6 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, sveriantiems bent 15 kg):* atazanaviro kapsulių dozė vaikams apskaičiuojama pagal jų kūno svorį, kaip nurodyta 1 lentelėje, ir ji negali viršyti rekomenduojamos dozės suaugusiesiems. Atazanavir Mylan kapsules būtina vartoti kartu su ritonaviru, jų reikia gerti valgio metu.

<b>1 lentelė. Atazanavir Mylan kapsulių ir ritonaviro dozės vaikams (nuo 6 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, sveriantiems bent 15 kg)</b>		
<b>Kūno svoris (kg)</b>	<b>Atazanavir Mylan dozė kartą per parą</b>	<b>Ritonaviro dozė kartą per parą<sup>a</sup></b>
Nuo 15 iki mažiau kaip 35	200 mg	100 mg
Mažiausiai 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Ritonaviro kapsulės, tabletės ar geriamasis tirpalas.

*Vaikams (ne jaunesniems kaip 3 mėnesių ir sveriantiems ne mažiau kaip 5 kg).* Ne jaunesniems kaip 3 mėnesių ir sveriantiems ne mažiau kaip 5 kg vaikams tiekiamos kitos šio vaistinio preparato formos (žr. atitinkamos formos preparato charakteristikų santrauką). Kai tik pacientas sugeba tinkamai nuryti kapsules, rekomenduojama nuo kitų formų pereiti prie kapsulių vartojimo.

Keičiant vartojamas farmacines formas, gali reikėti keisti dozę. Informacijos pateikiama konkrečių formų dozavimo lentelėje (žr. atitinkamą preparato charakteristikų santrauką).

#### Ypatingų grupių pacientai

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Dozių koreguoti nereikia. Atazanavir Mylan su ritonaviru nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems atliekama hemodializė (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Atazanaviro derinio su ritonaviru poveikis pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, netirtas. Kai yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, Atazanavir Mylan su ritonaviru reikia vartoti atsargiai. Atazanavir Mylan kartu su ritonaviru negalima vartoti, kai yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pašalinus ritonavirą iš pradinės rekomenduojamos juo sustiprinto gydymo schemos (žr. 4.4 skyrių), lengvai sutrikusią kepenų funkciją turintiems pacientams gali būti tęsiamas nesustiprintas gydymas atazanaviro 400 mg doze, o turintiems vidutiniškai sutrikusią kepenų funkciją – sumažinta 300 mg doze (abiem atvejais – 1 kartą per parą valgio metu) (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nesustiprinto gydymo atazanaviru taikyti negalima.

### Nėštumo ir pogimdyminis laikotarpis

#### *Antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai*

Vartojant 300 mg atazanaviro ir 100 mg ritonaviro dozių derinį, atazanaviro ekspozicija gali būti nepakankama, ypač dėl to, kad atazanaviro ar viso derinio poveikis gali susilpnėti dėl organizmo atsparumo vaistams. Kadangi duomenų apie vaisto vartojimą nėštumo metu yra nedaug ir vaisto poveikis įvairioms nėščioms pacientėms skiriasi, siekiant užtikrinti tinkamą ekspoziciją reikia apsvarstyti terapinio vaisto poveikio stebėjimo galimybę.

Tikėtina, kad atazanaviro ekspozicija gali dar labiau sumažėti, kai jo skiriama kartu su atazanaviro ekspoziciją mažinančiais vaistiniais preparatais (pvz., tenofoviro dizoproksilio ar H<sub>2</sub> receptorių blokatoriais).

- Jei būtina vartoti tenofoviro dizoproksilio arba H<sub>2</sub> receptorių blokatoriaus, gali reikėti didinti dozę iki 400 mg atazanaviro su 100 mg ritonaviro, kartu stebint terapinį vaisto poveikį (žr. 4.6 ir 5.2 skyrius).
- Nėščioms pacientėms, kurios kartu vartoja tenofoviro dizoproksilio ir H<sub>2</sub> receptorių blokatoriaus, atazanaviro su ritonaviru skirti nerekomenduojama.

(Žr. 4.4 skyrių „Ritonaviro vartojimo nutraukimas tik laikantis ribojančių sąlygų“).

#### *Pogimdyminis laikotarpis*

Atazanaviro ekspozicijai galimai sumažėjus antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais, pirmaisiais dviem mėnesiais po gimdymo vaisto ekspozicija gali padidėti (žr. 5.2 skyrių). Todėl pogimdyminiu laikotarpiu pacienčių būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimo nepageidaujimų reakcijų pasireiškimo.

Pogimdyminiu laikotarpiu pacientės turi vadovautis tokiais pat dozavimo rekomendacijomis, kaip ir nenėščios pacientės, įskaitant rekomendacijas dėl atazanaviro ekspoziciją įtakančių vaistinių preparatų vartojimo kartu (žr. 4.5 skyrių).

#### *Vaikams (jaunesniems kaip 3 mėnesių amžiaus)*

Dėl saugumo dalykų Atazanavir Mylan neturi būti duodamas vaikams iki 3 mėnesių amžiaus, ypač atsižvelgiant į galimą branduolių geltos (*kernicterus*) riziką.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Kapsules reikia nuryti nekramtant.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Atazanavir Mylan negalima vartoti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius). Atazanavir Mylan kartu su ritonaviru negalima vartoti pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojimas kartu su simvastatinu arba lovastatinu (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su rifampicinu (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su PDE5 inhibitoriumi sildenafiliu tik tuo atveju, kai jo skiriama plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (žr. 4.5 skyrių). Dėl informacijos apie sildenafilio vartojimą kartu, kai jo skiriama erekcijos sutrikimui gydyti, žr. 4.4 ir 4.5 skyrius.

Vartojimas kartu su siauros terapinės platumos vaistais, kurie yra citochromo P450 CYP3A4 izoformos substratai (pvz., kvetiapienas, lurazidonas, alfuzozinas, astemizolas, terfenadinas, cisapridas, pimozidas, chinidinas, bepridilis, triazolamas, geriamasis midazolamas (dėl atsargumo priemonių vartojant parenterinio midazolamo žr. 4.5 skyrių), lomitapidas ir skalsių alkaloidai, ypač ergotaminas, dihidroergotaminas, ergonovinas, metilergonovinas) (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su grazopreviro turinčiais vaistiniais preparatais, įskaitant elbasviro/grazopreviro fiksuotų dozių deriniais (žr. 4.5 skyrių).

Vartojamas kartu su glekapreviro/pibrentasviro fiksuotų dozių deriniais (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*) (žr. 4.5 skyrių).

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Atazanaviro vartojimas kartu su ritonaviru didesnėmis nei 100 mg dozėmis kartą per parą kliniškai nėra įvertintas. Didesnės ritonaviro dozės gali pakeisti atazanaviro saugumo profilį (poveikis širdžiai, hiperbilirubinemija), todėl nerekomenduojamos. Tik tuomet, kai atazanaviro ir ritonaviro skiriama kartu su efavirenzu, galima apsvarstyti ritonaviro dozės didinimą iki 200 mg kartą per parą. Tokiu atveju būtina atidžiai stebėti pacientų būklę (žr. toliau „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais“).

##### Pacientai, sergantys kitomis ligomis

###### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Atazanaviras visų pirma metabolizuojamas kepenyse. Esant kepenų sutrikimams, buvo stebima padidėjusi jo koncentracija kraujo plazmoje (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Atazanaviro saugumas ir veiksmingumas nebuvo nustatyti pacientams esant žymiam kepenų sutrikimui. Pacientams, sergantiems lėtiniu B arba C hepatitu ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, padidėja sunkių ir potencialiai mirtinų nepageidaujamų reakcijų pavojus. Tuo atveju, kai sergančius hepatitu B arba C kartu reikia gydyti antivirusiniais vaistais, prašome peržiūrėti atitinkamas tų vaistų Preparatų charakteristikų santraukas (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, jau sergantiems kepenų funkcijos sutrikimais, tarp jų ir lėtiniu aktyviu hepatitu, sudėtinio antiretrovirusinio gydymo metu padažnėja kepenų funkcijos sutrikimų, todėl jie turi būti atitinkamai sekami. Jeigu atsiranda požymių, kad kepenų funkcija blogėja, reikia spręsti, ar daryti gydymo pertrauką ar jį visiškai nutraukti.

###### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, dozės koreguoti nereikia. Tačiau Atazanavir Mylan nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems atliekama hemodializė (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

###### *QT intervalo pailgėjimas*

Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas nuo atazanaviro dozės priklausantis besimptomis PR intervalo pailgėjimas. Reikia prisilaikyti atsargumo priemonių, skiriant kartu vaistus, pailginančius PR intervalą. Pacientams, kuriems yra širdies laidumo sutrikimų (antrojo ar didesnio laipsnio atrioventrikulinė blokada arba sudėtinė Hiso pluošto kojųčių blokada), Atazanavir Mylan reikia vartoti atsargiai ir tik tada, jeigu laukiama nauda yra didesnė negu keliama rizika (žr. 5.1 skyrių). Ypač atsargiai Atazanavir Mylan reikia skirti su vaistais, galinčiais pailginti QT intervalą, ir (arba)

pacientams, kuriems yra rizikos faktorių (bradikardija, įgimtas pailgėjęs QT, elektrolitų balanso sutrikimas) (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius).

#### *Hemofilija sergantys pacientai*

Gauti pranešimai apie padidėjusį kraujavimą, įskaitant spontanines hematomas odoje, hemartrozes, pacientams, sergantiems A ar B hemofilija ir gydytiems proteazių inhibitoriais. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriamas VIII faktorius. Daugiau kaip pusei pacientų gydymas proteazių inhibitoriais buvo toliau tęsiamas arba pradėtas vėl iš naujo, jeigu prieš tai buvo nutrauktas. Manoma, kad šie reiškiniai susiję su gydymu, bet veikimo mechanizmas neaiškus. Hemofilija sergantys pacientai turi žinoti, kad gali padidėti kraujavimai.

#### Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Klinikiniai tyrimai parodė, kad atazanaviras (su ritonaviru ar be jo) sukelia mažesnę dislipidemiją, negu palyginamieji vaistai.

#### Hiperbilirubinemija

Gydomiems atazanaviru pacientams stebėtas grįžtamas netiesioginio (nekonjuguoto) bilirubino kiekio padidėjimas, susijęs su UDP-glukuronosyltransferazės (UGT) slopinimu (žr. 4.8 skyrių). Kepenų transaminazės kiekio padidėjimas, atsirandantis kartu su padidėjusiu bilirubino kiekiu gydomiesiems Atazanavir Mylan, turi būti diferencijuojamas su kitos etiologijos analogiškais pakitimais. Jei gelta arba sklerų pageltimas nepriimtini pacientams, reikia apsvarstyti alternatyvaus Atazanavir Mylan antiretrovirusinio gydymo galimybes. Nerekomenduojama mažinti atazanaviro dozės, nes tai gali sumažinti terapinį poveikį ir sąlygoti rezistentiškumo išsivystymą.

Indinaviro veikimas taip pat siejamas su netiesiogine (nekonjuguota) hiperbilirubinemija, priklausančia nuo UGT slopinimo. Atazanaviro ir indinaviro kombinacija nebuvo tiriama, todėl šių vaistų skyrimas kartu nerekomenduojamas. (žr. 4.5 skyrių)

#### Ritonaviro vartojimo nutraukimas tik laikantis ribojančių sąlygų

Rekomenduojamoje standartinėje gydymo schemeje yra atazanaviras, kurio poveikis stiprinamas ritonaviru – tai užtikrina optimalius farmakokinetikos rodiklius ir atitinkamą virusologinį slopinimą.

Šalinti ritonaviro iš sustiprinto gydymo atazanaviru schemos nerekomenduojama. Tokią galimybę galima svarstyti tik tuo atveju, jeigu suaugęs pacientas vartoja 400 mg dozę 1 kartą per parą valgio metu ir yra visos šios ribojančios sąlygos:

- nėra buvę virusologinio neveiksmingumo;
- paskutinius 6 mėn. nerasta virusų taikant dabartinę gydymo schemą;
- virusų štamai neturi su ŽIV atsparumu taikomai gydymo schemei susijusių mutacijų.

Galimybė vartoti atazanavirą be ritonaviro negali būti svarstoma, kai gydymo pagrindą sudaro tenofoviro dizoproksilis ir kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie sumažina atazanaviro biologinį prieinamumą (žr. 4.5 skyriuje „Ritonaviro šalinimas iš rekomenduojamo sustiprinto gydymo atazanaviru schemos“) arba abejojama dėl vartojimo nurodymų laikymosi.

Be to, atazanaviro be ritonaviro negalima skirti nėščioms moterims, kadangi dėl to galima suboptimali ekspozicija šiuo atveju kelia ypatingą pavojų dėl moters infekcijos ir jos perdavimo vaisiui galimybės.

### Tulžies pūslės akmenligė

Atazanaviro vartojusiems pacientams pastebėta tulžies pūslės akmenligės atvejų (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriuos pacientus prireikė hospitalizuoti ir skirti papildomą gydymą, o kai kuriems iš jų pasireiškė komplikacijų. Jei atsiranda tulžies pūslės akmenligės požymių ar simptomų, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikėtų laikinai ar visiškai nutraukti vaisto vartojimo.

### Lėtinė inkstų liga

Vaistiniam preparatui patekus į rinką ŽIV infekuotiems pacientams, gydytiems atazanaviru, su arba be ritonaviro, buvo stebėta lėtinė inkstų liga. Dideliame prospektyviniame stebėjimo tyrime buvo nustatytas ryšys tarp padažnėjusių lėtinės inkstų ligos atvejų ir kaupiamąjo gydymo atazanaviru/ritonaviru poveikio ŽIV sergantiems pacientams su normaliu apskaičiuotu glomerulų filtracijos greičiu (aGFG) tyrimo pradžioje. Šis ryšys buvo stebėtas atskirai nuo tenofoviro dizoprosilio koncentracijos. Pacientų inkstų funkcija turi būti nuolat stebima viso gydymo metu (žr. 4.8 skyrių).

### Inkstų akmenligė

Atazanaviro vartojusiems pacientams pastebėta inkstų akmenligės atvejų (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriuos pacientus prireikė hospitalizuoti ir skirti papildomą gydymą, o kai kuriems iš jų pasireiškė komplikacijų. Tam tikrais atvejais inkstų akmenligė buvo susijusi su ūminio inkstų nepakankamumo ar inkstų veiklos sutrikimo pasireiškimu. Jei atsiranda inkstų akmenligės požymių ar simptomų, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikėtų laikinai ar visiškai nutraukti vaisto vartojimo.

### Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Buvo pranešta, kad imuninės sistemos reaktyvacijos metu pasireiškia ir autoimuninių sutrikimų (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

### Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

### Odos bėrimas ir su tuo susiję sindromai

Pasireiškiantis odos bėrimas paprastai yra nesunkus ar vidutinio sunkumo makulopapulinis odos išbėrimas, kuris atsiranda per pirmąsias 3 savaites nuo atazanaviro vartojimo pradžios.

Atazanaviro vartojantiems pacientams pastebėta Stevens-Johnson sindromo (SJS), daugiaformės eritemos, toksinio odos bėrimo ir su vaistų vartojimu susijusio odos bėrimo su eozinofilija bei sisteminiiais simptomais (angl. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS) sindromo atvejų. Pacientams reikėtų nurodyti šių sutrikimų požymius ir simptomus bei pacientų būklę atidžiai stebėti dėl odos reakcijų pasireišimo. Jeigu atsiranda sunkus bėrimas, atazanaviro vartojimą reikia nutraukti.

Geriausi šių reiškinų gydymo rezultatai pasiekiami, kai anksti nustatoma diagnozė ir nedelsiant nutraukiamas visų įtariamų vaistų vartojimas. Jeigu pacientui išsivystė su atazanaviro vartojimu susiję SJS arba DRESS sindromas, atazanaviro daugiau vartoti negalima.

### Sąveika su kitais vaistais

Nerekomenduojama skirti Atazanavir Mylan kartu su atorvastatinu (žr. 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama skirti Atazanavir Mylan kartu su nevirapinu ir efavirenzu (žr. 4.5 skyrių). Jei Atazanavir Mylan kartu su nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI) skirti reikia, reikėtų apsvarstyti tiek Atazanavir Mylan, tiek ritonaviro dozės didinimą iki, atitinkamai, 400 mg ir 200 mg (skiriant kartu su efavirenzu) bei atidžiai stebėti pacientų būklę.

Atazanaviras pagrindinai metabolizuojamas CYP3A4. Nerekomenduojama skirti Atazanavir Mylan kartu su vaistais, indukuojančiais CYP3A4 (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Erekcijos sutrikimui gydyti vartojami PDE5 inhibitoriai. Atazanavir Mylan vartojantiems pacientams PDE5 inhibitorių (sildenafilio, tadalafilio ar vardenafilio) erekcijos sutrikimui gydyti reikia skirti ypatingai atsargiai. Tikėtina, kad Atazanavir Mylan skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, gali reikšmingai padidėti pastarųjų koncentracijos ir pasireikšti su PDE5 inhibitoriais susijusių nepageidaujamų reakcijų, pavyzdžiui, hipotenzija, regėjimo pokyčiai ir priapizmas (žr. 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama kartu su Atazanavir Mylan ir ritonaviru skirti vorikonazolo, nebent naudos ir rizikos santykio įvertinimas pagrindžia vorikonazolo vartojimą.

Tikėtina, kad daugeliui pacientų sumažės ekspozicija abiem vaistiniais preparatais, tiek vorikonazolu, tiek atazanaviru. Nedideliame pacientų, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio, kiekiui tikėtina, kad reikšmingai padidės ekspozicija vorikonazolu (žr. 4.5 skyrių).

Rekomenduojama Atazanavir Mylan/ritonaviro nevertoti kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo (*Cushing*) sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, rizika (žr. 4.5 skyrių).

Atazanavir Mylan skiriant kartu su salmeteroliu gali dažniau pasireikšti su pastarojo preparato poveikiu susijusių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sutrikimų. Salmeterolio vartoti kartu su Atazanavir Mylan nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Atazanaviro absorbcija gali sumažėti, kai padidėja skrandžio pH, nepriklausomai nuo šios būklės priežasties.

Atazanavir Mylan nerekomenduojama skirti kartu su protonų siurblio inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių). Jei nusprendžiama, kad Atazanavir Mylan derinys su protonų siurblio inhibitoriumi būtinas, rekomenduojama atidžiai stebėti pacientą bei didinti atazanaviro dozę iki 400 mg kartu su 100 mg ritonaviro; negalima viršyti tokios protonų siurblio inhibitoriaus dozės, kuri atitinka 20 mg omeprazolo.

Atazanaviro vartojimas kartu su kitais hormoniniais kontraceptikais arba geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra kitokių progestagenų nei norgestimato ar noretindrono, neištirtas; todėl reikia vengti šių preparatų vartoti kartu (žr. 4.5 skyrių).

### Vaikų populiacija

#### *Saugumas*

Besimptomis PR intervalo pailgėjimas dažniau pasireiškė vaikams nei suaugusiesiems. Pranešta apie vaikams pasireiškusių besimptomės pirmojo arba antrojo laipsnio AV blokados atvejus (žr. 4.8 skyrių). Vaisto reikia atsargiai skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie sukelia PR



intervalo pailgėjimą. Vaikams, kuriems anksčiau nustatyta širdies laidžiosios sistemos sutrikimų (antrojo ar didesnio laipsnio atrioventrikulinė blokada arba sudėtinė Hiso pluošto kojų blokada), Atazanavir Mylan reikia vartoti atsargiai ir tik tuomet, kai vaisto nauda viršija riziką. Jeigu yra klinikinių simptomų, pvz., bradikardija, rekomenduojama sekti širdies veiklą.

#### *Veiksmingumas*

Atazanaviro ir ritonaviro derinys neveiksmingas ligoniams, kuriems nustatyti virusų štamai, pasižymintys daugeliu atsparumą vaistams sukeliančių mutacijų.

#### Pagalbinės medžiagos

#### *Laktozė*

Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas galaktozės netoleravimas, bendros laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbicija.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Vartojant atazanavirą kartu su ritonaviru, šių vaistų metabolizmo sąveikoje gali dominuoti ritonaviras, kadangi jis yra stipresnis CYP3A4 inhibitorius nei atazanaviras. Prieš pradėdant gydymą atazanaviro ir ritonaviro deriniu, reikia susipažinti su ritonaviro Preparato charakteristikų santrauka.

Atazanaviras yra metabolizuojamas kepenyse CYP3A4. Atazanaviras slopina CYP3A4. Todėl atazanaviras neturi būti skiriamas kartu su siauro terapinio indekso vaistais, kurie yra CYP3A4 substratai (pvz., kvetiapienas, lurazidonas, alfuzosinas, astemizolas, terfenadinas, cisapridas, pimozidas, chinidinas, bepridilis, triazolamas, geriamasis midazolamas, lomitapidas ir skalsių alkaloidai, ypač ergotaminas ir dihidroergotaminas) (žr. 4.3 skyrių).

Atazanaviro negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra grazopreviro, įskaitant vaistinius preparatus, turinčius elbasviro/grazopreviro fiksuotų dozių derinius, dėl padidėjusios grazopreviro ir elbasviro plazmos koncentracijos ir dėl galimos alanino transaminazės (ALT) koncentracijos padidėjimo rizikos, kurią sąlygoja padidėjusi grazopreviro koncentracija (žr. 4.3 skyrių).

Atazanaviro negalima vartoti kartu su glekapreviro/pibrentasviro fiksuotų dozių deriniais dėl galimos alanino transaminazės (ALT) koncentracijos padidėjimo rizikos, kuri susijusi su žymiai padidėjusių glekapreviro ir pibrentasviro koncentracijų kraujo plazmoje (žr. 4.3 skyrių).

#### Kitokia sąveika

Atazanaviro sąveika su kitais vaistiniais preparatais pateikiama toliau lentelėje (padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas – „↓“, nėra pokyčių – „↔“). Jei įmanoma, skliausteliuose pateikiami 90 % pasikliautinumo intervalai (PI). 2 lentelėje nurodyti klinikiniai tyrimai buvo atliekami su sveikais savanoriais, jei nenurodyta kitaip. Svarbu pažymėti, kad daug tyrimų buvo atlikta vartojant atazanaviro ir neskatinant jo farmakokinetikos kitais preparatais, o tai nėra rekomenduojamas atazanaviro vartojimo būdas (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu dėl medicininių priežasčių reikia nutraukti ritonaviro vartojimą laikantis ribojančių sąlygų (žr. 4.4 skyrių), tai būtina skirti ypatingą dėmesį atazanaviro sąveikai, kuri neįvartojant ritonaviro gali skirtis (žr. žemiau 2 lentelėje pateikiamą informaciją).

**2 lentelė. Atazanaviro sąveika su kitais vaistiniais preparatais**

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
<b>ANTI-HCV VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
<p><b>Grazopreviro 200 mg kartą per parą</b> (atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p>	<p>Atazanaviro AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanaviro C<sub>max</sub>: ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanaviro C<sub>min</sub>: ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grazopreviro AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazopreviro C<sub>max</sub>: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazopreviro C<sub>min</sub>: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Kartu vartojant atazanaviro/ritonaviro,</p>	<p>Negalima vartoti atazanaviro kartu su elbasviru/grazopreviru dėl tikėtinos padidėjusios grazopreviro plazmos koncentracijos ir dėl susijusios galimos alanino transaminazės (ALT) koncentracijos padidėjimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).</p>
<p><b>Elbasviro 50 mg kartą per parą</b> (atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p>	<p>Atazanaviro AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanaviro C<sub>max</sub>: ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanaviro C<sub>min</sub>: ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasviro AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C<sub>max</sub>: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C<sub>min</sub>: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Kartu vartojant atazanaviro/ritonaviro, elbasviro koncentracija pakilo.</p>	

<p><b>Sofosbuviro 400 mg / velpatasviro 100 mg / voksilapreviro 100 mg vienkartinės dozė*</b> (atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p>	<p>Sofosbuviro AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuviro C<sub>max</sub>: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasviro AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasviro C<sub>max</sub>: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voksilapreviro AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voksilapreviro C<sub>max</sub>: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Farmakokinetinės sąveikos trūkumo ribos 70-143%</p> <p>Atazanaviro ir ritonaviro ekspozicijos poveikis nėra iširtas. Tikėtinas: Atazanaviro ↔ Ritonaviro ↔</p> <p>Atazanaviro / ritonaviro ir sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro tarpusavio sąveikos mechanizmas slopina OATP1B, P<sub>gp</sub> ir CYP3A.</p>	<p>Atazanaviro vartojimas su preparatais, kurių sudėtyje yra voksilapreviro, gali padidinti voksilapreviro koncentraciją. Atazanaviro nerekomenduojama vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra voksilapreviro.</p>
<p><b>Glekapreviro 300 mg / pibrentasviro 120 mg kartą per parą</b> (atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg kartą per parą*)</p>	<p>Glekapreviro AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glekapreviro C<sub>max</sub>: ↑306% (↑215% ↑423%) Glekapreviro C<sub>min</sub>: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasviro AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasviro C<sub>max</sub>: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasviro C<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Atazanaviro ir ritonaviro poveikis praneštas pavartojus pirmąją glekapreviro ir pibrentasviro dozę.</p>	<p>Atazanaviro negalima vartoti kartu su glekapreviru/pibrentasviru dėl galimos ALT koncentracijos padidėjimo rizikos, kuri susijusi su žymiai padidėjusių glekapreviro ir pibrentasviro koncentracijų kraujo plazmoje (žr. 4.3 skyrių).</p>

<b>ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTAI</b>		
<i>Proteazių inhibitoriai:</i> nors atazanaviro / ritonaviro vartojimas kartu su ir kitais proteazių inhibitoriais nebuvo tirtas, tačiau tikėtina, kad gali didinti kitų proteazių inhibitorių ekspoziciją. Todėl toks derinys nerekomenduojamas.		
<b>Ritonaviro 100 mg kartą per parą</b> (atazanaviro 300 mg kartą per parą) Tyrimai atlikti su ŽIV infekuotais pacientais.	Atazanaviro AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanaviro C <sub>max</sub> : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanaviro C <sub>min</sub> : ↑713% (↑359% ↑1339%)* * Jungtinės analizės metu buvo lyginta 300 mg atazanaviro dozė, vartojama kartu su 100 mg ritonaviro doze (n=33), ir 400 mg atazanaviro dozė, vartojama be ritonaviro (n=28). Atazanaviro ir ritonaviro sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas.	100 mg kartą per parą ritonaviro vartojama atazanaviro farmakokinetikai skatinti.
<b>Indinaviras</b>	Indinaviras, slopindamas UGT, sukelia netiesioginę (nekonjuguotą) hiperbilirubinemiją.	Nerekomenduojama skirti atazanaviro kartu su indinaviru (žr. 4.4 skyrių).
<i>Nukleozidų/nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i>		
<b>Lamivudino po 150 mg du kartus per parą + zidovudino po 300 mg du kartus per parą</b> (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Reikšmingo poveikio lamivudino ir zidovudino koncentracijoms nestebėta.	Kadangi ritonaviro poveikis NATI farmakokinetikai neturėtų būti žymus, šie duomenys leidžia manyti, kad skiriant atazanaviro kartu su šiais vaistiniais preparatais, pastarųjų vaistinių preparatų ekspozicija neturėtų žymiai keistis.
<b>Abakaviras</b>	Skiriant atazanaviro kartu su abakaviru, pastarojo ekspozicija neturėtų žymiai keistis.	
<b>Didanozino (buferinių tablečių pavidalu) 200 mg / stavudino 40 mg, vienkartinės dozės</b> (atazanaviro 400 mg vienkartinė dozė)	Atazanaviras, skiriamas vienu metu su didanoziniu (ddI) + stavudinu (d4T) (nevalgus) Atazanaviro AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanaviro C <sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanaviro C <sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)  Atazanaviras, skiriamas 1 val. po ddI+d4T (nevalgus) Atazanaviro AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanaviro C <sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanaviro C <sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)  Atazanaviro koncentracija ženkliai sumažėjo, kai jo buvo skiriama kartu su didanoziniu (buferinių tablečių pavidalu) ir stavudinu. Sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas, kai dėl didanozino buferinių tablečių sudėtyje esančios rūgštį neutralizuojančios medžiagos didėja pH. Reikšmingo poveikio didanozino ir stavudino koncentracijoms nestebėta.	Didanozino reikia gerti nevalgus, 2 val. po atazanaviro (pastarojo išgėrus valgio metu). Kartu vartojant atazanaviro, stavudino ekspozicija neturėtų žymiai keistis.

<p><b>Didanozino (skrandyje neiros kapsulės) 400 mg vienkartinė dozė</b> (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p>	<p>Didanozinas (valgio metu) Didanozino AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanozino C<sub>max</sub> ↓38% (↓48% ↓26%) Didanozino C<sub>min</sub> ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Reikšmingo poveikio atazanaviro koncentracijai nenustatyta, kai jo buvo skiriama kartu su skrandyje neiriomis didanozino kapsulėmis, tačiau skiriant valgio metu mažėja didanozino koncentracija.</p>	
<p><b>Tenofoviro dizoproksilo fumarato 300 mg kartą per parą</b> (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p> <p>300 mg tenofoviro dizoproksilo fumarato atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio.</p> <p>Tyrimai atlikti su ŽIV infekuotais pacientais.</p>	<p>Atazanaviro AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanaviro C<sub>max</sub> ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanaviro C<sub>min</sub> ↓23% (↓43% ↑2%)* * Jungtinės kelių klinikinių tyrimų analizės metu atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg dozė, skiriama kartu su tenofoviro dizoproksilo fumarato 300 mg (n=39), lyginta su atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg doze (n=33). Atazanaviro / ritonaviro derinio su tenofoviro dizoproksilo fumaratu veiksmingumas gydant anksčiau antiretrovirusiniais preparatais gydytus ligonius buvo akivaizdžiai įrodytas klinikinio tyrimo 045 metu, o derinio skiriant anksčiau negydytiems ligoniams – įrodytas klinikinio tyrimo 138 metu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Atazanaviro ir tenofoviro dizoproksilo fumarato sąveikos mechanizmas nežinomas.</p>	<p>Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio fumaratą, rekomenduojama skirti 300 mg atazanaviro kartu su 100 mg ritonaviro ir 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato (visus vienu kartu valgant).</p>
<p><b>Tenofoviro dizoproksilo fumarato 300 mg kartą per parą</b> (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p> <p>300 mg tenofoviro dizoproksilo fumarato atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio.</p>	<p>Tenofoviro dizoproksilo fumarato AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofoviro dizoproksilo fumarato C<sub>max</sub> ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofoviro dizoproksilo fumarato C<sub>min</sub> ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl su tenofoviro dizoproksilio fumaratu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo, tame tarpe ir inkstų veiklos sutrikimo.</p>
<p><i>Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i></p>		
<p><b>Efavirenzo 600 mg kartą per parą</b> (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p>	<p>Atazanaviras (skiriamas antroje dienos pusėje): visi vaistai skiriami valgio metu Atazanaviro AUC ↔0%(↓9% ↑10%)* Atazanaviro C<sub>max</sub> ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanaviro C<sub>min</sub> ↓42%(↓51% ↓31%)*</p>	<p>Efavirenzo nerekomenduojama skirti kartu su atazanaviru (žr. 4.4 skyrių).</p>

<p><b>Efavirenzo 600 mg kartą per parą</b> (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 200 mg kartą per parą)</p>	<p>Atazanaviras (skiriamas antroje dienos pusėje): visi vaistai skiriami valgio metu Atazanaviro AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanaviro C<sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanaviro C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Kai lyginama su atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg doze vieną kartą per parą vakare, neskiriant efavirenzo. Sumažėjęs atazanaviro C<sub>min</sub> gali neigiamai įtakoti atazanaviro veiksmingumą. Efavirenzo sąveiką su atazanaviru lemia CYP3A4 indukcija. ** Remiantis anksčiau gautų duomenų palyginimu.</p>	
<p><b>Nevirapino po 200 mg du kartus per parą</b> (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą) Tyrimai atlikti su ŽIV infekuotais pacientais</p>	<p>Nevirapino AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapino C<sub>max</sub> ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapino C<sub>min</sub> ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanaviro AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanaviro C<sub>max</sub> ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanaviro C<sub>min</sub> ↓59% (↓73% ↓40%)* * Kai lyginama su atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg doze, neskiriant nevirapino. Sumažėjęs atazanaviro C<sub>min</sub> gali neigiamai įtakoti atazanaviro veiksmingumą. Nevirapino sąveiką su atazanaviru lemia CYP3A4 indukcija.</p>	<p>Nevirapino nerekomenduojama skirti kartu su atazanaviru (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p><i>Integrazės inhibitoriai</i></p>		
<p><b>Raltegraviro po 400 mg du kartus per parą</b> (atazanaviras / ritonaviras)</p>	<p>Raltegraviro AUC ↑ 41% Raltegraviro C<sub>max</sub> ↑ 24% Raltegraviro C<sub>12 val</sub> ↑ 77% Sąveikos mechanizmas yra UGT1A1 slopinimas.</p>	<p>Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.</p>

<b>ANTIBIOTIKAI</b>		
<b>Klaritromicino po 500 mg du kartus per parą</b> (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Klaritromicino AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromicino C <sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromicino C <sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klaritromicinas 14-OH klaritromicino AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromicino C <sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromicino C <sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanaviro AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanaviro C <sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanaviro C <sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%) Sumažinus klaritromicino dozę, 14-OH klaritromicino koncentracija gali sumažėti žemiau terapinės koncentracijos lygio. Klaritromicino sąveiką su atazanaviru lemia CYP3A4 slopinimas.	Rekomendacijų dėl klaritromicino dozės mažinimo pateikti negalima, todėl atazanaviro derinį kartu su klaritromicinu reikia skirti atsargiai.
<b>PRIEŠGRYBELINIAI VAISTAI</b>		
<b>Ketokonazolo 200 mg kartą per parą</b> (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Reikšmingo poveikio atazanaviro koncentracijai nenustatyta.	Ketokonazolo ir itrakonazolo kartu su atazanaviru / ritonaviru reikėtų skirti atsargiai. Didelių ketokonazolo ir itrakonazolo dozių (> 200 mg per parą) skirti nerekomenduojama.
<b>Itrakonazolas</b>	Itrakonazolas, kaip ir ketokonazolas, yra stiprus CYP3A4 inhibitorius bei substratas.	
	Remiantis PI, kurių farmakokinetika buvo stiprinama kitais preparatais, vartojimo kartu su ketokonazolu duomenimis, kai ketokonazolo AUC padidėjo 3 kartus, tikimasi, kad atazanaviras / ritonaviras padidins ketokonazolo ar itrakonazolo koncentracijas.	

<p><b>Vorikonazolo po 200 mg du kartus per parą</b> (atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą) Asmenims, kuriems yra bent vienas funkcionuojantis CYP2C19 alelis.</p>	<p>Vorikonazolo AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazolo C<sub>max</sub> ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazolo C<sub>min</sub> ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanaviro AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanaviro C<sub>max</sub> ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanaviro C<sub>min</sub> ↓20% (↓28% ↓10%) Ritonaviro AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonaviro C<sub>max</sub> ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonaviro C<sub>min</sub> ↓25% (↓35% ↓14%) Tikėtina, kad daugeliui pacientų, kuriems yra bent vienas funkcionuojantis CYP2C19 alelis, sumažės ekspozicija tiek vorikonazolu, tiek atazanaviru.</p>	<p>Vorikonazolo kartu su atazanaviru / ritonaviru skirti nerekomenduojama, išskyrus tuos atvejus, kai naudos ir rizikos santykio įvertinimas pateisina vorikonazolo skyrimą pacientui (žr. 4.4 skyrių). Prireikus skirti gydymą vorikonazolu, jeigu įmanoma, reikėtų nustatyti paciento CYP2C19 fermento genotipą. Todėl jei neišvengiama šių vaistinių preparatų skirti kartu, reikia laikytis toliau pateiktų rekomendacijų atsižvelgiant į CYP2C19 genotipą: - rekomenduojama atidžiai stebėti pacientų, kuriems nustatytas bent vienas funkcionuojantis CYP2C19 alelis, klinikinę būklę dėl galimo abiejų vaistinių preparatų, tiek vorikonazolo (klinikinių požymių), tiek atazanaviro (virusologinės reakcijos) veiksmingumo praradimo; - rekomenduojama atidžiai stebėti pacientų, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio, klinikinę būklę ir laboratorinių tyrimų pokyčius dėl galimų su vorikonazolu susijusių nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo. Jeigu genotipo iširti neįmanoma, reikia atidžiai stebėti saugumo ir veiksmingumo rodmenis.</p>
<p><b>Vorikonazolo po 50 mg du kartus per parą</b> (atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą) Asmenims, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio.</p>	<p>Vorikonazolo AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonazolo C<sub>max</sub> ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazolo C<sub>min</sub> ↑765% (↑571% ↑1,020%) Atazanaviro AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanaviro C<sub>max</sub> ↓19% (↓34% ↔0.2%) Atazanaviro C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓13%) Ritonaviro AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonaviro C<sub>max</sub> ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonaviro C<sub>min</sub> ↓19% (↓35% ↑1%) Tikėtina, kad nedideliame pacientų, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio, kiekiui reikšmingai padidės ekspozicija vorikonazolu.</p>	<p>Flukonazolo ir atazanaviro dozių koreguoti nereikia.</p>
<p><b>Flukonazolo 200 mg kartą per parą</b> (atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p>	<p>Atazanaviro / ritonaviro skiriant kartu su flukonazolu, atazanaviro ir flukonazolo koncentracijos reikšmingai nepakito.</p>	<p>Flukonazolo ir atazanaviro dozių koreguoti nereikia.</p>



<b>PRIEŠMIKOBAKTERINIAI VAISTAI</b>		
<p><b>Rifabutino po 150 mg du kartus per savaitę</b> (atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p>	<p>Rifabutino AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutino C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutino C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-desacetil-rifabutino AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetil-rifabutino C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetil-rifabutino C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%) ** ** Kai lyginama su vien rifabutino 150 mg kartą per parą doze. Bendrasis rifabutino ir 25-O-desacetil-rifabutino AUC ↑119% (↑78% ↑169%). Ankstesnių tyrimų duomenimis, rifabutinas nekeitė atazanaviro farmakokinetikos.</p>	<p>Kai skiriama kartu su atazanaviru, rekomenduojama rifabutino dozė yra po 150 mg 3 kartus per savaitę nustatytais dienomis (pavyzdžiui, pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį). Dėl tikėtinos padidėjusios rifabutino ekspozicijos būtina atidžiau stebėti dėl su rifabutinu susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neutropeniją ir uveitą, pasireišimo. Pacientams, kurie netoleruoja 3 kartus per savaitę vartojamos 150 mg rifabutino dozės, rekomenduojama toliau mažinti pastarojo dozę iki po 150 mg du kartus per savaitę, skiriant nustatytais dienomis. Reikia prisiminti, kad du kartus per savaitę vartojama 150 mg rifabutino dozė gali nesukelti optimalios preparato ekspozicijos, todėl gali padidėti rezistentiškumo rifamicinui ir neveiksmingo gydymo rizika. Atazanaviro dozės koreguoti nereikia.</p>
<p><b>Rifampicinas</b></p>	<p>Rifampicinas yra stiprus CYP3A4 induktorius; nustatyta, kad jis 72 % sumažina atazanaviro AUC rodiklį, o dėl to gydymas gali būti virusologiškai neveiksmingas bei gali išsivystyti rezistentiškumas. Mėginant kompensuoti sumažėjusią ekspoziciją didesnėmis atazanaviro ar kitų proteazės inhibitorių ir ritonaviro dozėmis, labai padidėjo kepenų reakcijų dažnis.</p>	<p>Rifampicino ir atazanaviro kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).</p>
<b>ANTIPSICHOTIKAI</b>		
<p><b>Kvetiapinas</b></p>	<p>Tikėtina, kad dėl atazanaviro sukeliama CYP3A slopinimo padidės kvetiapino koncentracija.</p>	<p>Atazanaviro draudžiama vartoti kartu su kvetiapinu, nes atazanaviras gali padidinti kvetiapino toksiškumą. Padidėjusi kvetiapino koncentracija plazmoje gali sukelti komą (žr. 4.3 skyrių).</p>
<p><b>Lurazidonas</b></p>	<p>Dėl CYP3A4 slopinimo atazanaviras gali padidinti lurazidono kiekį kraujo plazmoje.</p>	<p>Kartu vartoti lurazidono ir atazanaviro negalima, nes tai gali padidinti su lurazidonu susijusį toksiškumą (žr. 4.3 skyrių).</p>

<b>RŪGŠTINGUMĄ MAŽINANTYS VAISTAI</b>		
<i>H<sub>2</sub> receptorių blokatoriai</i>		
<b>Be tenofoviro</b>		
ŽIV infekuotiems pacientams kartu su rekomenduojama atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg doze kartą per parą		<b>Tenofoviro nevartojantiems pacientams:</b> jei atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg reikia skirti kartu su H <sub>2</sub> -receptorių blokatoriais, negalima viršyti pastarųjų vaistų dozės, kuri ekvivalentiška famotidino po 20 mg du kartus per parą dozei. Jei reikia skirti didesnę H <sub>2</sub> -receptorių blokatoriaus dozę (pvz., famotidino po 40 mg du kartus per parą arba ekvivalentišką dozę), gali reikėti didinti atazanaviro / ritonaviro dozę nuo 300/100 mg iki 400/100 mg.
<b>Famotidino po 20 mg du kartus per parą</b>	Atazanaviro AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanaviro C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanaviro C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Famotidino po 40 mg du kartus per parą</b>	Atazanaviro AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanaviro C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanaviro C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	
Sveikiems savanoriams, kuriems buvo skiriama didesnė atazanaviro/ritonaviro 400/100 mg dozė kartą per parą		
<b>Famotidino po 40 mg du kartus per parą</b>	Atazanaviro AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanaviro C <sub>max</sub> ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanaviro C <sub>min</sub> ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>Kartu su tenofoviro dizoprosililio fumarato 300 mg kartą per parą (atitinka 245 mg tenofoviro dizoprosililio)</b>		
ŽIV infekuotiems pacientams kartu su rekomenduojama atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg doze kartą per parą		<b>Tenofoviro dizoprosililio fumarato vartojantiems pacientams:</b> Jei atazanaviro / ritonaviro ir tenofoviro dizoprosililio fumarato skiriama kartu su H <sub>2</sub> -receptorių blokatoriumi, rekomenduojama didinti atazanaviro dozę iki 400 mg skiriant su 100 mg ritonaviro. Negalima viršyti dozės, ekvivalentiškos 40 mg famotidino, vartojamo du kartus per parą.
<b>Famotidino po 20 mg du kartus per parą</b>	Atazanaviro AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanaviro C <sub>max</sub> ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanaviro C <sub>min</sub> ↓19% (↓37% ↑5%)*	
<b>Famotidino po 40 mg du kartus per parą</b>	Atazanaviro AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanaviro C <sub>max</sub> ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanaviro C <sub>min</sub> ↓25% (↓47% ↑7%)*	
ŽIV infekuotiems pacientams kartu su didesne atazanaviro/ritonaviro 400/100 mg doze kartą per parą		
<b>Famotidino po 20 mg du kartus per parą</b>	Atazanaviro AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanaviro C <sub>max</sub> ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanaviro C <sub>min</sub> ↑24% (↑10% ↑39%)*	
<b>Famotidino po 40 mg du kartus per parą</b>	Atazanaviro AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanaviro C <sub>max</sub> ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanaviro C <sub>min</sub> ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	

	<p>* Vertinant atazanaviro 300 mg kartą per parą su ritonaviro 100 mg kartą per parą ir tenofoviro disoproksilo fumarato 300 mg vartojimą, skiriant vienkartinės visų vaistinių preparatų dozes valgio metu. Jei vertintume atazanaviro 300 mg su ritonaviro 100 mg vartojimą <i>be tenofoviro dizoproksilio fumarato</i>, tikėtina, kad atazanaviro koncentracijos papildomai sumažėtų dar maždaug 20 %.</p> <p>Vaistų sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas dėl H<sub>2</sub> blokatorių poveikyje padidėjusio skrandžio turinio pH.</p>	
<i>Protonų siurblio inhibitoriai</i>		
<p><b>Omeprazolo 40 mg kartą per parą</b> (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p>	<p>Atazanaviras (skiriamas ryte): 2 val. po omeprazolo vartojimo Atazanaviro AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanaviro C<sub>max</sub> ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanaviro C<sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>Atazanaviro skirti kartu su protonų siurblio inhibitoriais nerekomenduojama. Jei šis derinys neišvengiamas, rekomenduojama pacientų būklę atidžiai stebėti ir taip pat didinti atazanaviro dozę iki 400 mg su ritonaviro 100 mg; 20 mg omeprazolo atitinkančių protonų siurblio inhibitorių dozių viršyti negalima (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p><b>Omeprazolo 20 mg kartą per parą</b> (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p>	<p>Atazanaviras (skiriamas ryte): 1 val. po omeprazolo vartojimo Atazanaviro AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanaviro C<sub>max</sub> ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanaviro C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓12%) * * Kai lyginama su atazanaviro 300 mg kartą per parą ir ritonaviro 100 mg kartą per parą vartojimu. AUC, C<sub>max</sub> ir C<sub>min</sub> sumažėjimo nekompensavo skiriama didesnė atazanaviro / ritonaviro dozė (400/100 mg kartą per parą) praėjus 12 valandų po omeprazolo vartojimo. Nors ir netirta, panašų poveikį gali sukelti ir kiti protonų siurblio inhibitoriai. Ši sumažėjusi atazanaviro ekspozicija gali neigiamai veikti jo veiksmingumą. Vaistų sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas, nes vartojant protonų siurblio inhibitorių, didėja skrandžio pH.</p>	
<i>Antacidiniai preparatai</i>		
<p><b>Antacidiniai ir buferių savo sudėtyje turintys preparatai</b></p>	<p>Atazanaviro koncentracija plazmoje gali sumažėti dėl padidėjusio skrandžio pH, jei kartu su atazanaviru skiriami antacidiniai ar kiti savo sudėtyje buferių turintys preparatai.</p>	<p>Atazanaviro reikia skirti 2 valandas prieš arba 1 valandą po antacidinių preparatų ar vaistų, kurie savo sudėtyje turi buferių, vartojimo.</p>
<b>ALFA 1-ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI</b>		
<p><b>Alfuzozinas</b></p>	<p>Gali padidėti alfuzozino koncentracija ir dėl to pasireikšti hipotenzija. Šią sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.</p>	<p>Atazanaviro draudžiama skirti kartu su alfuzozinu (žr. 4.3 skyrių).</p>

<b>ANTIKOAGULIANTAI</b>		
<i>Tiesiogiai veikiantys geriamieji antikoagulantai (TVGA)</i>		
<b>Apiksabanas</b> <b>Rivaroksabanas</b>	Gali padidėti apiksabano ir rivaroksabano koncentracija, dėl ko padidėja kraujavimo pavojus. Šios tarpusavio sąveikos mechanizmas yra atazanaviro / ritonaviro sukeliamas CYP3A4 / ir P-gp slopinimas.  Ritonaviras yra stiprus tiek CYP3A4, tiek P-gp inhibitorius.  Atazanaviras yra CYP3A4 inhibitorius. Atazanaviro galimas P-gp slopinimas nežinomas ir jo negalima atmesti.	Apiksabano ar rivaroksabano ir atazanaviro vartoti kartu su ritonaviru nerekomenduojama.
<b>Dabigatranas</b>	Gali padidėti dabigatrano koncentracija, dėl ko padidėja kraujavimo pavojus. Šios tarpusavio sąveikos mechanizmas yra P-gp slopinimas. Ritonaviras yra stiprus P-gp inhibitorius.  Atazanaviro galimas P-gp slopinimas nežinomas ir jo negalima atmesti.	Dabigatrano ir atazanaviro skirti kartu su ritonaviru nerekomenduojama.
<b>Edoksabanas</b>	Gali padidėti edoksabano koncentracija, dėl ko padidėja kraujavimo pavojus. Šios tarpusavio sąveikos mechanizmas yra atazanaviro / ritonaviro sukeliamas P-gp slopinimas. Ritonaviras yra stiprus P-gp inhibitorius.  Atazanaviro galimas P-gp slopinimas nežinomas ir jo negalima atmesti.	Edoksabaną kartu su atazanaviru reikia skirti atsargiai. Dėl edoksabano tinkamo dozavimo rekomendacijų kartu skiriant P-gp inhibitorius, žr. edoksabano PCS 4.2 ir 4.5 skyrius.
<i>Vitamino K antagonistai</i>		
<b>Varfarinas</b>	Kartu vartojant atazanaviro, gali padidėti arba sumažėti varfarino koncentracija.	Kartu vartojant atazanaviro (ypač pradedant gydyti), rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNR).
<b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO EPILEPSIJOS</b>		
<b>Karbamazepinas</b>	Kartu skiriant atazanaviro, dėl pasireiškiančio CYP3A4 slopinimo gali padidėti karbamazepino koncentracija kraujo plazmoje.  Dėl indukuojančiojo karbamazepino poveikio negalima atmesti atazanaviro ekspozicijos sumažėjimo.	Karbamazepino kartu su atazanaviru reikia vartoti atsargiai. Jeigu toks derinys būtinas, reikia stebėti karbamazepino koncentraciją serume ir atitinkamai koreguoti jo dozę. Reikia atidžiai stebėti pacientui pasireiškiančią virusologinę reakciją.

<b>Fenitoinas, fenobarbitalis</b>	Kartu skiriant ritonaviro, dėl CYP2C9 ir CYP2C19 indukcijos gali sumažėti fenitoino ir (arba) fenobarbitalio koncentracijos kraujo plazmoje. Dėl fenitoino ar fenobarbitalio indukuojančio poveikio negalima atmesti atazanaviroekspozicijos sumažėjimo galimybes.	Fenobarbitalio ir fenitoino kartu su atazanaviru / ritonaviru reikia vartoti atsargiai.  Kai atazanaviru / ritonaviru skiriama arba kartu su fenitoinu, arba kartu su fenobarbitaliu, gali reikėti koreguoti fenitoino arba fenobarbitalio dozę.  Reikia atidžiai stebėti pacientui pasireiškiančią virusologinę reakciją.
<b>Lamotriginas</b>	Kartu skiriant lamotrigino ir atazanaviro / ritonaviro, dėl pasireiškiančios UGT1A4 indukcijos gali sumažėti lamotrigino koncentracija kraujo plazmoje.	Lamotrigino kartu su atazanaviru / ritonaviru reikia vartoti atsargiai.  Jeigu toks derinys būtinas, reikia stebėti lamotrigino koncentraciją ir atitinkamai koreguoti jo dozę.
<b>ANTINAVIKINIAI VAISTAI IR IMUNOSUPRESANTAI</b>		
<i>Antinavikiniai vaistai</i>		
<b>Irinotekanas</b>	Atazanaviras slopina UGT ir gali veikti irinotekano metabolizmą, taip padidindamas pastarojo toksiškumą.	Atazanaviro skiriant kartu su irinotekanu, pacientų būklę būtina atidžiai stebėti dėl su irinotekanu susijusių nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo.
<i>Imunosupresantai</i>		
<b>Ciklosporinas Takrolimusas Sirolimusas</b>	Skiriant kartu su atazanaviru, gali padidėti šių imunosupresantų koncentracijos (dėl CYP3A4 slopinimo).	Rekomenduojama dažniau tirti šių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje, kol jos stabilizuojasi.
<b>ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMĄ VEIKIANTYS VAISTAI</b>		
<i>Antiaritmniai vaistai</i>		
<b>Amjodaronas, sisteminio poveikio lidokainas, chinidinas</b>	Skiriant šių vaistų kartu su atazanaviru, gali padidėti šių antiaritminių vaistų koncentracijos. Amjodarono, sisteminio poveikio lidokaino ir atazanaviro sąveiką lemia CYP3A slopinimas. Chinidinui būdingas siauras terapinio poveikio langas, todėl dėl galimo CYP3A slopinimo skiriant atazanaviru, jų skirti kartu draudžiama.	Reikia laikytis atsargumo ir, jei galima, tikrinti vaistų terapines koncentracijas. Chinidino skirti kartu su atazanaviru / ritonaviru draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
<i>Kalcio kanalų blokatoriai</i>		
<b>Bepridilis</b>	Atazanaviro negalima skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai ir kuriems būdingas siauras terapinio poveikio langas.	Vartoti kartu su bepridiliu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

<p><b>Diltiazemo 180 mg kartą per parą</b> (atazanaviro 400 mg kartą per parą)</p>	<p>Diltiazemo AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazemo C<sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazemo C<sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Desacetil-diltiazemo AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetil-diltiazemo C<sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetil-diltiazemo C<sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Reikšmingo poveikio atazanaviro koncentracijai nestebėta. Pailgėjo didžiausias PR intervalas, lyginant su vieno atazanaviro poveikiu. Diltiazemo vartojimas kartu su atazanaviro / ritonaviro deriniu netirtas. Diltiazemo ir atazanaviro sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas.</p>	<p>Rekomenduojama sumažinti pradinę diltiazemo dozę 50 % ir, jei reikia, vėliau titruoti dozę bei stebėti EKG.</p>
<p><b>Verapamilis</b></p>	<p>Skiriant atazanaviro kartu su verapamiliumi, gali padidėti pastarojo koncentracija serume (dėl CYP3A4 slopinimo).</p>	<p>Verapamilio kartu su atazanaviro reikia skirti atsargiai.</p>
<p><b>KORTIKOSTEROIDAI</b></p>		
<p><b>Flutikazono propionato į nosį po 50 µg 4 kartus per parą 7 dienas</b> (ritonaviro kapsulės po 100 mg du kartus per parą)</p>	<p>Flutikazono propionato koncentracija plazmoje ryškiai padidėjo, o endogeninio kortizolio koncentracija sumažėjo maždaug 86 % (90 % pasikliautinumo intervalas 82 %–89 %). Kai flutikazono propionato inhaliuojama, gali būti didesnis poveikis. Gauta pranešimų, kad pacientams, kurie vartojo ritonaviro ir inhaliavo ar vartojo į nosį flutikazono propionato, išryškėjo sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą; šių reiškinių taip pat gali atsirasti vartojant kitų kortikosteroidų, kuriuos metabolizuojant dalyvauja P450 3A, pvz., budesonido. Didelės flutikazono sisteminės ekspozicijos poveikis ritonaviro koncentracijai plazmoje dar nežinomas. Vaistų sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas.</p>	<p>Nerekomenduojama atazanaviro / ritonaviro skirti kartu su šiais gliukokortikoidais, nebent galima gydymo nauda viršija sisteminio gliukokortikoidų poveikio riziką (žr. 4.4 skyrių). Reikėtų apsvarstyti, ar mažinti gliukokortikoido dozę, atidžiai stebint jo vietinį ir sisteminį poveikį, ar skirti kito gliukokortikoido, kuris nėra CYP3A4 substratas (pvz., beklometazono). Be to, jei gydymas gliukokortikoidais nutraukiamas, gali prireikti dozę laipsniškai mažinti per ilgesnį laikotarpį.</p>

<b>EREKCIJOS SUTRIKIMAMS GYDYTI VARTOJAMI VAISTAI</b>		
<i>FDE5 inhibitoriai</i>		
<b>Sildenafilis, tadalafilis, vardenafilis</b>	Sildenafilis, tadalafilis ir vardenafilis metabolizuojami CYP3A4. Skiriant kartu su atazanaviru, gali padidėti FDE5 inhibitorių koncentracijos ir padaugėti su FDE5 inhibitoriais susijusių nepageidaujamų reiškinių, tarp jų hipotenzija, regėjimo sutrikimai, priapizmas. Šią sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas.	Pacientus reikia įspėti apie galimą tokių šalutinį poveikį, jeigu jie kartu su atazanaviru erekcijos sutrikimams gydyti vartoja FDE5 inhibitorių (žr. 4.4 skyrių). Dėl išsamesnės informacijos apie atazanaviro vartojimą kartu su sildenafiliu taip pat žiūrėkite šioje lentelėje skyrių <b>PLAUČIŲ ARTERINEI HIPERTENZIJAI GYDYTI VARTOJAMI VAISTAI</b> .
<b>AUGALINIAI PREPARATAI</b>		
<b>Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Jonažolės preparatų vartojant kartu su atazanaviru, gali žymiai sumažėti atazanaviro koncentracija plazmoje. Tai gali priklausyti nuo CYP3A4 indukcijos. Dėl to gali nepasireikšti terapinis poveikis ir išsivystyti sukėlėjo atsparumas (žr. 4.3 skyrių).	Atazanaviro draudžiama vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės.
<b>HORMONINIAI KONTRACЕPTIKAI</b>		
<b>Etinilestradiolio 25 µg + norgestimatas</b> (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Etinilestradiolio AUC ↓19% (nuo ↓25% iki ↓13%) Etinilestradiolio C <sub>max</sub> ↓16% (nuo ↓26% iki ↓5%) Etinilestradiolio C <sub>min</sub> ↓37% (nuo ↓45% iki ↓29%) Norgestimato AUC ↑85% (nuo ↑67% iki ↑105%) Norgestimato C <sub>max</sub> ↑68% (nuo ↑51% iki ↑88%) Norgestimato C <sub>min</sub> ↑102% (nuo ↑77% iki ↑131%) Nors skiriant vien tik atazanaviro, dėl jo poveikyje pasireiškiančio ir UGT, ir CYP3A4 slopinimo, etinilestradiolio koncentracija padidėjo, tačiau skiriant atazanaviro ir ritonaviro derinio, dėl bendro jų poveikio, etinilestradiolio koncentracija sumažėja (tai pasireiškia dėl indukuojančio ritonaviro poveikio). Dėl padidėjusios progesterino ekspozicijos gali pasireikšti susijusių nepageidaujamų poveikių (pvz., rezistentiškumas insulinui, dislipidemija, spuogai bei tepimas) ir dėl to pacientės gali nesilaikyti vaisto vartojimo režimo.	Jei geriamųjų kontraceptikų vartojama kartu su atazanaviru / ritonaviru, rekomenduojama, kad geriamojo kontraceptiko sudėtyje būtų mažiausiai 30 µg etinilestradiolio ir kad pacientei būtų priminta, jog griežtai laikytusi tokio kontraceptiko dozavimo režimo. Atazanaviro / ritonaviro vartojimas kartu su kitais hormoniniais kontraceptikais arba geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra kitokių progesterogenų nei norgestimato, neiširtas; todėl reikia vengti šių preparatų vartoti kartu. Tokiu atveju rekomenduojama naudoti alternatyvius patikimus kontracepcijos metodus.

<p><b>Etinilestradiolio 35 µg + noretindronas</b> (400 mg atazanaviro 1 kartą per parą)</p>	<p>Etinilestradiolio AUC ↑ 48 % (nuo ↑ 31 % iki ↑ 68 %) Etinilestradiolio C<sub>max</sub> ↑ 15 % (nuo ↓ 1 % iki ↑ 32 %) Etinilestradiolio C<sub>min</sub> ↑ 91% (nuo ↑ 57 % iki ↑ 133 %) Noretindrono AUC ↑ 110 % (nuo ↑ 68 % iki ↑ 162 %) Noretindrono C<sub>max</sub> ↑ 67 % (nuo ↑ 42 % iki ↑ 196 %) Noretindrono C<sub>min</sub> ↑ 262 % (nuo ↑ 157 % iki ↑ 409 %) Dėl padidėjusios progestino ekspozicijos gali pasireikšti jo nepageidaujamas poveikis (pvz., atsparumas insulinui, dislipidemija, spuogai ir tepimas) ir dėl to galbūt pablogėti vartojimo nurodymų laikymasis.</p>	
<p><b>LIPIDUS MODIFIKUOJANČIOS MEDŽIAGOS</b></p>		
<p><i>HMG-CoA reduktazės inhibitoriai</i></p>		
<p><b>Simvastatinas</b> <b>Lovastatinas</b></p>	<p>Simvastatino ir lovastatino metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A4. Todėl šių vaistų skiriant kartu su atazanaviru, gali padidėti jų koncentracijos.</p>	<p>Draudžiama skirti simvastatino ar lovastatino kartu su atazanaviru, nes padidėja miopatijos, taip pat ir rbdomiolizės pavojus (žr. 4.3 skyrių).</p>
<p><b>Atorvastatinas</b></p>	<p>Vartojant atorvastatino (kurį metabolizuoja CYP3A4) taip pat gali padidėti miopatijos ir rbdomiolizės pasireiškimo rizika.</p>	<p>Nerekomenduojama atorvastatino skirti kartu su atazanaviru. Jeigu neabejotinai būtina vartoti atorvastatino, reikia skirti mažiausią galimą atorvastatino dozę ir atidžiai stebėti dėl su saugumu susijusių reiškinių (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p><b>Pravastatinas</b> <b>Fluvastatinas</b></p>	<p>Nors sąveika netirta, tačiau kartu su proteazių inhibitoriais vartojant pravastatino arba fluvastatino, gali padidėti pastarųjų ekspozicija. Pravastatino nemetabolizuoja CYP3A4. Fluvastatiną iš dalies metabolizuoja CYP2C9.</p>	<p>Reikia skirti atsargiai.</p>
<p><i>Kitos lipidus modifikuojančios medžiagos</i></p>		
<p><b>Lomitapidas</b></p>	<p>Lomitapido metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A4, todėl vartojant kartu su atazanaviru ir ritonaviru, lomitapido koncentracija gali padidėti.</p>	<p>Draudžiama skirti lomitapido kartu su REYTAZ ir ritonaviru, nes reikšmingai padidėja transaminazių aktyvumas ir hepatotoksiškumas (žr. 4.3 skyrių).</p>



<b>INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAI</b>		
<b>Salmeterolis</b>	Skiriant kartu su atazanaviru, gali padidėti salmeterolio koncentracija ir padaugėti su salmeterolio poveikiu susijusių nepageidaujamų reiškinių.  Vaistų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	Salmeterolio vartoti kartu su atazanaviru nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
<b>OPIOIDAI</b>		
<b>Buprenorfino, kartą per parą, stabili palaikomoji dozė</b> (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Buprenorfino AUC ↑67% Buprenorfino C <sub>max</sub> ↑37% Buprenorfino C <sub>min</sub> ↑69% Norbuprenorfino AUC ↑105% Norbuprenorfino C <sub>max</sub> ↑61% Norbuprenorfino C <sub>min</sub> ↑101% Vaistų sąveiką lemia CYP3A4 ir UGT1A1 slopinimas. Kartu vartojant ritonavirą, atazanaviro koncentracija reikšmingai nepakito.	Kartu skiriant atazanaviro su ritonaviru, būtina kliniškai stebėti dėl sedacijos ir kognityvinės disfunkcijos reiškinių. Gali reikėti mažinti buprenorfino dozę.
<b>Metadono, stabili palaikomoji dozė</b> (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Reikšmingos įtakos metadono koncentracijai nustatyta. Atsižvelgiant į žinomus duomenis, kad nedidelė ritonaviro dozė (po 100 mg du kartus per parą) reikšmingai neįtakoja metadono koncentracijos, vaistų sąveikos neturėtų būti, jei metadono skiriama kartu su atazanaviru.	Metadono skiriant kartu su atazanaviru, dozių koreguoti nereikia.
<b>PLAUČIŲ ARTERINEI HIPERTENZIJAI GYDYTI VARTOJAMI VAISTAI</b>		
<i>FDE5 inhibitoriai</i>		
<b>Sildenafilis</b>	Skiriant kartu su atazanaviru, gali padidėti FDE5 inhibitorių koncentracijos ir padaugėti su FDE5 inhibitoriais susijusių nepageidaujamų reiškinių. Vaistų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	Saugi ir veiksminga sildenafilio dozė plaučių arterinei hipertenzijai gydyti, šio vaisto skiriant kartu su atazanaviru, nebuvo nustatyta. Draudžiama kartu skirti sildenafilio, kai jo vartojama plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (žr. 4.3 skyrių).

<b>RAMINAMIEJI VAISTAI</b>		
<i>Benzodiazepinai</i>		
<b>Midazolamas Triazolamas</b>	Midazolamas ir triazolamas daugiausia metabolizuojami CYP3A4. Skiriant kartu su atazanaviru, gali žymiai padidėti šių benzodiazepinų koncentracijos. Benzodiazepinų vartojimo kartu su atazanaviru sąveikos tyrimų neatlikta. Remiantis duomenimis, gautais vartojant kitų CYP3A4 inhibitorių, tikėtina, kad skiriant geriamojo midazolamo, jo koncentracija plazmoje bus žymiai didesnė. Duomenys, gauti skiriant kitų proteazių inhibitorių kartu su parenteriniu midazolamu, rodytų galimą 3–4 kartus padidėjusią pastarojo koncentraciją plazmoje.	Atazanaviro negalima skirti kartu su triazolamu ar geriamuoju midazolamu (žr. 4.3 skyrių), o kartu su parenteriniu midazolamu reikia skirti atsargiai. Jei atazanaviro vartojama kartu su parenteriniu midazolamu, šį derinį reikia skirti intensyvios terapijos ar panašiam skyriuje, kad būtų užtikrinta, jog paciento būklė bus atidžiai stebima, o pasireiškęs galimas kvėpavimo slopinimas ir (arba) pailgėjusi sedacija bus tinkamai gydomi. Reikia tinkamai koreguoti midazolamo dozę, ypač kai skiriamos kartotinės šio vaisto dozės.

Ritonaviro šalinimas iš rekomenduojamo sustiprinto gydymo atazanaviru schemos (žr. 4.4 skyrių).

Taikomos tokios pačios rekomendacijos dėl vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos, išskyrus tai, kad:

- nerekomenduojama vartoti kartu su tenofoviru, karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, protonų siurblio inhibitoriais ir buprenorfinu;
- kartu su famotidinu vartoti nerekomenduojama, bet būtinais atvejais atazanaviras be ritonaviro turi būti geriamas praėjus 2 val. po famotidino vartojimo arba 12 val. prieš jį. Famotidino vienkartinė dozė turi neviršyti 20 mg, o jo paros dozė – 40 mg;
- žinotina, kad:
  - apiksabano, dabigatrano arba rivaroksabano vartojimas kartu su atazanaviro be ritonaviro gali paveikti apiksabano, dabigatrano arba rivaroksabano koncentracijas;
    - kartu vartojant vorikonazolą ir atazanavirą be ritonaviro, gali pakisti atazanaviro koncentracija;
    - kartu vartojant flutikazoną ir atazanavirą be ritonaviro, gali susidaryti didesnė flutikazono koncentracija negu flutikazoną vartojant atskirai;
    - kartu vartojant geriamųjų kontraceptikų ir atazanavirą be ritonaviro yra rekomenduojama, kad etinilestradiolio kiekis geriamojo kontraceptiko sudėtyje neviršytų 30 µg;
    - lamotrigino dozės koreguoti nereikia.

#### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Nedidelis kiekis duomenų (apie 300–1000 nėštumų baigtis) nerodo atazanaviro poveikio apsigimimams. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima svarstyti Atazanavir Mylan vartojimą kartu su ritonaviru nėštumo metu tik tuo atveju, jeigu galima nauda pateisintų potencialią riziką.

Klinikinio tyrimo AI424-182 metu atazanaviro / ritonaviro (300/100 mg arba 400/100 mg) kartu su zidovudinu / lamivudinu buvo skiriama 41 nėščiai moteriai antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru.

Šešioms iš 20 (30 %) moterų, kurioms buvo skiriama atazanaviro / ritonaviro 300/100 mg, bei 13 iš 21 (62 %) moterų, kurioms buvo skiriama atazanaviro / ritonaviro 400/100 mg, pasireiškė 3–4 laipsnio hiperbilirubinemija. Klinikinio tyrimo AI424-182 metu pieno rūgšties acidozės atvejų nenustatyta.

Tyrimo metu tirta 40 kūdikių, kuriems buvo skirtas profilaktinis gydymas antiretrovirusiniais vaistais (išskyrus atazanavirą) ir kuriems gimdymo metu ir (arba) per pirmuosius 6 mėnesius po gimimo ŽIV-1 DNR nebuvo nustatyta. Trims iš 20 kūdikių (15 %), kurių motinos buvo gydytos atazanaviru / ritonaviru 300/100 mg, bei keturiems iš 20 kūdikių (20 %), kurių motinos buvo gydytos atazanaviru / ritonaviru 400/100 mg, pasireiškė 3–4 laipsnio hiperbilirubinemija. Patologinės geltos atvejų nenustatyta, o šešioms iš 40 kūdikių šio tyrimo metu buvo skirta fototerapija (ilgiausiai 4 dienas). Nebuvo gauta pranešimų apie naujagimiams pasireiškusių branduolių geltos (*kernicterus*) atvejus.

Informacija apie dozavimo rekomendacijas pateikiama 4.2 skyriuje, o apie farmakokinetikos duomenis – 5.2 skyriuje.

Nėra žinoma, ar skiriant Atazanavir Mylan su ritonaviru motinai nėštumo metu sustiprės fiziologinė hiperbilirubinemija ir ar tai sukels naujagimių ir kūdikių branduolių geltą. Reikia apsvarstyti papildomos stebėsenos galimybę priešgimdyvinio laikotarpio metu.

### Žindymas

Atazanaviro buvo rasta motinos piene. Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

### Vaisingumas

Su žiurkėmis atlikto poveikio vaisingumui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi ikiklinikinio tyrimo duomenimis, dėl atazanaviro vartojimo pakito rujos cikliškumas, tačiau poveikio poravimuisi ir vaisingumui nepasireiškė (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Pacientai turi būti informuojami, kad gydant atazanaviru galimas galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių).

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Atazanaviro saugumas buvo vertinamas derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistais kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 1 806 suaugusieji, kuriems buvo skiriama atazanaviro 400 mg kartą per parą (1 151 pacientas, vidutinė gydymo trukmė buvo 52 savaitės, o didžiausia gydymo trukmė – 152 savaitės) arba atazanaviro 300 mg derinyje su ritonaviro 100 mg doze kartą per parą (655 pacientai, vidutinė gydymo trukmė buvo 96 savaitės, o didžiausia gydymo trukmė – 108 savaitės).

Nepageidaujamos reakcijos atitiko ligonių, vartojusių atazanaviro 400 mg kartą per parą, ir ligonių, vartojusių atazanaviro 300 mg derinyje su ritonaviro 100 mg doze kartą per parą, grupėse. Tik gelta ir padidėjęs bilirubino kiekis atazanaviro ir ritonaviro derinio grupėje buvo stebėti dažniau.

Pacientų, vartojusių atazanaviro 400 mg kartą per parą arba atazanaviro 300 mg ir 100 mg ritonaviro derinį kartą per parą, grupėse buvo stebėtos tik tokios labai dažnos nepageidaujamos įvairaus sunkumo reakcijos, kurias bent kiek galima sieti su gydymo schemoje esančiu atazanaviru ir vienu ar daugiau NATI: pykinimas (20 %), viduriavimas (10 %) ir gelta (13 %). Ligonų, gydytų atazanaviro 300 mg su ritonaviro 100 mg grupėje, gelta pasireiškė 19 % atvejų. Daugeliu atvejų gelta pastebėta nuo gydymo pradžios praėjus kelioms dienoms ar keliems mėnesiams (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniam preparatui patekus į rinką ŽIV infekuotiems pacientams gydytiems atazanaviru, su arba be ritonaviro, buvo stebėta lėtinė inkstų liga. Dideliame prospektyviniame stebėjimo tyrime buvo nustatytas ryšys tarp padažnėjusių lėtinės inkstų ligos atvejų ir kaupiamojo gydymo atazanaviru/ritonaviru poveikio ŽIV sergantiems pacientams su normaliu aGFG tyrimo pradžioje. Šis ryšys buvo stebėtas atskirai nuo tenofoviro dizoproksilio koncentracijos. Pacientų inkstų funkcija turi būti nuolat stebima viso gydymo metu (žr. 4.4 skyrių).

#### Informacija apie nepageidaujamas reakcijas lentelėje

Atazanaviro sukeltos nepageidaujamos reakcijos įvertintos remiantis klinikinių tyrimų saugumo duomenimis ir vartojimo patirtimi vaistui patekus į rinką. Nepageidaujamo poveikio dažniai nurodyti naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Imuninės sistemos sutrikimai	nedažni: padidėjęs jautrumas.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	nedažni: sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris, anoreksija, padidėjęs apetitas.
Psichikos sutrikimai	nedažni: depresija, dezorientacija, nerimas, nemiga, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai.
Nervų sistemos sutrikimai	dažni: galvos skausmas; nedažni: periferinė neuropatija, sinkopė, amnezija; svaigulys, mieguistumas, sutrikęs skonis.
Akių sutrikimai	dažni: sklerų pageltimas.
Širdies sutrikimai	nedažni: <i>torsades de pointes</i> <sup>a</sup> (dvikryptė daugiaformė skilvelinė tachikardija); reti: pailgėjęs QTc intervalas <sup>a</sup> , edema, palpitacija.
Kraujagyslių sutrikimai	nedažni: hipertenzija.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	nedažni: dusulys.
Virškinimo trakto sutrikimai	dažni: vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, pykinimas, dispepsija; nedažni: pankreatitas, gastritas, vidurių pūtimas, opinis stomatitas, flatulencija, sausa burna.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	dažni: gelta; nedažni: hepatitas, tulžies pūslės akmenligė <sup>a</sup> , cholestazė <sup>a</sup> ; reti: hepatosplenomegalija, cholecistitas <sup>a</sup> .
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	dažni: bėrimas; nedažni: daugiaformė eritema <sup>a,b</sup> , toksinis odos bėrimas <sup>a,b</sup> , su vaistų vartojimu susijusio odos bėrimo su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (DRESS) sindromas <sup>a,b</sup> , angioneurozinė edema <sup>a</sup> , dilgėlinė, alopecija, niežulys; reti: Stevens-Johnson sindromas <sup>a,b</sup> , vezikulobulozinis bėrimas, egzema, vazodilatacija.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	nedažni: raumenų atrofija, artralgija, mialgija; reti: miopatija.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	nedažni: inkstų akmenligė <sup>a</sup> , hematurija, proteinurija, dažnas šlapinimasis, intersticinis nefritas, lėtinė inkstų liga <sup>a</sup> ; reti: inkstų skausmas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	nedažni: ginekomastija.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	dažni: nuovargis; nedažni: skausmas krūtinėje, negalavimas, karščiavimas, astenija; reti: sutrikusi eisena.

<sup>a</sup> Šios nepageidaujamos reakcijos nustatytos poregistracinio vaisto saugumo stebėjimo metu, tačiau jų pasireiškimo dažnis įvertintas statistiškai apskaičiavus ir atsižvelgus į bendrąjį atazanaviro vartojusių pacientų skaičių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų ir kitų žinomų klinikinių tyrimų metu (n = 2321).

<sup>b</sup> Išsamiau žr. kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinime.

### Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

#### *Metabolizmo rodmenys*

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

#### *Odos bėrimas ir su tuo susiję sindromai*

Pasireiškiantis odos bėrimas paprastai yra nesunkus ar vidutinio sunkumo makulopapulinis odos išbėrimas, kuris atsiranda per pirmąsias 3 savaites nuo atazanaviro vartojimo pradžios.

Atazanaviro vartojantiems pacientams pastebėta Stevens-Johnson sindromo (SJS), daugiaformės eritemos, toksinio odos bėrimo ir su vaistų vartojimu susijusio odos bėrimo su eozinofilija bei sisteminiiais simptomais (DRESS) sindromo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

#### *Laboratorinių tyrimų pakitimai*

Gydant atazanaviru su vienu ar daugiau NATI, dažniausiai padidėja bendras bilirubinas, daugiausia padidėja netiesioginis [nekonjuguotas] bilirubinas (87 % 1, 2, 3 arba 4 laipsnio). 3 arba 4 laipsnio bendro bilirubino padidėjimas buvo atžymėtas 37 % atvejų (6 % – 4-ojo laipsnio). 53 % anksčiau jau gydytų ligonių, kuriems skirta atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg derinio kartą per parą vidutiniškai 95 savaites, nustatyta 3–4 laipsnio bendro bilirubino padidėjimas. Tarp anksčiau negydytų ligonių, kuriems skirta atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg derinio kartą per parą vidutiniškai 96 savaites, 48 % nustatyta 3–4 laipsnio bendro bilirubino padidėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Kiti žymesni klinikinių laboratorinių tyrimų pakitimai (3-iojo arba 4-ojo laipsnio) nustatyti  $\geq 2$  % pacientų, gydytų atazanaviru kartu su vienu ar daugiau NATI: kreatinkinazės aktyvumo padidėjimas (7 %), alanino aminotransferazės/serumo glutamino-piruvato transaminazės (ALT/SGPT) aktyvumo padidėjimas (5 %), neutrofilų kiekio sumažėjimas (5 %), aspartataminotransferazės/serumo glutamino-oksaloacto transaminazės (AST/SGOT) aktyvumo padidėjimas (3 %) ir lipazės aktyvumo padidėjimas (3 %).

Dviem procentams pacientų, gydytų atazanaviru, tuo pačiu metu nustatyta ir 3–4 laipsnio ALT/AST, ir 3–4 laipsnio bendrojo bilirubino padidėjimas.

### Vaikų populiacija

Nuo 3 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus vaikų vidutinė gydymo atazanaviru (vartota arba geriamųjų miltelių, arba kapsulių) trukmė klinikinio tyrimo AI424-020 metu buvo 115 savaičių. Šio

tyrimo metu gauti vaisto saugumo savybių duomenys buvo iš esmės panašūs į suaugusiųjų tyrimų duomenis. Gauta pranešimų apie vaikams pasireiškusius besimptomės pirmojo laipsnio (23 %) ir antrojo laipsnio (1 %) atrioventrikulinės blokados atvejus. Dažniausiai praneštas laboratorinių tyrimų rodiklių nukrypimas atazanaviro vartojusiems vaikams buvo padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija ( $\geq 2,6$  karto virš viršutinės normos ribos, 3–4 sunkumo laipsnio), tai pasireiškė 45 % pacientų.

Klinikinių tyrimų AI424-397 ir AI424-451 metu nuo 3 mėnesių iki mažiau kaip 11 metų amžiaus vaikų gydymo atazanaviro geriamaisiais milteliais vidutinė trukmė buvo 80 savaičių. Mirčių atvejų nebuvo. Šių tyrimų metu nustatytos saugumo savybės apskritai atitiko ankstesnių vaikų ir suaugusiųjų tyrimų metu nustatytas savybes. Dažniausiai praneštas laboratorinių tyrimų rodiklių nukrypimas atazanaviro geriamųjų miltelių vartojusiems vaikams buvo padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija ( $\geq 2,6$  karto virš viršutinės normos ribos, 3–4 sunkumo laipsnio; 16 %) ir padidėjęs amilazės aktyvumas (3–4 sunkumo laipsnio; 33 %), paprastai nesusijęs su kasa. Šių tyrimų metu padidėjęs ALT aktyvumas vaikams nustatytas dažniau negu suaugusiesiems.

### Kitos ypatingos pacientų grupės

#### *Pacientai, papildomai infekuoti hepatito B ir (arba) hepatito C virusu*

Iš 1 151 ligonio, gydyto 400 mg atazanaviro kartą per parą, 177 pacientai dar sirgo lėtiniu B ar C hepatitu. Iš 655 ligonių, gydytų 300 mg atazanaviro ir 100 mg ritonaviro deriniu kartą per parą, 97 pacientai dar sirgo lėtiniu B ar C hepatitu. Tokiems papildomai infekuotiems pacientams pradinis kepenų transaminazės aktyvumas greičiausiai jau buvo padidėjęs, skirtingai nuo pacientų, nesergančių lėtiniu virusiniu hepatitu. Bilirubino padidėjimo atvejų dažnio skirtumų tarp sergančių ir nesergančių virusiniu hepatitu ligonių nenustatyta. Ūminio hepatito gydymo dažnumas arba transaminazių aktyvumo padidėjimas papildomai infekuotiems pacientams buvo panašus atazanaviro ir palyginamojoje grupėje (žr. 4.4 skyrių).

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Patirtis apie ūminį atazanaviro perdozavimą yra ribota. Sveiki savanoriai yra vartoję vienkartinės iki 1 200 mg dydžio dozes, tačiau jokių nepalankių poveikių simptomų nebuvo stebėta. Vartojant dideles dozes, padidėja vaisto ekspozicija, ir dėl to gali atsirasti gelta, dėl netiesioginio (nekonjuguoto) bilirubino kiekio padidėjimo (su tuo susijusių kepenų funkcinių tyrimų pakitimų nestebėta) ar PR intervalo pailgėjimas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Perdozavus atazanaviro gydymui reikia taikyti bendras palaikomošias priemones, stebėti paciento gyvybines funkcijas, sekti elektrokardiogramą (EKG) ir paciento klinikinę būklę. Jei reikia, galima pašalinti nerezorbuotą atazanavirą, sukeltiant vėmimą ar plaunant skrandį. Nerezorbuoto vaisto dalį galima pašalinti aktyvuota anglimi. Perdozavus atazanaviro nėra specifinio priešnuodžio. Kadangi atazanaviras labiausiai metabolizuojamas kepenyse ir smarkiai jungiasi su baltymais, vargu ar dializė padėtų šalinant šį vaistą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusinis vaistinis preparatas, proteazių inhibitorius, ATC kodas – J05AE08.

#### Veikimo mechanizmas

Atazanaviras yra azapeptidas ŽIV-1 proteazių inhibitorius (PI). Šis junginys selektyviai slopina viruso specifinio Gag-Pol baltymo gamybą ŽIV-1 infekuotose ląstelėse. Taip trukdoma formuotis subrendusiems vibrionams ir infekuoti kitas ląsteles.

#### Antivirusinis poveikis *in vitro*

Atazanaviras slopina ŽIV-1 (įskaitant visus ištirtus potipius) ir ŽIV-2 virusus ląstelių kultūrose.

#### **Rezistentiškumas**

##### *Antiretrovirusiniais vaistais negydytiems suaugusiems ligoniams*

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems anksčiau antiretrovirusiniais vaistais negydytiems ligoniams, kuriems buvo skirtas gydymas atazanaviru neskatinant jo farmakokinetikos kitais preparatais, I50L substitucija (kartais kartu su A71V pasikeitimu) yra rezistentiškumo atazanavirui požymis. Rezistentiškumo atazanavirui laipsnis svyravo nuo 3,5 iki 29 kartų, o fenotipinio kryžminio rezistentiškumo kitiems PI preparatams nebuvo stebėta. Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems anksčiau antiretrovirusiniais vaistais negydytiems ligoniams, kuriems buvo skirtas gydymas atazanaviru skatinant jo farmakokinetiką kitais preparatais, I50L substitucijos nebuvo nustatyta nė vienam pacientui, kai nebuvo ir pradinių rezistentiškumą PI sukeliančių substitucijų. N88S substitucija retai stebima pacientams, kuriems gydymas atazanaviru (kartu su ritonaviru ar be jo) virusologiškai buvo neveiksmingas. Klinikinių tyrimų duomenimis, N88S substitucija pati savaime ne visada lemia fenotipinį rezistentiškumą atazanavirui ar dėsningai neįtakoja klinikinio veiksmingumo, nors ji gali prisidėti prie sumažėjusio jautrumo atazanavirui, kai pasireiškia kartu su kitomis proteazių substitucijomis.

**3 lentelė. Naujai nustatytos substitucijos anksčiau negydytiems pacientams, kuriems gydymas atazanaviru ir ritonaviru yra neveiksmingas (138 tyrimas, 96 savaitių trukmės)**

Dažnis	Naujai nustatytos PI substitucijos (n=26) <sup>a</sup>
>20 %	nenustatyta
10–20 %	nenustatyta

<sup>a</sup> Pacientų su poriniu genotipu skaičius, kuriems gydymas virusologiškai buvo neveiksmingas (ŽIV RNR  $\geq$  400 kopijų/ml).

M184I/V substitucija nustatyta, atitinkamai, 5 iš 26 atazanaviru/ritonaviru gydytų pacientų ir 7 iš 26 lopinaviru/ritonaviru gydytų pacientų, kuriems gydymas virusologiškai buvo neveiksmingas.

##### *Antiretrovirusiniais vaistais gydytiems suaugusiems ligoniams*

009, 043 ir 045 klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems antiretrovirusiniais vaistais gydytiems ligoniams, 100 virusinių kultūrų, išskirtų iš pacientų, virusologiškai nereagavusių į gydymą atazanaviru (įskaitant gydymą vienu atazanaviru, atazanaviru su ritonaviru ir atazanaviru su sakvinaviru), buvo nustatytas išsivystęs rezistentiškumas atazanavirui. Iš 60 kultūrų, išskirtų iš ligonių, gydytų atazanaviru arba atazanaviru su ritonaviru, 18 (30 %) nustatytas I50L fenotipas (aprašytas aukščiau antiretrovirusiniais preparatais negydytiems ligoniams).

<b>4 lentelė. Naujai nustatytos substitucijos anksčiau gydytiems pacientams, kuriems gydymas atazanaviru ir ritonaviru yra neveiksmingas (045 tyrimas, 48 savaitių trukmės)</b>	
<b>Dažnis</b>	<b>Naujai nustatytos PI substitucijos (n=35)<sup>a,b</sup></b>
>20 %	M36, M46, I54, A71, V82
10–20 %	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

<sup>a</sup> Pacientų su poriniu genotipu skaičius, kuriems gydymas virusologiškai buvo neveiksmingas (ŽIV RNR  $\geq$  400 kopijų/ml).

<sup>b</sup> Dešimčiai pacientų buvo pradinis fenotipinis rezistentiškumas atazanavirui ir ritonavirui (genų ekspresijos pokytis [fold change – FC]  $>5,2$ ). FC jautrumas ląstelių kultūroje, lyginant su įprastai nustatomais virusais, buvo įvertintas naudojant PhenoSense<sup>TM</sup> metodiką (*Monogram Biosciences*, Pietų San Franciskas, Kalifornija, JAV).

Vertinant 045 tyrime dalyvavusių anksčiau gydytų pacientų populiaciją, nė viena iš naujai nustatytų substitucijų (žr. 4 lentelę) nėra specifinė atazanavirui, tai gali rodyti paaiškėjusį paslėptą rezistentiškumą atazanavirui ir ritonavirui.

Antiretrovirusiniais preparatais gydytų ligonių rezistentiškumas atsiranda dažniausiai dėl reikšmingų ir nereikšmingų anksčiau aprašytų rezistentiškumą sukeliančių substitucijų susikaupimo, tai turi įtakos ir rezistentiškumui proteazių inhibitoriams.

### Klinikiniai rezultatai

#### *Antiretrovirusiniais vaistais negydytiems suaugusiems ligoniams*

*138 tyrimas* yra tarptautinis, randomizuotas, atviras, daugiacentrinis, prospektyvinis klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti pacientai. Tyrimo metu buvo lyginama atazanaviro/ritonaviro (300 mg/100 mg kartą per parą) derinys su lopinaviro/ritonaviro (po 400 mg/100 mg du kartus per parą) deriniu; kiekvienas iš šių derinių skirtas kartu su fiksuota tenofoviro dizoproksilio fumarato ir emtricitabino derinio doze (300 mg/200 mg tabletės kartą per parą). Atazanaviro / ritonaviro grupėje nustatytas panašus (ne prastesnis) priešvirusinis poveikis, lyginant su lopinaviro / ritonaviro grupe ir vertinant pagal pacientų, kuriems 48 savaitę ŽIV RNR buvo  $< 50$  kopijų/ml, santykį (žr. 5 lentelę).

Duomenų analizė po 96 gydymo savaitių įrodė priešvirusinio poveikio patvarumą (žr. 5 lentelę).



**5 lentelė. 138 tyrimo veiksmingumo rezultatai<sup>a</sup>**

Rodiklis	Atazanaviras/ritonaviras <sup>b</sup> (300 mg/100 mg kartą per parą) n=440		Lopinaviras/ritonaviras <sup>c</sup> (po 400 mg/100 mg du kartus per parą) n=443	
	48 savaitė	96 savaitė	48 savaitė	96 savaitė
<b>ŽIV RNR &lt;50 kopijų/ml, %</b>				
Visi pacientai <sup>d</sup>	78	74	76	68
Skirtumo įvertinimas [95 % PI] <sup>d</sup>	48 savaitė: 1,7 % [-3,8 %, 7,1 %] 96 savaitė: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
Analizė pagal protokolą <sup>e</sup>	86 (n=392 <sup>f</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Skirtumo įvertinimas <sup>e</sup> [95 % PI]	48 savaitė: -3 % [-7,6 %, 1,5 %] 96 savaitė: 2,2 % [-2,3 %, 6,7 %]			
<b>ŽIV RNR &lt;50 kopijų/ml, % pagal pradines charakteristikas<sup>d</sup></b>				
ŽIV RNR				
<100 000 kopijų/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kopijų/ml	74 (n=223 <sup>f</sup> )	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4 skaičius <50 ląstelių/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
nuo 50 iki <100 ląstelių/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
nuo 100 iki <200 ląstelių/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥200 ląstelių/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>Vidutinis ŽIV RNR pokytis nuo pradinio, log<sub>10</sub> kopijų/ml</b>				
Visi pacientai	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
<b>Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm<sup>3</sup></b>				
Visi pacientai	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm<sup>3</sup> pagal pradines charakteristikas</b>				
ŽIV RNR				
<100 000 kopijų/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kopijų/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

<sup>a</sup> Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 214 ląstelių/mm<sup>3</sup> (svyravo nuo 2 iki 810 ląstelių/mm<sup>3</sup>), o vidutinė pradinė ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje buvo 4,94 log<sub>10</sub> kopijų/ml (svyravo nuo 2,6 iki 5,88 log<sub>10</sub> kopijų/ml).

<sup>b</sup> Atazanaviras/RTV su tenofoviro dizoproksilio fumaratu/emtricitabinu (fiksuotos dozės 300 mg/200 mg tabletės kartą per parą).

<sup>c</sup> Lopinaviras/RTV su tenofoviro dizoproksilio fumaratu/emtricitabinu (fiksuotos dozės 300 mg/200 mg tabletės kartą per parą).

<sup>d</sup> Atrinktų gydyti pacientų (Intent-to-treat) analizė, kai trūkstami duomenys priskiriami neveiksmingam gydymui.

<sup>e</sup> Analizė pagal protokolą: atmetus pacientų, kurie nebaigė tyrimo ir kuriems nustatyta reikšmingų nukrypimų nuo protokolo, duomenis.

<sup>f</sup> Pacientų, kurių duomenys įvertinti, skaičius.

*Duomenys apie ritonaviro vartojimo nutraukimą taikant sustiprinto gydymo atazanaviru schemą (taip pat žr. 4.4 skyrių), tyrimo Nr. 136 (INDUMA)*

Atviro randomizuoto palyginamojo tyrimo metu taikyta 26–30 savaičių trukmės indukcijos fazė skiriant 300 mg atazanaviru su 100 mg ritonaviro 1 kartą per parą ir 2 NRTI. Vėlesnėje 48 savaičių palaikomojoje fazėje nesustiprinto gydymo atazanaviru 400 mg 1 kartą per parą derinio su 2 NRTI (n = 87) priešvirusinis veiksmingumas ŽIV infekuotiems pacientams, kurių ŽIV replikacija buvo pilnai nuslopinta, buvo panašus į atazanaviru derinio su ritonaviru ir 2 NRTI (n = 85) (tai nustatyta pagal dalį tiriamųjų, kuriems rasta < 50 kopijų/ml ŽIV RNR: nesustiprinto gydymo atazanaviru ir 2 NRTI grupėje tokių tiriamųjų buvo 78 %, o atazanaviru derinio su ritonaviru ir 2 NRTI – 75 %).

11 (13 %) nesustiprinto gydymo atazanaviru grupės bei 6 (7 %) atazanaviro ir ritonaviro derinio grupės tiriamųjų pasireiškė virusologinis „rikošetas“. 4 nesustiprinto gydymo atazanaviru grupės bei 2 atazanaviro ir ritonaviro derinio grupės tiriamiesiems palaikomosios fazės metu rasta > 500 kopijų/ml ŽIV RNR. Nė vienam jokios grupės tiriamajam atsparumo proteazės inhibitoriams nenustatyta. Atvirkštinės transkriptazės M184V pakeitimas, sukeliantis atsparumą lamivudinui ir emtricitabinui, rastas 2 tiriamiesiems, gydytiems nesustiprintu gydymu atazanaviru ir vienam gydytam atazanaviru su ritonaviru.

Nesustiprintą gydymą atazanaviru nutraukė mažiau tiriamųjų negu gydymą atazanaviro ir ritonaviro deriniu (atitinkamai 1 ir 4). Be to, hiperbilirubinemija ir gelta pasireiškė mažiau nesustiprinto gydymo atazanaviru grupės negu atazanaviro ir ritonaviro derinio grupės pacientų (atitinkamai 18 ir 28).

#### *Antiretrovirusiniais vaistais gydytiems suaugusiems ligoniams*

**045 tyrimas.** Tai randomizuotas daugiacentrinis tyrimas, kuriame palyginamas atazanaviro / ritonaviro (po 300 mg/100 mg kartą per parą) vartojimas su atazanaviro / sakvinaviro (po 400 mg/1 200 mg kartą per parą) ir su lopinaviro+ritonaviro (400 mg/100 mg fiksuotos dozės sudėtinio preparato du kartus per parą) vartojimu, kiekvieną iš jų skiriant kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius) ir vienu NATI pacientams, kuriems ankstesnis gydymas dviem ar daugiau gydymo schemomis su mažiausiai vienu PI, NATI ir NNATI virusologiškai buvo neveiksmingas. Randomizuotiems pacientams vidutinis anksčiau vartotų antiretrovirusinių vaistų ekspozicijos laikas buvo 138 savaitės gydytiems PI, 281 savaitė – NATI ir 85 savaitės gydytiems NNATI. Prieš pradėdant tyrimą 34 % ligonių vartojo PI, o 60 % – NNATI. Penkiolikai iš 120 tyrime dalyvavusių pacientų (13 %), vartojusių atazanaviro su ritonaviru, ir 17 iš 123 pacientų (14 %), vartojusių lopinaviro su ritonaviru, nustatyta 4 ar daugiau PI substitucijų (L10, M46, I54, V82, I84 ir L90). 32 % tyrime dalyvavusių ligonių išskirtas viruso štamai, turintys mažiau nei dvi NATI substitucijas.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo ŽIV RNR pokyčio nuo pradinio lygio iki 48 savaitės laikinio vidurkinimo skirtumas (žr. 6 lentelę).

**6 lentelė. Veiksmingumo rezultatai po 48 savaičių<sup>a</sup> ir 96 savaičių (045 tyrimas)**

Rodiklis	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/100 mg kartą per parą) n=120		LPV/RTV <sup>c</sup> (po 400 mg/100 mg du kartus per parą) n=123		Laikinio vidurkinimo skirtumas ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% PI <sup>d</sup> ]	
	48 savaitė	96 savaitė	48 savaitė	96 savaitė	48 savaitė	96 savaitė
<b>Vidutinis ŽIV RNR pokytis nuo pradinio, log<sub>10</sub> kopijų/ml</b>						
Visi pacientai	-1,93 (n=90 <sup>e</sup> )	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
<b>ŽIV RNR &lt;50 kopijų/ml, %<sup>f</sup> (pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas ir kurių duomenys buvo įvertinti, santykis)</b>						
Visi pacientai	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>ŽIV RNR &lt;50 kopijų/ml pagal tam tikras prieš pradėdant tyrimą nustatytas PI substitucijas,<sup>f, g</sup> % (pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas ir kurių duomenys buvo įvertinti, santykis)</b>						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA

Rodiklis	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/ 100 mg kartą per parą) n=120		LPV/RTV <sup>c</sup> (po 400 mg/ 100 mg du kartus per parą) n=123		Laikinio vidurkinimo skirtumas ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% PI <sup>d</sup> ]	
	48 savaitė	96 savaitė	48 savaitė	96 savaitė	48 savaitė	96 savaitė
<b>Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm<sup>3</sup></b>						
Visi pacientai	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

<sup>a</sup> Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 337 ląstelės/mm<sup>3</sup> (svyravo nuo 14 iki 1 543 ląstelių/mm<sup>3</sup>), o vidutinė pradinė ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje buvo 4,4 log<sub>10</sub> kopijų/ml (svyravo nuo 2,6 iki 5,88 log<sub>10</sub> kopijų/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV su tenofoviro dizoproksilio fumaratu/emtricitabinu (fiksuotos dozės 300 mg/200 mg tabletės kartą per parą).

<sup>c</sup> LPV/RTV su tenofoviro dizoproksilio fumaratu/emtricitabinu (fiksuotos dozės 300 mg/200 mg tabletės kartą per parą).

<sup>d</sup> Pasikliautinis intervalas.

<sup>e</sup> Pacientų, kurių duomenys įvertinti, skaičius.

<sup>f</sup> Atrinktų gydyti pacientų (Intent-to-treat) analizė, kai trūkstami duomenys priskiriami neveiksmingam gydymui. LPV/RTV vartojusių pacientų, kurie baigė gydymą iki 96 savaitės ir kuriems gydymas buvo veiksmingas, duomenys neįtraukti į 96 savaitės duomenų analizę. Pacientų, kurių organizme ŽIV RNR buvo < 400 kopijų/ml, dalis po 48 savaitių ir po 96 savaitių buvo, atitinkamai, 53 % ir 43 % ATV/RTV vartojusiųjų grupėje bei 54 % ir 46 % LPV/RTV vartojusiųjų grupėje.

<sup>g</sup> Tam tikros pasirinktos substitucijos apima bet kokius prieš pradėdant tyrimą nustatytus pokyčius L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 ir L90 pozicijose (0-2, 3, 4 ar daugiau substitucijų).

NA – duomenys neaktualūs.

Po 48 gydymo savaitių vidutinis ŽIV RNR kiekio pokytis nuo pradinio atazanaviro su ritonaviru bei lopinaviro su ritonaviru vartojusiųjų grupėse buvo panašus (ne prastesnis). Panašūs rezultatai buvo gauti ir išanalizavus paskutinius stebėjimo duomenis (laikinio vidurkinimo skirtumas – 0,11, 97,5 % pasikliautinis intervalas [–0,15, 0,36]). Atliekant tik gydytų pacientų analizę ir ekskliuduojant trūkstamas reikšmes, ligonių su ŽIV RNR < 400 kopijų/ml (< 50 kopijų/ml) pasiskirstymas buvo: atazanaviro su ritonaviru grupėje – 55 % (40 %), o lopinaviro su ritonaviru grupėje – 56 % (46 %).

Po 96 gydymo savaitių vertinant stebėtus pacientus, vidutinis ŽIV RNR kiekio pokytis, lyginant su pradiniu atazanaviro su ritonaviru bei lopinaviro su ritonaviru vartojusiųjų grupėse, atitiko ne blogesnio veiksmingumo kriterijus. Panašūs rezultatai buvo gauti ir išanalizavus paskutinius stebėjimo duomenis. Atliekant tik gydytų pacientų analizę ir ekskliuduojant trūkstamas reikšmes, ligonių su ŽIV RNR < 400 kopijų/ml (< 50 kopijų/ml) pasiskirstymas buvo: atazanaviro su ritonaviru grupėje – 84 % (72 %), o lopinaviro su ritonaviru grupėje – 82 % (72 %). Svarbu pastebėti, kad 96-tos gydymo savaitės duomenų vertinimo laikotarpiu tyrime tebedalyvavo 48 % visų pacientų.

Rezultatai, gauti atazanaviro ir sakvinaviro derinio grupėje, buvo blogesni nei lopinaviro su ritonaviru grupėje.

### Vaikų populiacija

Atazanaviro farmakokinetikos, saugumo, toleravimo ir veiksmingumo vertinimas pagrįstas atlikto atviro, daugiacentrio klinikinio tyrimo AI424-020, kuriame dalyvavo nuo 3 mėnesių iki 21 metų amžiaus pacientai, duomenimis. Šio tyrimo metu iš viso 182 vaikams (81 anksčiau antiretrovirusiniais vaistais negydytam pacientui ir 101 antiretrovirusinių vaistų jau vartojusiam pacientui) buvo skiriama atazanaviro (kapsulių ar miltelių farmacinės formos preparato) kartą per parą, vartojamo derinyje su ritonaviru arba be jo, kartu su dar dviem NATI.

Šio tyrimo metu gautų klinikinį duomenų nepakanka pagrįsti atazanaviro (kartu su ritonaviru ar be jo) vartojimą jaunesniems kaip 6 metų vaikams.

7 lentelėje pateikta informacija apie vaisto veiksmingumą, išanalizavus 41 paciento nuo 6 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, kurie vartojo atazanaviro kapsulių kartu su ritonaviru, duomenis. Anksčiau negydytiems vaikams vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 344 ląstelės/mm<sup>3</sup> (svyravo nuo 2 iki 800 ląstelių/mm<sup>3</sup>), o vidutinis pradinis plazmos ŽIV 1 RNR kiekis buvo 4,67 log<sub>10</sub> kopijų/ml (svyravo nuo 3,70 iki 5,00 log<sub>10</sub> kopijų/ml). Anksčiau jau gydytiems vaikams vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 522 ląstelės/mm<sup>3</sup> (svyravo nuo 100 iki 1157 ląstelių/mm<sup>3</sup>), o vidutinis pradinis plazmos ŽIV 1 RNR kiekis buvo 4,09 log<sub>10</sub> kopijų/ml (svyravo nuo 3,28 iki 5,00 log<sub>10</sub> kopijų/ml).

**7 lentelė. Veiksmingumo rezultatai (vaikams nuo 6 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus) po 48 savaičių (tyrimo AI424-020 duomenys)**

Rodiklis	Anksčiau negydyti pacientai Atazanaviro kapsulės/ritonaviras (300 mg/100 mg kartą per parą) n=16	Anksčiau gydyti pacientai Atazanaviro kapsulės/ritonaviras (300 mg/100 mg kartą per parą) n=25
<b>ŽIV RNR &lt;50 kopijų/ml, %<sup>a</sup></b>		
Visi pacientai	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>ŽIV RNR &lt;400 kopijų/ml, %<sup>a</sup></b>		
Visi pacientai	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm<sup>3</sup></b>		
Visi pacientai	293 (n=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )
<b>ŽIV RNR &lt;50 kopijų/ml pagal tam tikras prieš pradėdant tyrimą nustatytas PI substitucijas,<sup>c</sup> % (pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas ir kurių duomenys buvo įvertinti, santykis<sup>d</sup>)</b>		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

<sup>a</sup> Atrinktų gydyti pacientų (Intent-to-treat) analizė, kai trūkstami duomenys priskiriami neveiksmingam gydymui.

<sup>b</sup> Pacientų, kurių duomenys įvertinti, skaičius.

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

<sup>d</sup> Įskaitant pacientus, kuriems nustatyti rezistentiškumo duomenys prieš pradėdant gydymą. NA – duomenys neaktualūs.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Atazanaviro farmakokinetika buvo tiriama sveikiems savanoriams ir ŽIV infekuotiems pacientams. Tarp šių grupių nustatyta reikšmingų skirtumų. Atazanaviro farmakokinetika nėra linijinė.

### Absorbcija

ŽIV infekuotiems pacientams (n= 33, apibendrinti tyrimų duomenys), vartojusiems kartotines atazanaviro 300 mg kartą per parą su ritonaviro 100 mg kartą per parą dozes su maistu, nustatyta, kad atazanaviro C<sub>max</sub> geometrinis vidurkis (CV%) buvo 4 466 (42%) ng/ml, o laikas iki pasiekiant C<sub>max</sub> buvo apytiksliai 2,5 valandos. Atazanaviro C<sub>min</sub> ir AUC geometriniai vidurkiai (CV%) buvo atitinkamai 654 (76 %) ng/ml ir 44 185 (51 %) ng•h/ml.

ŽIV infekuotiems pacientams (n = 13) kartotinai vartojant 400 mg atazanaviro be ritonaviro 1 kartą per parą valgio metu, atazanaviro C<sub>max</sub> geometrinis vidurkis buvo 2 298 ng/ml (CV – 71 %), o C<sub>max</sub> susidarydavo maždaug po 2 val. Atazanaviro C<sub>min</sub> geometrinis vidurkis buvo 120 ng/ml (CV – 109 %), o AUC – 14 874 ng × val./ml (CV – 91 %).

### *Maisto poveikis*

Atazanaviro ir ritonaviro skiriant valgio metu optimizuojamas biologinis atazanaviro prieinamumas. Skiriant vienkartinę atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg dozę su lengvu maistu, 33 % padidėjo atazanaviro AUC ir 40 % padidėjo jo  $C_{max}$  bei 24 valandų koncentracija, lyginant su vartojimu nevalgius. Skiriant kartu su riebiu maistu, atazanaviro AUC, lyginant su vartojimu nevalgius, nepakito, o  $C_{max}$  buvo 11 % vartojimo nevalgius reikšmių ribose. Skiriant kartu su riebiu maistu, 24 valandų koncentracija dėl uždelstos rezorbcijos padidėjo apytiksliai 33 %;  $T_{max}$  mediana padidėjo nuo 2,0 iki 5,0 valandos. Skiriant atazanaviro ir ritonaviro tiek su lengvu, tiek su riebiu maistu, AUC ir  $C_{max}$  variacijos koeficientas sumažėjo maždaug 25 %, palyginus su duomenimis, gautais vartojant nevalgius. Atazanaviro bioprieinamumui padidinti ir jo farmakokinetinių rodiklių kintamumui sumažinti, jį reikia vartoti su maistu.

### Pasiskirstymas

Apie 86 % atazanaviro jungiasi su žmogaus serumo baltymais, kai jo koncentracija yra nuo 100 iki 10.000 ng/ml. Atazanaviras vienodai jungiasi ir su alfa-1-rūgšties glikoproteinu (ARG), ir su albuminu (atitinkamai 89 % ir 86 %, esant 1.000 ng/ml). Kartotinių dozių studijoje ŽIV infekuotiems pacientams, skiriant atazanavirą po 400 mg vieną kartą per parą su lengvu maistu 12 savaičių, atazanaviras buvo aptinkamas galvos ir stuburo smegenų skystyje ir sėkloje.

### Biotransformacija

Tyrimais su žmonėmis ir *in vitro*, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas, buvo nustatyta, kad atazanaviras pagrindinai metabolizuojamas CYP3A4 izofermento iki oksiduotų metabolitų. Tada metabolitai yra išskiriami į tulžį nesurišti arba gliukuronizuoti. Nedidelė dalis vaisto metabolizuojama N-dealkilizacija ir hidrolize. Iš šių metabolitų apibūdinti du, randami plazmoje. *In vitro* nė vienas metabolitas neturėjo antivirusinio poveikio.

### Eliminacija

Suvartojus vienkartinę  $^{14}C$ -atazanaviro 400 mg dozę, 79% radioaktyvumo nustatyta išmatose ir 13 % – šlapime. 20 % suvartotos dozės nepakitusio vaisto nustatyta išmatose ir 7 % – šlapime. Vartojant 800 mg vieną kartą per parą, su šlapimu dar 2 sekančias savaites pasišalindavo 7 % nepakitusio vaisto. ŽIV infekuotiems suaugusiems pacientams (n= 33, apibendrinti tyrimų duomenys) vartojant 300 mg atazanaviro kartu su 100 mg ritonaviro kartą per parą su lengvu maistu, vidutinis atazanaviro pusinės eliminacijos periodas tarp dozių buvo 12 val.

### Ypatingų grupių pacientai

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Sveikiems žmonėms per inkstus buvo išskiriama maždaug 7 % suvartotos dozės nepakitusio atazanaviro. Nėra atazanaviro ir ritonaviro farmakokinetinių duomenų pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu. Kartotinių 400 mg kartą per parą vartojamų atazanaviro (be ritonaviro) dozių poveikis ištirtas suaugusiems pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas (n=20), įskaitant pacientus, kuriems buvo atliekama hemodializė. Nors šis tyrimas atliktas su kai kuriais trūkumais (t. y. nebuvo tirta laisvos vaisto frakcijos koncentracija), jo rezultatai rodo, kad pacientų, kuriems atliekama hemodializė, organizme atazanaviro farmakokinetikos rodikliai sumažėjo 30–50 %, lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Tokio sumažėjimo mechanizmas nežinomas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Daugiausia atazanaviro metabolizuoja ir eliminuoja kepenys. Tirta vienos 400 mg atazanaviro dozės (be ritonaviro) farmakokinetika suaugusiųjų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi (14 Child-Pugh B klasės ir 2 Child-Pugh C klasės), organizme. Vidutinis  $AUC_{(0-\infty)}$  sutrikusią kepenų funkciją turintiems asmenims buvo 42 % didesnis negu sveikiems. Atazanaviro vidutinis pusinis periodas sutrikusią kepenų funkciją turinčių žmonių organizme buvo 12,1 val. o sveikų – 6,4 val.

Sutrikusios kepenų veiklos įtaka atazanaviro 300 mg dozės derinyje su ritonaviru farmakokinetikai nebuvo tirta. Manoma, kad atazanaviro, vartojamo su ritonaviru ar be jo, koncentracija gali padidėti pacientams, kuriems yra vidutinis ar didelis kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### *Amžius/lytis*

Atazanaviro farmakokinetikos tyrimas atliktas 59 sveikiems vyrams ir moterims (29 iš jų – jauni, 30 – pagyvenę). Kliniškai svarbių farmakokinetinių skirtumų pagal amžių ar lytį nenustatyta.

#### *Rasė*

Farmakokinetinė II fazės klinikinių tyrimų analizė parodė, jog atazanaviro farmakokinetika nepriklauso nuo rasės.

#### *Nėštumo laikotarpis*

Vaisto farmakokinetikos duomenys ŽIV infekuotoms nėščioms moterims, kurioms buvo skiriama atazanaviro kapsulių kartu su ritonaviru, pateikti 8 lentelėje.

**8 lentelė. Kartu su ritonaviru skiriamo atazanaviro farmakokinetikos duomenys ŽIV infekuotoms nėščioms moterims, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai (vaistų vartojant valgio metu)**

Farmakokinetikos rodiklis	atazanaviro 300 mg kartu su ritonaviro 100 mg		
	2-asis trimestras (n=9)	3-iasis trimestras (n=20)	po gimdymo <sup>a</sup> (n=36)
C <sub>max</sub> ng/ml Geometrinis vidurkis (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Geometrinis vidurkis (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C <sub>min</sub> ng/ml <sup>b</sup> Geometrinis vidurkis (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

<sup>a</sup> Nustatyta, kad atazanaviro didžiausios koncentracijos ir AUC rodikliai 4–12 savaičių laikotarpiu po gimdymo buvo apytiksliai 26–40 % didesni, nei anksčiau nustatyti šie rodikliai ŽIV infekuotoms ne nėščioms pacientėms. Mažiausioji atazanaviro koncentracija plazmoje buvo apytiksliai 2 kartus didesnė laikotarpiu po gimdymo, nei anksčiau nustatyta ši koncentracija ŽIV infekuotoms ne nėščioms pacientėms.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> – tai koncentracija, nustatyta praėjus 24 valandoms po vaisto dozės vartojimo.

#### *Vaikų populiacija*

Nustatyta tendencija, kad mažesnių vaikų organizme yra didesnis vaisto klirensas, jo reikšmes perskaičiavus pagal kūno svorį. Dėl to pastebėtas didesnis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaisto koncentracijų, tačiau rekomenduojamų dozių sukeltos atazanaviro ekspozicijos rodiklių geometriniai vidurkiai (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> ir AUC) vaikams turėtų būti panašūs kaip suaugusiesiems.

### **5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Pakartotinių dozių toksiškumo tyrimuose, atliktuose su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, atazanaviro toksinis poveikis paprastai apsiribojo kepenimis. Dažniausiai jis pasireiškė minimaliu ar vidutiniu serumo bilirubino ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu, hepatoceliuline vakuolizacija ir hipertrofija ir tik pelių patelėms pasireiškė atskirų kepenų ląstelių nekrozė. Atazanaviro dozės pelėms (patinams), žiurkėms ir šunims, kurios sukėlė kepenų rodiklių pokyčius, buvo bent jau ekvivalentiškos toms, kurios skiriamos žmonėms (400 mg vieną kartą per parą). Pelių patelėms atazanaviro dozės, dėl kurių pasireiškė atskirų ląstelių nekrozė, buvo 12 kartų didesnės už tas, kurias vartojo žmonės (400 mg vieną kartą per parą). Serumo cholesterolis ir gliukozė minimaliai ar vidutiniškai padidėjo žiurkėms, tačiau pelėms ir šunims to nestebėta.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad žmogaus širdies ląstelių klonų kalio kanalai (*hERG*) buvo slopinami 15 %, esant tokiai atazanaviro koncentracijai (30 µM), kuri atitinka 30 kartų didesnę vaisto koncentraciją nei  $C_{max}$  žmonėms. Tiriant triušių Purkinje skaidulas nustatyta, kad panaši atazanaviro koncentracija 13 % padidino jo veikimo potencialo trukmę (APD<sub>90</sub>). Elektrokardiografiniai pokyčiai (sinusinė bradikardija, PR, QT intervalų ir QRS komplekso pailgėjimas) buvo nustatyti tik pirminiame 2 sav. trukmės toksiškumo tyrime, sugirdant vaistą šunims. Vėlesni 9 mėn. trukmės toksiškumo, sugirdant vaistą šunims, tyrimai parodė, kad su vaistu susijusių EKG pokyčių nėra. Šių neklinikinių tyrimų duomenų klinikinė reikšmė nežinoma. Negalima atmesti galimo šio vaisto poveikio širdžiai žmonėms (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Reikia nepamiršti, kad išgėrus per didelę vaisto dozę, gali pailgėti PR intervalas (žr. 4.9 skyrių).

Vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi tyrime žiurkėms atazanaviras pakeitė rujos ciklą, bet neturėjo įtakos poravimuisi ir vaisingumui. Žiurkėms ir triušiams nestebėta teratogeninio veikimo, skiriant motinai toksiškas dozes. Nėščioms triušėms duodant 2–4 kartus didesnes dozes už tas, kurios buvo skiriamos galutiniame embriono vystymosi tyrime, buvo stebimi dideli skrandžio ir žarnyno pakenkimai pas nudvėsusias ar dvesiančias pateles. Vertinant žiurkių pre- ir postnatalinį išsivystymą, atazanaviras sukėlė laikiną kūno svorio sumažėjimą jaunikliams, kai motinoms buvo skirtos toksinės dozės. Bendra atazanaviro ekspozicija, skiriant jį triušių patelėms nėštumo metu toksinėmis dozėmis, buvo tokia pat ar šiek tiek didesnė negu žmonėms vartojant 400 mg dozę vieną kartą per parą.

Atazanaviras neveikė Ames reversinės mutacijos, bet sukėlė chromosomų aberacijas *in vitro* tiek sužadinus, tiek ir neskatinant metabolizmo. *In vivo* tyrimuose su žiurkėmis atazanaviras nesužadino mikrobranduolių kaulų čiulpuose, taip pat nebuvo stebėta DNR pakenkimo dvylikapirštėje žarnoje (*comet* tyrimas) ar nenumatyto kepenų DNR atitaisymo plazmoje. Koncentracijos audiniuose buvo didesnės už klastogenines *in vitro*.

Ilgalaikiuose atazanaviro karcinogeniškumo tyrimuose su pelėmis ir žiurkėmis padidėjęs gerybinių kepenų adenomų atvejų skaičius buvo stebimas pelių patelėms. Panašu, kad padidėjęs gerybinių kepenų adenomų skaičius pelių patelėms buvo antrinis dėl citotoksinių kepenų pokyčių, pasireiškiančių atskirų ląstelių nekroze. Manoma, kad tai nėra susiję su žmonėmis, kai vaistas vartojamas numatytomis terapinėmis dozėmis. Tumorogeninių darinių nerasta pas pelių ir žiurkių patinus.

Atazanaviras padidino jaučio ragenos padrumzlėjimą *in vitro* akies sudirginimo tyrime, kas rodo, kad tiesiogiai kontaktuojant su akimi, vaistas gali dirginti.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Kapsulės turinys

Laktozė monohidratas  
Krospovidonas  
Magnio stearatas

#### 150 mg kapsulės apvalkalo dangtelis

Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Titano dioksidas (E171)  
Patent mėlynasis V (E131)  
Želatina

150 mg kapsulės apvalkalo korpusas

Titano dioksidas (E171)  
Patent mėlynasis V (E131)  
Želatina

200 mg kapsulės apvalkalo dangtelis

Titano dioksidas (E171)  
Indigokarminas (E132)  
Želatina

200 mg kapsulės apvalkalo korpusas

Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Titano dioksidas (E171)  
Patent mėlynasis V (E131)  
Želatina

300 mg kapsulės apvalkalo dangtelis

Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Titano dioksidas (E171)  
Želatina

300 mg kapsulės apvalkalo korpusas

Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Titano dioksidas (E171)  
Patent mėlynasis V (E131)  
Želatina

Spausdinimo rašalas

Šelakas  
Propilenglikolis  
Koncentruotas amoniako tirpalas  
Juodasis geležies oksidas (E172)  
Kalio hidroksidas

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai  
Buteliukams: atidarius suvartoti per 90 dienų.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.



## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

### 150 mg

OPA/aliuminis/PVC – aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 60, 60 x 1 (vienadozių) kapsulių.  
PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 60, 60 x 1 (vienadozių) kapsulių.  
DTPE buteliukas su užsukamu polipropileno dangteliu, kuriame yra 60 kapsulių.

### 200 mg

OPA/aliuminis/PVC – aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 60, 60 x 1 (vienadozių) kapsulių.  
PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 30, 60, 60 x 1 (vienadozių) kapsulių.  
DTPE buteliukas su užsukamu polipropileno dangteliu, kuriame yra 60 kapsulių.

### 300 mg

OPA/aliuminis/PVC – aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 30, 30 x 1 (vienadozių) kapsulių.  
PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 30, 30 x 1 (vienadozių) kapsulių.  
DTPE buteliukas su užsukamu polipropileno dangteliu, kuriame yra 30, 90 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2016 m. rugpjūčio 22 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2021 m. balandžio 26 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) ir jo pakeitimuose, kurie skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ 150 MG KIETŪJŲ KAPSULIŲ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Mylan 150 mg kietosios kapsulės  
*atazanavirum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg atazanaviro (atazanaviro sulfato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 kietųjų kapsulių  
60 x 1 kietoji kapsulė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Kapsules reikia nuryti jų nekramtant. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Atazanavir Mylan 150 mg kietosios kapsulės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**150 MG KIETŲJŲ KAPSULIŲ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Mylan 150 mg kietosios kapsulės  
*atazanavirum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ 150 MG KIETŪJŲ KAPSULIŲ BUTELIUKUI**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Mylan 150 mg kietosios kapsulės  
*atazanavirum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg atazanaviro (atazanaviro sulfato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 kietųjų kapsulių.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Kapsules reikia nuryti jų nekramtant. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP  
Atidarius suvartoti per 90 dienų.  
Atidarymo data:

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1091/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Atazanavir Mylan 150 mg kietosios kapsulės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

### **150 MG KIETŲJŲ KAPSULIŲ BUTELIUKO ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Mylan 150 mg kietosios kapsulės  
*atazanavirum*

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg atazanaviro (atazanaviro sulfato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 kietųjų kapsulių.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP  
Atidarius suvartoti per 90 dienų.

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1091/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ 200 MG KIETŪJŲ KAPSULIŲ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Mylan 200 mg kietosios kapsulės  
*atazanavirum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg atazanaviro (atazanaviro sulfato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 kietųjų kapsulių  
60 kietųjų kapsulių.  
60 x 1 kietoji kapsulė.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Kapsules reikia nuryti jų nekramtant. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Atazanavir Mylan 200 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**200 MG KIETŲJŲ KAPSULIŲ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Mylan 200 mg kietosios kapsulės  
*atazanavirum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ 200 MG KIETŪJŲ KAPSULIŲ BUTELIUKUI**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Mylan 200 mg kietosios kapsulės  
*atazanavirum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg atazanaviro (atazanaviro sulfato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 kietųjų kapsulių.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Kapsules reikia nuryti jų nekramtant. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP  
Atidarius suvartoti per 90 dienų.  
Atidarymo data:

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1091/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Atazanavir Mylan 200 mg kietosios kapsulės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

### **200 MG KIETŲJŲ KAPSULIŲ BUTELIUKO ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Mylan 200 mg kietosios kapsulės  
*atazanavirum*

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg atazanaviro (sulfato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 kietųjų kapsulių.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP  
Atidarius suvartoti per 90 dienų.

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1091/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ 300 MG KIETŪJŲ KAPSULIŲ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Mylan 300 mg kietosios kapsulės  
*atazanavirum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 300 mg atazanaviro (atazanaviro sulfato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 kietųjų kapsulių  
30 x1 kietoji kapsulė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Kapsules reikia nuryti jų nekramtant. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Atazanavir Mylan 300 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**300 MG KIETŲJŲ KAPSULIŲ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Mylan 300 mg kietosios kapsulės  
*atazanavirum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ 300 MG KIETŪJŲ KAPSULIŲ BUTELIUKUI**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Mylan 300 mg kietosios kapsulės  
*atazanavirum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 300 mg atazanaviro (atazanaviro sulfato pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 kietųjų kapsulių.  
90 kietųjų kapsulių.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Kapsules reikia nuryti jų nekramtant. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP  
Atidarius suvartoti per 90 dienų.  
Atidarymo data:

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Atazanavir Mylan 300 mg kietosios kapsulės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

### **300 MG KIETŲJŲ KAPSULIŲ BUTELIUKO ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Mylan 300 mg kietosios kapsulės  
*atazanavirum*

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 300 mg atazanaviro (sulfato pavidalu)

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Išsamesnę informaciją žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 kietųjų kapsulių.  
90 kietųjų kapsulių.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP  
Atidarius suvartoti per 90 dienų

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Atazanavir Mylan 150 mg kietosios kapsulės**  
**Atazanavir Mylan 200 mg kietosios kapsulės**  
**Atazanavir Mylan 300 mg kietosios kapsulės**

Atazanaviras

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Atazanavir Mylan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Atazanavir Mylan
3. Kaip vartoti Atazanavir Mylan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Atazanavir Mylan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Atazanavir Mylan ir kam jis vartojamas

**Atazanavir Mylan yra vaistas nuo virusų (arba nuo retrovirusų).** Jis priklauso *proteazių inhibitorių* grupei. Šie vaistai veikia žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją neutralizuodami ŽIV dauginimuisi reikalingus baltymus. Jie sumažina ŽIV Jūsų organizme, o tai savo ruožtu sustiprina imuninę sistemą. Tokiu būdu Atazanavir Mylan sumažina ŽIV infekcijos sukeltų ligų išsivystymo riziką.

Atazanavir Mylan kapsulės gali būti vartojamos suaugusiesiems ir 6 metų bei vyresniems vaikams. Gydytojas Jums paskyrė Atazanavir Mylan, nes esate užsikrėtęs ŽIV, kuris sukelia įgytą imunodeficito sindromą (AIDS). Jis paprastai yra skiriamas kartu su kitais vaistais nuo ŽIV. Jūsų gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys su Atazanavir Mylan yra tinkamiausias.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Atazanavir Mylan

##### Atazanavir Mylan vartoti negalima

- **jeigu yra alergija** atazanavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų sutrikimas;** Jūsų gydytojas ištirs kepenų ligos sunkumą prieš nusprenddamas, ar Jūs galite vartoti Atazanavir Mylan;
- **jeigu vartojate bet kuriuos iš šių vaistų** (žr. taip pat *Kiti vaistai ir Atazanavir Mylan*):
  - rifampiciną (tuberkuliozei gydyti vartojamą antibiotiką);
  - astemizolą arba terfenadiną (paprastai vartojamus alergijai gydyti, šie vaistai gali būti gaunami be receptų); cisapridą (vartojamą esant gastroezofaginiam refluksui, dar vadinamam rėmeniui); pimozidą (vartojamą šizofrenijai gydyti); chinidiną arba bepridilį (vartojamus širdies ritmui koreguoti); ergotaminą, dihidroergotaminą, ergonoviną, metilergonoviną (vartojamus galvos skausmui malšinti) bei alfuzoziną (vartojamą padidėjusiai prostatai gydyti);

- kvetiapiną (vartojamą šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiosios depresijos sutrikimui gydyti), lurazidoną (vartojamą šizofrenijai gydyti);
- vaistus, turinčius jonažolės preparatų (*Hypericum perforatum*);
- triazolamą ir geriamąjį midazolamą (vartojamus nemigai gydyti ir (ar) nerimui mažinti);
- lomitapidą, simvastatiną ir lovastatiną (vartojamus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- grazopreviro, įskaitant elbasviro/grazopreviro fiksuotų dozių derinį ir glekapreviro / pibrentasviro fiksuotų dozių derinį (vartojamus lėtinio hepatito C infekcijos gydymui).

Kartu su Atazanavir Mylan negalima vartoti sildenafilio, kai pastarojo vartojama plaučių arterinei hipertenzijai gydyti. Sildenafilio taip pat vartojama erekcijos sutrikimui gydyti. Pasakykite gydytojui, jeigu erekcijos sutrikimui gydyti vartojate sildenafilio.

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, tuojau pat praneškite savo gydytojui.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

**Atazanavir Mylan neišgydo ŽIV infekcijos.** Gali ir toliau vystytis infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems Atazanavir Mylan, reikia laikytis specialių atsargumo priemonių. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Atazanavir Mylan, ir įspėkite gydytoją, jeigu:

- sergate hepatitu B arba C;
- atsiranda tulžies akmenligės požymių ar simptomų (skausmas dešinėje pilvo pusėje);
- sergate A arba B tipo hemofilija;
- Jums reikalinga hemodializė.

Atazanaviras gali paveikti Jūsų inkstus, kad ir kaip gerai jie veiktų.

Atazanaviro vartojantiems pacientams pastebėta inkstų akmenligės atvejų. Jeigu pasireiškia inkstų akmenligės požymių ar simptomų (šono skausmas, kraujo šlapime, skausmas šlapinantis), nedelsdami pasakykite savo gydytojui.

Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, pradėjus gydymą nuo ŽIV, greitai gali pasireikšti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu Jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui. Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pavyzdžiui, raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, greitą širdies plakimą, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Atazanaviro vartojantiems pacientams pasireiškė hiperbilirubinemija (padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje), kurios požymiai gali būti švelni odos ar akių gelta. Jei pastebėsite bet kurį iš šių požymių, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Atazanaviro vartojantiems pacientams pastebėta sunkių odos bėrimo, įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą, atvejų. Jeigu Jums atsirastų odos bėrimas, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Jei pastebėsite pasikeitusį širdies plakimą (pakitusį širdies susitraukimų ritmą), pasakykite apie tai savo gydytojui.

Atazanavir Mylan vartojantiems vaikams gali prireikti stebėti jų širdies veiklą. Tai nuspręs Jūsų vaiko gydytojas.

### **Vaikams**

**Šio vaisto negalima vartoti vaikams** iki 3 mėnesių ir sveriantiems mažiau kaip 5 kg. Vaikų iki 3 mėnesių ir sveriančių mažiau kaip 5 kg gydymo atazanaviru tyrimų neatlikta dėl sunkių komplikacijų rizikos.

### **Kiti vaistai ir Atazanavir Mylan**

Atazanavir Mylan negalima vartoti kartu su tam tikrais vaistais. Šie vaistai išvardyti 2 skyriaus pradžioje „Atazanavir Mylan vartoti negalima“.

Yra ir kitų vaistų, kurių negalima vartoti kartu su Atazanavir Mylan. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Svarbiausia nurodyti šiuos:

- kitus ŽIV infekcijai gydyti skirtus vaistus (pvz., indinavirą, nevirapiną ir efavirenzą);
- sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą (vartojamus hepatitui C gydyti);
- sildenafilį, vardenafilį arba tadalafilį (vartojamą vyrų impotencijai (erekcijos sutrikimui) gydyti);
- jeigu kartu su Atazanavir Mylan nėštumui išvengti vartojate geriamųjų kontraceptikų („piliulių“), jų būtinai vartokite tiksliai, kaip nurodė Jūsų gydytojas, bei nepraleiskite nė vienos dozės vartojimo;
- bet kuriuos vaistus, vartojamus su padidėjusiu skrandžio rūgštingumu susijusioms ligoms gydyti (pvz., antacidinius preparatus, kurių būtina vartoti likus 1 valandai iki Atazanavir Mylan vartojimo arba praėjus 2 valandoms po jo, H<sub>2</sub>-blokatorius, tokius kaip famotidinas, ir protonų siurblio inhibitorius, kaip omeprazolas);
- kraujo spaudimą mažinančius, retinančius pulsą arba širdies ritmą koreguojančius vaistus (amjodaroną, diltiazemą, sisteminio poveikio lidokainą, verapamilį);
- atorvastatiną, pravastatiną ir fluvastatiną (vartojamus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- salmeterolį (vartojamą astmai gydyti);
- ciklosporiną, takrolimuzą ir sirolimuzą (vaistus, kurie slopina organizmo imuninę sistemą);
- kai kuriuos antibiotikus (rifabutiną, klaritromiciną);
- ketokonazolą, itraconazolą ir vorikonazolą (nuo grybelio);
- apiksabaną, dabigatraną, edoksabaną, rivaroksabaną ir varfariną (antikoagulantą, skiriamą kraujo krešumui mažinti);
- karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį, lamotriginą (vaistus nuo epilepsijos);
- irinotekaną (vartojamą vėžiui gydyti);
- raminamuosius preparatus (pvz., švirkščiamą midazolamą);
- buprenorfina (vartojamą priklausomybei nuo opioidų ir skausmui gydyti).

Kai kurie vaistai gali sąveikauti su ritonaviru, vaistu, vartojamu kartu su Atazanavir Mylan. Svarbu įspėti gydytoją, jei į nosį ar inhaliacijomis vartojate flutikazoną ar budezonidą (alergijos simptomams ar astmai gydyti).

### **Atazanavir Mylan vartojimas su maistu ir gėrimais**

Svarbu, kad Atazanavir Mylan vartotumėte kartu su maistu (valgant ar stipriai užkandžiauojant), kadangi tuomet organizmui lengviau rezorbuoti vaistą.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Veikliosios Atazanavir Mylan medžiagos

atazanaviro išsiskiria į motinos pieną. Atazanavir Mylan vartojimo metu kūdikio žindyti negalima. Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.**

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jei jaučiate galvos sukimąsi ar svaigulį, nevairuokite, nevaldykite mechanizmų ir kreipkitės į gydytoją nedelsdami.

### **Atazanavir Mylan sudėtyje yra laktozės**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių (pvz., laktozės), kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. Kaip vartoti Atazanavir Mylan**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Tada būsite tikri, kad šis vaistas yra efektyvus ir bus maža viruso rezistentiškumo jam susidarymo rizika.

**Rekomenduojama Atazanavir Mylan kapsulių dozė suaugusiesiems yra 300 mg 1 kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg 1 kartą per parą su maistu**, derinant su kitais vaistais nuo ŽIV. Jūsų gydytojas gali pakoreguoti Atazanavir Mylan dozę, priklausomai nuo kitų kartu vartojamų vaistų nuo ŽIV.

**Vaikams (nuo 6 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus); Jūsų vaiko gydytojas nurodys reikiama vaisto dozę, remdamasis vaiko kūno svoriu.** Atazanavir Mylan kapsulių dozė vaikams apskaičiuojama pagal kūno svorį ir vartojama kartą per parą kartu su 100 mg ritonaviro bei kartu su maistu, kaip nurodyta toliau:

<b>Kūno svoris (kg)</b>	<b>Atazanavir Mylan dozė kartą per parą (mg)</b>	<b>Ritonaviro dozė* kartą per parą (mg)</b>
Nuo 15 iki mažiau kaip 35	200	100
Mažiausiai 35	300	100

\*Gali būti vartojamos ritonaviro kapsulės, tabletės ar geriamasis tirpalas.

Ne jaunesniems kaip 3 mėnesių ir sveriantiems ne mažiau kaip 5 kg vaikams tiekiami geriamieji šio vaisto milteliai. Kai tik pacientas sugeba tinkamai nuryti kapsules, geriamuosius miltelius rekomenduojama pakeisti kapsulėmis.

Keičiant vieną kitu geriamuosius miltelius ir kapsules, gali reikėti keisti dozę. Gydytojas nustatys tinkamą dozę atsižvelgdamas į Jūsų vaiko kūno svorį.

Atazanavir Mylan dozavimo rekomendacijų jaunesniems kaip 3 mėnesių pacientams vaikams nėra.

**Atazanavir Mylan kapsules vartokite kartu su maistu** (valgant ar stipriai užkandžiaujant). Nurykite kapsules jų nekramtydami. **Neatidarykite kapsulių.**

### **Ką daryti pavartojus per didelę Atazanavir Mylan dozę?**

Jei Jūs ar Jūsų vaikas suvartosite per didelę Atazanavir Mylan dozę, gali pasireikšti odos ir (arba) akių pageltimas (gelta) ir neįprastas širdies plakimas (QTc intervalo pailgėjimas).

Jeigu atsitiktinai išgėrėte daugiau Atazanavir Mylan kapsulių, negu rekomendavo Jūsų gydytojas, iš karto kreipkitės į jį arba vykite į artimiausią ligoninę.



### **Pamiršus pavartoti Atazanavir Mylan**

Jeigu neišgėrėte vaisto laiku, išgerkite praleistą dozę kuo greičiau kartu su maistu, o kitą gerkite įprastu laiku. Jeigu atėjo laikas gerti kitą dozę, praleistos dozės negerkite. Palaukite ir kitą dozę išgerkite savo laiku. **Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.**

### **Nustojus vartoti Atazanavir Mylan**

Atazanavir Mylan vartojimo negalima nutraukti, nepasitarus su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gydant ŽIV, ne visada lengva nustatyti, ar šalutinis poveikis sukeltas atazanaviro, ar kitų kartu vartojamų vaistų, ar pačios ŽIV infekcijos. Pasakykite gydytojui apie bet kokius neįprastus savo sveikatos pokyčius.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pasireišk bet kuris toliau paminėtas sunkus šalutinis poveikis.

- Gauta pranešimų apie odos išbėrimą ir niežėjimą, toks poveikis kartais gali būti sunkus. Išbėrimas paprastai išnyksta per 2 savaites nekeičiant gydymo. Gali pasireikšti sunkus su kitais simptomais susijęs išbėrimas, kuris gali būti sunkus. Nedelsdami nutraukite Atazanavir Mylan vartojimą ir pasitarkite su savo gydytoju, jei Jums pasireišk sunkus išbėrimas arba išbėrimas kartu su gripą primenančio susirgimo simptomais, pūslėmis, karščiavimu, burnos opomis, raumenų ar sąnarių skausmu, veido patinimu, paraudimą sukeliančiu akių uždegimu (konjunktyvitu) ir skausmingais, karštais ar raudonais gumbais (mazgais).
- Dažnai pranešta apie odos ar baltosios akių dalies pageltimą, kurį sukelia didelis bilirubino kiekis kraujyje. Suaugusiesiems ir vyresniems kaip 3 mėnesių kūdikiams toks šalutinis poveikis paprastai būna nepavojingas, tačiau tai gali būti sunkaus sutrikimo simptomas. Jei Jūsų oda ar baltoji akių dalis pagelsta, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- Kartais gali atsirasti širdies plakimo pokyčių (širdies ritmo pokyčių). Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireišk švaigulys, galvos sukimasis ar staiga apalpsite. Tai gali būti sunkaus širdies sutrikimo simptomai.
- Nedažnai gali atsirasti kepenų sutrikimų. Gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš gydymą šiuo vaistu ir jo metu. Jei Jums yra kepenų sutrikimų, įskaitant hepatito B ar C infekciją, jie gali pasunkėti. Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, jei patamsės (taps arbatos spalvos) šlapimas ar pasireišk niežėjimas, odos ar baltosios akių dalies pageltimas, skausmas pilvo srityje, išmatų pašviesėjimas arba pykinimas.
- Atazanaviro vartojantiems žmonėms nedažnai atsiranda tulžies pūslės sutrikimų. Galimi tulžies pūslės sutrikimų simptomai yra skausmas dešiniojoje ar vidurinėje viršutinės pilvo srities dalyje, pykinimas, karščiavimas ir odos ar baltosios akių dalies pageltimas.
- Atazanaviras gali paveikti Jūsų inkstus, kad ir kaip gerai jie veiktų.
- Atazanaviro vartojantiems žmonėms nedažnai atsiranda inkstų akmenų. Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, jei Jums pasireišk inkstų akmenligės simptomų; galimi simptomai yra skausmas apatinėje nugaros ar pilvo srityje, kraujas šlapime ar skausmas šlapinantis.

Toliau išvardytas kitoks atazanaviro vartojusiems pacientams pasireiškęs šalutinis poveikis.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- galvos skausmas;
- vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas (skrandžio skausmas ar diskomfortas), pykinimas, dispepsija (virškinimo sutrikimas);
- stiprus nuovargis.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- periferinė neuropatija (rankų ir kojų tirpimas, silpnumas, dilgčiojimas ar skausmas);
- padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija);
- astenija (neįprastas nuovargis ar silpnumas);
- kūno svorio sumažėjimas ar padidėjimas, anoreksija (apetito netekimas), apetito padidėjimas;
- depresija, nerimas, miego sutrikimas;
- sutrikusi orientacija, amnezija (atminties praradimas), galvos svaigimas, somnolencija (mieguistumas), nenormalūs sapnai;
- sinkopė (nualpimas), hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis);
- dusulys (oro trūkumas);
- pankreatitas (kasos uždegimas), gastritas (skrandžio gleivinės uždegimas), opinis stomatitas (burnos gleivinės išopėjimas ir žaizdos), dizgeuzija (skonio jutimo sutrikimas), meteorizmas (pilvo pūtimas), sausumas burnoje, vidurių pūtimas;
- angioneurozinė edema (stiprus odos ir kitų audinių patinimas, dažniausiai lūpų ar akių srityse);
- alopecija (neįprastas plaukų slinkimas ar silpnėjimas), niežulys (niežėjimas);
- raumenų atrofija (raumenų sumažėjimas), artralgija (sąnarių skausmas), mialgija (raumenų skausmas);
- intersticinis nefritas (inkstų uždegimas), hematurija (kraujo atsiradimas šlapime), proteinurija (padidėjęs baltymo kiekis šlapime), poliakiurija (padažnėjęs šlapinimasis);
- ginekomastija (padidėjusios krūtys vyrams);
- krūtinės skausmas, negalavimas (prasta bendra savijauta), karščiavimas;
- nemiga (negalėjimas užmigti).

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000):

- pusiausvyros sutrikimas (nenormali eisena);
- edema (patinimas);
- hepatosplenomegalija (padidėjusios kepenys ir blužnis);
- miopatija (raumenų gėla, raumenų skausmingumas ar silpnumas, atsiradę ne dėl fizinio krūvio);
- inkstų skausmas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V** priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Atazanavir Mylan**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės, dėžutės arba lizdinės plokštelės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Buteliukams: atidarius suvartoti per 90 dienų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Atazanavir Mylan sudėtis

#### Atazanavir Mylan 150 mg kietosios kapsulės

- Veiklioji medžiaga yra atazanaviras. Vienoje kapsulėje yra 150 mg atazanaviro (sulfato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „Atazanavir Mylan sudėtyje yra laktozės“), krospovidonas, magnio stearatas. Kapsulės apvalkalo ir spausdinimo rašalo sudėtis: raudonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171), patent mėlynasis V (E131), želatina, šelakas, propilenglikolis, koncentruotas amonio hidroksido tirpalas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas.

#### Atazanavir Mylan 200 mg kietosios kapsulės

- Veiklioji medžiaga yra atazanaviras. Vienoje kapsulėje yra 200 mg atazanaviro (sulfato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „Atazanavir Mylan sudėtyje yra laktozės“), krospovidonas, magnio stearatas. Kapsulės apvalkalo ir spausdinimo rašalo sudėtis: titano dioksidas (E171), indigokarminas (E132), raudonasis geležies oksidas (E172), patent mėlynasis V (E131), želatina, šelakas, propilenglikolis, koncentruotas amoniako tirpalas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas.

#### Atazanavir Mylan 300 mg kietosios kapsulės

- Veiklioji medžiaga yra atazanaviras. Vienoje kapsulėje yra 300 mg atazanaviro (sulfato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, krospovidonas, magnio stearatas. Kapsulės apvalkalo ir spausdinimo rašalo sudėtis: geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171), patent mėlynasis V (E131), želatina, šelakas, propilenglikolis, koncentruotas amoniako tirpalas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas.

### Atazanavir Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Atazanavir Mylan 150 mg kietosios kapsulės yra žalsvai mėlynos ir matinės mėlynos spalvos kapsulės, ant kurių dangtelio ir korpuso išilgai juodu rašalu išspausdinta „MYLAN“ ir žemiau „AR150“.

Atazanavir Mylan 200 mg kietosios kapsulės yra mėlynos ir matinės žalsvai mėlynos spalvos kapsulės, ant kurių dangtelio ir korpuso išilgai juodu rašalu išspausdinta „MYLAN“ ir žemiau „AR200“.

Atazanavir Mylan 300 mg kietosios kapsulės yra raudonos ir matinės žalsvai mėlynos spalvos kapsulės, ant kurių dangtelio ir korpuso išilgai juodu rašalu išspausdinta „MYLAN“ ir žemiau „AR300“.

#### Atazanavir Mylan 150 mg kietosios kapsulės

Vaistas tiekiamas lizdinės plokštelėse po 60 arba 60 x 1 (vienadozė) kapsulių arba buteliukuose po 60 kietųjų kapsulių.

#### Atazanavir Mylan 200 mg kietosios kapsulės

Vaistas tiekiamas lizdinės plokštelėse po 30, 60 arba 60 x 1 (vienadozė) kapsulių arba buteliukuose po 60 kietųjų kapsulių.

### Atazanavir 300 mg kietosios kapsulės

Vaistas tiekiamas lizdinės plokštelėse po 30 arba 30 x 1 (vienadozė) kapsulių arba buteliukuose po 30 arba 90 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

#### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 210 993 6410

#### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418

**España**

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

**France**

Viatriis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 222 077 00

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: + 353 18711600

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.