

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 vaistiniais 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 (≥ 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

Suaugusieji

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.

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

^a 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 atazanaviru 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 atazanaviru ir 100 mg ritonaviru dozių derinį, atazanaviru ekspozicija gali būti nepakankama, ypač dėl to, kad atazanaviru 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 atazanaviru ekspozicija gali dar labiau sumažėti, kai jo skiriama kartu su atazanaviru ekspoziciją mažinančiais vaistiniais preparatais (pvz., tenofoviru dizoproksilo fumaratu ar H₂ receptorių blokatoriais).

- Jei būtina vartoti tenofoviru dizoproksilo arba H₂ receptorių blokatoriaus, gali reikėti didinti dozę iki 400 mg atazanaviru su 100 mg ritonaviru, kartu stebint terapinį vaisto poveikį (žr. 4.6 ir 5.2 skyrius).
- Nėščioms pacientėms, kurios kartu vartoja tenofoviru dizoproksilo ir H₂ receptorių blokatoriaus, atazanaviru su ritonaviru skirti nerekomenduojama.

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

Pogimdyminis laikotarpis

Atazanaviru 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 nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo.

Pogimdyminiu laikotarpiu pacientės turi vadovautis tokiomis pat dozavimo rekomendacijomis, kaip ir nenėščios pacientės, įskaitant rekomendacijas dėl atazanaviru 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) 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. skyrių 4.5).

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

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

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 ją 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 besimptominis 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 tirama, todėl šių vaistų skyrimas kartu nerekomenduojamas. (žr. 4.5 skyrių)

Ritonaviro vartojimo nutraukimas tik laikantis ribojančių sąlygų

Rekomenduojamoje standartinėje gydymo schemoje 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 schemai 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 kaupiamojo gydymo atazanaviru/ritonaviru poveikio ŽIV sergantiems pacientams su normaliu apskaičiuotu glomerulų filtracijos greičiu (aGFG) tyrimo pradžioje. Šis ryšys buvo stebėtas atskirai nuo tenofoviro dizoproksilio 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 pasireiškimo. Jeigu atsiranda sunkus bėrimas, atazanaviro vartojimą reikia nutraukti.

Geriausi šių reiškinių 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 apsvastyti 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 progesteragenų 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 malabsorbcija.

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 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 nekartojant 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
ANTI-HCV VAISTINIAI PREPARATAI		
Grazopreviro 200 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviro AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanaviro C _{max} : ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanaviro C _{min} : ↑23% (↑13% ↑134%) Grazopreviro AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazopreviro C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazopreviro C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) Kartu vartojant atazanaviro/ritonaviro,	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).
Elbasviro 50 mg kartą per parą atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviro AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanaviro C _{max} : ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanaviro C _{min} : ↑15% (↑2% ↑29%) Elbasviro AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Kartu vartojant atazanaviro/ritonaviro, elbasviro koncentracija pakilo.	
Sofosbuviro 400 mg / velpatasviro 100 mg / voksilapreviro 100 mg vienkartinės dozė* (atazanaviro 300 / ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Sofosbuviro AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuviro C _{max} : ↑29% (↑9% ↑52%) Velpatasviro AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasviro C _{max} : ↑29% (↑7% ↑56%) Voksilapreviro AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voksilapreviro C _{max} : ↑342% (↑265% ↑435%) *Farmakokinetinės sąveikos trūkumo ribos 70-143% Atazanaviro ir ritonaviro ekspozicijos poveikis nėra ištirtas. Tikėtinas: Atazanaviro ↔ Ritonaviro ↔ Atazanaviro / ritonaviro ir sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro tarpusavio sąveikos mechanizmas slopina OATP1B, Pgp ir CYP3A.	Atazanaviro vartojimas su preparatais, kurių sudėtyje yra voksilapreviro gali padidinti voksilapreviro koncentraciją. Atazanaviro nerekomenduojama vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra voksilapreviro.

<p>Glekapreviro 300 mg / pibrentasviro 120 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg kartą per parą*)</p>	<p>Glekapreviro AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glekapreviro C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glekapreviro C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasviro AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasviro C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasviro C_{min}: ↑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>
<p>ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTAI</p>		
<p><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.</p>		
<p>Ritonaviro 100 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą) Tyrimai atlikti su ŽIV infekuotais pacientais.</p>	<p>Atazanaviro AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanaviro C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanaviro C_{min}: ↑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.</p>	<p>100 mg kartą per parą ritonaviro vartojama atazanaviro farmakokinetikai skatinti.</p>
<p>Indinaviras</p>	<p>Indinaviras, slopindamas UGT, sukelia netiesioginę (nekonjuguotą) hiperbilirubinemiją.</p>	<p>Nerekomenduojama skirti atazanaviro kartu su indinaviru (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p><i>Nukleozidų/nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i></p>		
<p>Lamivudino po 150 mg du kartus per parą + zidovudino po 300 mg du kartus per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)</p>	<p>Reikšmingo poveikio lamivudino ir zidovudino koncentracijoms nestebėta.</p>	<p>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.</p>
<p>Abakaviras</p>	<p>Skiriant atazanaviro kartu su abakaviru, pastarojo ekspozicija neturėtų žymiai keistis.</p>	

<p>Didanozino (buferinių tablečių pavidalu) 200 mg / stavudino 40 mg, vienkartinės dozės (atazanaviro 400 mg vienkartinė dozė)</p>	<p>Atazanaviras, skiriamas vienu metu su didanoziniu (ddI) + stavudinu (d4T) (nevalgus) Atazanaviro AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanaviro C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanaviro C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanaviras, skiriamas 1 val. po ddI+d4T (nevalgus) Atazanaviro AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanaviro C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanaviro C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>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.</p>	<p>Didanozino reikia gerti nevalgus, 2 val. po atazanaviro (pastarojo išgėrus valgio metu). Kartu vartojant atazanaviro, stavudino ekspozicija neturėtų žymiai keistis.</p>
<p>Didanozino (skrandyje neiros kapsulės) 400 mg vienkartinė dozė (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_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanozino C_{min} ↑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>Tenofoviro disoprosilo fumarato 300 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p> <p>300 mg tenofoviro dizoprosilio fumarato atitinka 245 mg tenofoviro dizoprosilio.</p> <p>Tyrimai atlikti su ŽIV infekuotais pacientais.</p>	<p>Atazanaviro AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanaviro C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanaviro C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)* * Jungtinės kelių klinikinių tyrimų analizės metu atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg dozė, skiriama kartu su tenofoviro disoprosilo fumarato 300 mg (n=39), lyginta su atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg doze (n=33). Atazanaviro / ritonaviro derinio su tenofoviro dizoprosilo 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 dizoprosilo fumarato sąveikos mechanizmas nežinomas.</p>	<p>Kartu vartojant tenofoviro dizoprosilo fumaratą, rekomenduojama skirti 300 mg atazanaviro kartu su 100 mg ritonaviro ir 300 mg tenofoviro dizoprosilo fumarato (visus vienu kartu valgant).</p>
<p>Tenofoviro disoprosilo fumarato 300 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p> <p>300 mg tenofoviro dizoprosilio fumarato atitinka 245 mg tenofoviro dizoprosilio.</p>	<p>Tenofoviro disoprosilo fumarato AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofoviro disoprosilo fumarato C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofoviro disoprosilo fumarato C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl su tenofoviro dizoprosilo fumaratu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo, tame tarpe ir inkstų veiklos sutrikimo.</p>
<p><i>Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i></p>		
<p>Efavirenzo 600 mg kartą per parą (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_{max} ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanaviro C_{min} ↓42%(↓51% ↓31%)*</p>	<p>Efavirenzo nerekomenduojama skirti kartu su atazanaviru (žr. 4.4 skyrių)</p>

<p>Efavireno 600 mg kartą per parą (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_{max} ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanaviro C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Kai lyginama su atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg doze vieną kartą per parą vakare, neskiriant efavireno. Sumažėjęs atazanaviro C_{min} gali neigiamai įtakoti atazanaviro veiksmingumą. Efavireno sąveiką su atazanaviro lemia CYP3A4 indukcija. ** Remiantis anksčiau gautų duomenų palyginimu.</p>	
<p>Nevirapino po 200 mg du kartus per parą (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_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapino C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanaviro AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanaviro C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanaviro C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%)* * Kai lyginama su atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg doze, neskiriant nevirapino. Sumažėjęs atazanaviro C_{min} gali neigiamai įtakoti atazanaviro veiksmingumą. Nevirapino sąveiką su atazanaviro lemia CYP3A4 indukcija.</p>	<p>Nevirapino nerekomenduojama skirti kartu su atazanaviro (žr. 4.4 skyrių)</p>
<p><i>Integrazės inhibitoriai</i></p>		
<p>Raltegraviro po 400 mg du kartus per parą (atazanaviras / ritonaviras)</p>	<p>Raltegraviro AUC↑ 41% Raltegraviro C_{max}↑ 24% Raltegraviro C_{12 val}↑ 77% Sąveikos mechanizmas yra UGT1A1 slopinimas.</p>	<p>Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.</p>
<p><i>HCV proteazių inhibitoriai</i></p>		
<p>Bocepreviro po 800 mg tris kartus per parą (atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p>	<p>Bocepreviro AUC ↔5% Bocepreviro C_{max} ↔7% Bocepreviro C_{min} ↔18% Atazanaviro AUC ↓ 35% Atazanaviro C_{max} ↓ 25% Atazanaviro C_{min} ↓ 49% Ritonaviro AUC ↓ 36% Ritonaviro C_{max} ↓ 27% Ritonaviro C_{min} ↓ 45%</p>	<p>Atazanaviro / ritonaviro skiriant kartu su bocepreviro, sumažėjo atazanaviro ekspozicija, o dėl to gali sumažėti pastarojo veiksmingumas ir ŽIV infekcijos kontrolė. Jeigu manoma, kad šių vaistų vartoti būtina, jų skyrimą kartu reikėtų apsvarstyti kiekvienu atveju atskirai tiems pacientams, kurių kraujyje yra sumažėjęs ŽIV kiekis ir kuriems nustatytas jokių įtariamų atsparumu gydymui nepasizymintis ŽIV štamai. Būtina atidžiau stebėti klinikinę paciento būklę ir dažniau atlikti laboratorinius tyrimus ŽIV supresijai nustatyti.</p>

ANTIBIOTIKAI		
Klaritromicino po 500 mg du kartus per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	<p>Klaritromicino AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromicino C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromicino C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klaritromicinas 14-OH klaritromicino AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromicino C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromicino C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanaviro AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanaviro C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanaviro C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%) Sumažinus klaritromicino dozę, 14-OH klaritromicino koncentracija gali sumažėti žemiau terapinės koncentracijos lygio. Klaritromicino sąveiką su atazanaviru lemia CYP3A4 slopinimas.</p>	<p>Rekomendacijų dėl klaritromicino dozės mažinimo pateikti negalima, todėl atazanaviro derinį kartu su klaritromicinu reikia skirti atsargiai.</p>
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTAI		
Ketokonazolo 200 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	<p>Reikšmingo poveikio atazanaviro koncentracijai nenustatyta.</p>	<p>Ketokonazolo ir itraconazolo kartu su atazanaviru / ritonaviru reikėtų skirti atsargiai. Didelių ketokonazolo ir itraconazolo dozių (> 200 mg per parą) skirti nerekomenduojama.</p>
Itrakonazolas	<p>Itrakonazolas, kaip ir ketokonazolas, yra stiprus CYP3A4 inhibitorius bei substratas.</p>	
	<p>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 itraconazolo koncentracijas.</p>	

<p>Vorikonazolo po 200 mg du kartus per parą (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_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazolo C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanaviro AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanaviro C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanaviro C_{min} ↓20% (↓28% ↓10%) Ritonaviro AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonaviro C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonaviro C_{min} ↓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>Vorikonazolo po 50 mg du kartus per parą (atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą) Asmenims, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio.</p>	<p>Vorikonazolo AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonazolo C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazolo C_{min} ↑765% (↑571% ↑1,020%) Atazanaviro AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanaviro C_{max} ↓19% (↓34% ↔0.2%) Atazanaviro C_{min} ↓31% (↓46% ↓13%) Ritonaviro AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonaviro C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonaviro C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%) Tikėtina, kad nedideliame pacientų, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio, kiekiui reikšmingai padidės ekspozicija vorikonazolu.</p>	<p>- 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>Flukonazolo 200 mg kartą per parą (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>
<p>PRIEŠMIKOBAKTERINIAI VAISTAI</p>		

<p>Rifabutino po 150 mg du kartus per savaitę (atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p>	<p>Rifabutino AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutino C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutino C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-desacetil-rifabutino AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetil-rifabutino C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetil-rifabutino C_{min} ↑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 atazanaviro, 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, pasireiškimo. 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>Rifampicinas</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>
<p>ANTIPSICHOTIKAI</p>		
<p>Kvetiapinas</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>Lurazidonas</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>
<p>RŪGŠTINGUMĄ MAŽINANTYS VAISTAI</p>		
<p><i>H₂ receptorių blokatoriai</i></p>		
<p>Be tenofoviro</p>		

ŽIV infekuotiems pacientams kartu su rekomenduojama atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg doze kartą per parą		Tenofoviro nevartojantiems pacientams: jei atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg reikia skirti kartu su H ₂ -receptorių blokatoriais, negalima viršyti pastarųjų vaistų dozės, kuri ekvivalentiška famotidino po 20 mg du kartus per parą dozei. Jei reikia skirti didesnę H ₂ -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.
Famotidino po 20 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanaviro C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanaviro C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidino po 40 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanaviro C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanaviro C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
Sveikiems savanoriams, kuriems buvo skiriama didesnė atazanaviro/ritonaviro 400/100 mg dozė kartą per parą		
Famotidino po 40 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanaviro C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanaviro C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Kartu su tenofoviro dizoproskilo fumarato 300 mg kartą per parą (atitinka 245 mg tenofoviro dizoproskilio)		
ŽIV infekuotiems pacientams kartu su rekomenduojama atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg doze kartą per parą		Tenofoviro dizoproskilo fumarato vartojantiems pacientams: Jei atazanaviro / ritonaviro ir tenofoviro dizoproskilo fumarato skiriama kartu su H ₂ -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.
Famotidino po 20 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanaviro C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanaviro C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Famotidino po 40 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanaviro C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanaviro C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%)*	
ŽIV infekuotiems pacientams kartu su didesne atazanaviro/ritonaviro 400/100 mg doze kartą per parą		
Famotidino po 20 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanaviro C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanaviro C _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Famotidino po 40 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanaviro C _{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanaviro C _{min} ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
		* Vertinant atazanaviro 300 mg kartą per parą su ritonaviro 100 mg kartą per parą ir tenofoviro dizoproskilo 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 dizoproskilo fumarato</i> , tikėtina, kad atazanaviro koncentracijos papildomai sumažėtų dar maždaug 20%. Vaistų sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas dėl H ₂ blokatorių poveikyje padidėjusio skrandžio turinio pH.

<i>Protonų siurblio inhibitoriai</i>		
Omeprazolo 40 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviras (skiriamas ryte): 2 val. po omeprazolo vartojimo Atazanaviro AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanaviro C _{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanaviro C _{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	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).
Omeprazolo 20 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviras (skiriamas ryte): 1 val. po omeprazolo vartojimo Atazanaviro AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanaviro C _{max} ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanaviro C _{min} ↓31% (↓46% ↓12%)* * Kai lyginama su atazanaviro 300 mg kartą per parą ir ritonaviro 100 mg kartą per parą vartojimu. AUC, C _{max} ir C _{min} 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.	
<i>Antacidiniai preparatai</i>		
Antacidiniai ir buferių savo sudėtyje turintys preparatai	Atazanaviro koncentracija plazmoje gali sumažėti dėl padidėjusio skrandžio pH, jei kartu su atazanaviru skiriami antacidiniai ar kiti savo sudėtyje buferių turintys preparatai.	Atazanaviro reikia skirti 2 valandas prieš arba 1 valandą po antacidinių preparatų ar vaistų, kurie savo sudėtyje turi buferių, vartojimo.
ALFA 1-ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Alfuzozinas	Gali padidėti alfuzozino koncentracija ir dėl to pasireikšti hipotenzija. Šią sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukiamas CYP3A4 slopinimas.	Atazanaviro draudžiama skirti kartu su alfuzozinu (žr. 4.3 skyrių).
ANTIKOAGULIANTAI		
Varfarinas	Kartu vartojant atazanaviro, gali padidėti arba sumažėti varfarino koncentracija.	Kartu vartojant atazanaviro (ypač pradedant gydyti), rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNR).
VAISTINIAI PREPARATAI NUO EPILEPSIJOS		

Karbamazepinas	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.
Fenitoinas, fenobarbitalis	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 atazanaviro / ritonaviro skiriama arba kartu su fenitoinu, arba kartu su fenobarbitaliu, gali reikėti koreguoti fenitoino arba fenobarbitalio dozę. Reikia atidžiai stebėti pacientui pasireiškiančią virusologinę reakciją.
Lamotriginas	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.
ANTINAVIKINIAI VAISTAI IR IMUNOSUPRESANTAI		
<i>Antinavikiniai vaistai</i>		
Irinotekanas	Atazanaviras sopina 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>		
Ciklosporinas Takrolimuzas Sirolimuzas	Skiriant kartu su atazanaviru, gali padidėti šių imunosupresantų koncentracijos (dėl CYP3A4 slopinimo).	Rekomenduojama dažniau tirti šių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje, kol jos stabilizuojasi.
ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMĄ VEIKIANTYS VAISTAI		
<i>Antiaritmniai vaistai</i>		
Amjodaronas, sisteminio poveikio lidokainas, chinidinas	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 atazanaviro, 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>		

Bepridilis	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).
Diltiazemo 180 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Diltiazemo AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazemo C _{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazemo C _{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Desacetil-diltiazemo AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetil-diltiazemo C _{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetil-diltiazemo C _{min} ↑121% (↑102% ↑142%) 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.	Rekomenduojama sumažinti pradinę diltiazemo dozę 50% ir, jei reikia, vėliau titruoti dozę bei stebėti EKG.
Verapamilis	Skiriant atazanaviro kartu su verapamiliu, gali padidėti pastarojo koncentracija serume (dėl CYP3A4 slopinimo).	Verapamilio kartu su atazanaviru reikia skirti atsargiai.
KORTIKOSTEROIDAI		
Flutikazono propionato į nosį po 50 µg 4 kartus per parą 7 dienas (ritonaviro kapsulės po 100 mg du kartus per parą)	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., budezonido. Didelės flutikazono sisteminės ekspozicijos poveikis ritonaviro koncentracijai plazmoje dar nežinomas. Vaistų sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas.	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.
EREKCIJOS SUTRIKIMAMS GYDYTI VARTOJAMI VAISTAI		
<i>FDE5 inhibitoriai</i>		

<p>Sildenafilis, tadalafilis, vardenafilis</p>	<p>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.</p>	<p>Pacientus reikia įspėti apie galimą tokį 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 PLAUČIŲ ARTERINEI HIPERTENZIJAI GYDYTI VARTOJAMI VAISTAI.</p>
<p>AUGALINIAI PREPARATAI</p>		
<p>Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>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).</p>	<p>Atazanaviro draudžiama vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės.</p>
<p>HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI</p>		
<p>Etinilestradiolio 25 µg + norgestimatas (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p>	<p>Etinilestradiolio AUC ↓19% (nuo ↓25% iki ↓13%) Etinilestradiolio C_{max} ↓16% (nuo ↓26% iki ↓5%) Etinilestradiolio C_{min} ↓37% (nuo ↓45% iki ↓29%) Norgestimato AUC ↑85% (nuo ↑67% iki ↑105%) Norgestimato C_{max} ↑68% (nuo ↑51% iki ↑88%) Norgestimato C_{min} ↑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 progestino ekspozicijos gali pasireikšti susijusių nepageidaujamų poveikių (pvz., rezistentiškumas insulinui, dislipidemija, spuogai bei tepimas) ir dėl to pacientės gali nesilaikyti vaisto vartojimo režimo.</p>	<p>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 progestogenų nei norgestimato, neištirtas; todėl reikia vengti šių preparatų vartoti kartu. Tokiu atveju rekomenduojama naudoti alternatyvius patikimus kontracepcijos metodus.</p>

Etinilestradiolio 35 µg + noretindronas (400 mg atazanaviro 1 kartą per parą)	Etinilestradiolio AUC ↑ 48 % (nuo ↑ 31 % iki ↑ 68 %) Etinilestradiolio C _{max} ↑ 15 % (nuo ↓ 1 % iki ↑ 32 %) Etinilestradiolio C _{min} ↑ 91% (nuo ↑ 57 % iki ↑ 133 %) Noretindrono AUC ↑ 110 % (nuo ↑ 68 % iki ↑ 162 %) Noretindrono C _{max} ↑ 67 % (nuo ↑ 42 % iki ↑ 196 %) Noretindrono C _{min} ↑ 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.	
LIPIDŲ KIEKĮ MAŽINANTYS VAISTAI		
<i>HMG-CoA reduktazės inhibitoriai</i>		
Simvastatinas Lovastatinas	Simvastatino ir lovastatino metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A4. Todėl šių vaistų skiriant kartu su atazanaviru, gali padidėti jų koncentracijos.	Draudžiama skirti simvastatino ar lovastatino kartu su atazanaviru, nes padidėja miopatijos, taip pat ir rbdomiolizės pavojus (žr. 4.3 skyrių).
Atorvastatinas	Vartojant atorvastatino (kurį metabolizuoja CYP3A4) taip pat gali padidėti miopatijos ir rbdomiolizės pasireiškimo rizika.	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).
Pravastatinas Fluvastatinas	Nors sąveika netirta, tačiau kartu su proteazių inhibitoriais vartojant pravastatino arba fluvastatino, gali padidėti pastarųjų ekspozicija. Pravastatino nemetabolizuoja CYP3A4. Fluvastatiną iš dalies metabolizuoja CYP2C9.	Reikia skirti atsargiai.
INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAI		
Salmeterolis	Skiriant kartu su atazanaviru, gali padidėti salmeterolio koncentracija ir padaugėti su salmeterolio poveikiu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Vaistų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukiamas CYP3A4 slopinimas.	Salmeterolio vartoti kartu su atazanaviru nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
OPIOIDAI		

<p>Buprenorfino, kartą per parą, stabili palaikomoji dozė (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)</p>	<p>Buprenorfino AUC ↑67% Buprenorfino C_{max} ↑37% Buprenorfino C_{min} ↑69% Norbuprenorfino AUC ↑105% Norbuprenorfino C_{max} ↑61% Norbuprenorfino C_{min} ↑101% Vaistų sąveiką lemia CYP3A4 ir UGT1A1 slopinimas. Kartu vartojant ritonavirą, atazanaviro koncentracija reikšmingai nepakito.</p>	<p>Kartu skiriant atazanaviro su ritonaviru, būtina kliniškai stebėti dėl sedacijos ir kognityvinės disfunkcijos reiškinių. Gali reikėti mažinti buprenorfino dozę.</p>
<p>Metadono, stabili palaikomoji dozė (atazanaviro 400 mg kartą per parą)</p>	<p>Reikšmingos įtakos metadono koncentracijai nenustatyta. 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.</p>	<p>Metadono skiriant kartu su atazanaviru, dozių koreguoti nereikia.</p>
<p>PLAUČIŲ ARTERINEI HIPERTENZIJAI GYDYTI VARTOJAMI VAISTAI</p>		
<p><i>FDE5 inhibitoriai</i></p>		
<p>Sildenafilis</p>	<p>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.</p>	<p>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).</p>
<p>RAMINAMIEJI VAISTAI</p>		
<p><i>Benzodiazepinai</i></p>		
<p>Midazolamas Triazolamas</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>

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, bocepreviru, 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:
 - 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. Paprastai, siekiant išvengti ŽIV perdavimo, rekomenduojama, kad ŽIV infekuotos moterys nemaitintų krūtimi 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%). Ligonių, 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 perspektyviniame 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> ^a (dvikryptė daugiaformė skilvelinė tachikardija); reti: pailgėjęs QTc intervalas ^a , 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 ^a , cholestazė ^a ; reti: hepatosplenomegalija, cholecistitas ^a .
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	dažni: bėrimas; nedažni: daugiaformė eritema ^{a,b} , toksinis odos bėrimas ^{a,b} , su vaistų vartojimu susijusio odos bėrimo su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (DRESS) sindromas ^{a,b} , angioneurozinė edema ^a , dilgėlinė, alopecija, niežulys; reti: Stevens-Johnson sindromas ^{a,b} , 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 ^a , hematurija, proteinurija, dažnas šlapinimasis, intersticinis nefritas, lėtinė inkstų liga ^a ; 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.

^a 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).

^b 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 besimptomės 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 sisteminiais 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-jo 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-jo arba 4-jo 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 pasireiškusių 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 atazanaviru 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 įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Patirtis apie ūminį atazanaviro perdozavimą yra ribota. Sveiki savanoriai yra vartoję vienkartinę iki 1 200 mg dydžio dozę, 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 palaikomąsias 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 nevisada 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 savaičių trukmės)	
Dažnis	Naujai nustatytos PI substitucijos (n=26)^a
>20%	nenustatyta
10-20%	nenustatyta

^a 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).

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

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

^b 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 PhenoSenseTM 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 dizoproksilo fumarato ir emtricitabino derinio doze (300 mg/200 mg tabletės kartą per parą). Atazanaviro/ritonaviro grupėje nustatytas panašus (neprastesnis) 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 savaičių įrodė priešvirusinio poveikio patvarumą (žr. 5 lentelę).

5 lentelė: 138 tyrimo veiksmingumo rezultatai^a

Rodiklis	Atazanaviras/ritonaviras ^b (300 mg/100 mg kartą per parą) n=440		Lopinaviras/ritonaviras ^c (po 400 mg/100 mg du kartus per parą) n=443	
	48 savaitė	96 savaitė	48 savaitė	96 savaitė
ŽIV RNR <50 kopijų/ml, %				
Visi pacientai ^d	78	74	76	68
Skirtumo įvertinimas [95% PI] ^d	48 savaitė: 1,7% [-3,8%, 7,1%] 96 savaitė: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analizė pagal protokolą ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Skirtumo įvertinimas ^e [95% PI]	48 savaitė: -3% [-7,6%, 1,5%] 96 savaitė: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
ŽIV RNR <50 kopijų/ml, % pagal pradines charakteristikas^d				
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)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4 skaičius <50 ląstelių/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
nuo 50 iki <100 ląstelių/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
nuo 100 iki <200 ląstelių/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥200 ląstelių/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
Vidutinis ŽIV RNR pokytis nuo pradinio, log₁₀ kopijų/ml				
Visi pacientai	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm³				
Visi pacientai	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm³ pagal pradines charakteristikas				
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)

^a Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 214 ląstelių/mm³ (svyravo nuo 2 iki 810 ląstelių/mm³), o vidutinė pradinė ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje buvo 4,94 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 2,6 iki 5,88 log₁₀ kopijų/ml).

^b Atazanaviras/RTV su tenofoviro dizoproksilo fumaratu/emtricitabinu (fiksotos dozės 300 mg/200 mg tabletės kartą per parą).

^c Lopinaviras/RTV su tenofoviro dizoproksilo fumaratu/emtricitabinu (fiksotos dozės 300 mg/200 mg tabletės kartą per parą).

^d Atrinktų gydyti pacientų (Intent-to-treat) analizė, kai trūkstami duomenys priskiriami neveiksmingam gydymui.

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

^f 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 dizoproksilo 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^a ir 96 savaičių (045 tyrimas)

Rodiklis	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg kartą per parą) n=120		LPV/RTV ^c (po 400 mg/100 mg du kartus per parą) n=123		Laikinio vidurkinimo skirtumas ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% PI ^d]	
	48 savaitė	96 savaitė	48 savaitė	96 savaitė	48 savaitė	96 savaitė
Vidutinis ŽIV RNR pokytis nuo pradinio, log₁₀ kopijų/ml						
Visi pacientai	-1,93 (n=90 ^e)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
ŽIV RNR <50 kopijų/ml, %^f (pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas ir kurių duomenys buvo įvertinti, santykis)						
Visi pacientai	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
ŽIV RNR <50 kopijų/ml pagal tam tikras prieš pradėdant tyrimą nustatytas PI substitucijas,^{f,g} % (pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas ir kurių duomenys buvo įvertinti, santykis)						
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
Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm³						
Visi pacientai	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

^a Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 337 ląstelės/mm³ (svyravo nuo 14 iki 1 543 ląstelių/mm³), o vidutinė pradinė ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje buvo 4,4 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 2,6 iki 5,88 log₁₀ kopijų/ml).

^b ATV/RTV su tenofoviro dizoproksilo fumaratu/emtricitabinu (fiksuotos dozės 300 mg/200 mg tabletės kartą per parą).

^c LPV/RTV su tenofoviro dizoproksilo fumaratu/emtricitabinu (fiksotos dozės 300 mg/200 mg tabletės kartą per parą).

^d Pasikliautinis intervalas.

^e Pacientų, kurių duomenys įvertinti, skaičius.

^f 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 savaičių ir po 96 savaičių buvo, atitinkamai, 53% ir 43% ATV/RTV vartojusiųjų grupėje bei 54% ir 46% LPV/RTV vartojusiųjų grupėje.

^g Tam tikros pasirinktos substitucijos apima bet kokius prieš pradėdam 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 savaičių 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 savaičių 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/mm³ (svyravo nuo 2 iki 800 ląstelių/mm³), o vidutinis pradinis plazmos ŽIV 1 RNR kiekis buvo 4,67 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 3,70 iki 5,00 log₁₀ kopijų/ml). Anksčiau jau gydytiems vaikams vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 522 ląstelės/mm³ (svyravo nuo 100 iki 1157 ląstelių/mm³), o vidutinis pradinis plazmos ŽIV 1 RNR kiekis buvo 4,09 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 3,28 iki 5,00 log₁₀ 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	Anksčiau gydyti pacientai
----------	-----------------------------	---------------------------

	Atazanaviro kapsulės/ritonaviras (300 mg/100 mg kartą per parą) n=16	Atazanaviro kapsulės/ritonaviras (300 mg/100 mg kartą per parą) n=25
ŽIV RNR <50 kopijų/ml, %^a		
Visi pacientai	81 (13/16)	24 (6/25)
ŽIV RNR <400 kopijų/ml, %^a		
Visi pacientai	88 (14/16)	32 (8/25)
Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm³		
Visi pacientai	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
ŽIV RNR <50 kopijų/ml pagal tam tikras prieš pradedant tyrimą nustatytas PI substitucijas,^c % (pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas ir kurių duomenys buvo įvertinti, santykis^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Atrinktų gydyti pacientų (Intent-to-treat) analizė, kai trūkstami duomenys priskiriami neveiksmingam gydymui.

^b Pacientų, kurių duomenys įvertinti, skaičius.

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

^d Įskaitant pacientus, kuriems nustatyti rezistentiškumo duomenys prieš pradedant 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_{max} geometrinis vidurkis (CV%) buvo 4 466 (42%) ng/ml, o laikas iki pasiekiant C_{max} buvo apytiksliai 2,5 valandos. Atazanaviro C_{min} 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_{max} geometrinis vidurkis buvo 2 298 ng/ml (CV – 71 %), o C_{max} susidarydavo maždaug po 2 val. Atazanaviro C_{min} 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 nevalgus. Skiriant kartu su riebiu maistu, atazanaviro AUC lyginant su vartojimu nevalgus nepakito, o C_{max} buvo 11% vartojimo nevalgus 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 nevalgus. 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 savaitių, 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 ¹⁴C-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-∞) 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 skiriama atazanaviro farmakokinetikos duomenys ŽIV infekuotoms nėščioms moterims, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai (vaistų vartojant valgio metu)

	atazanaviro 300 mg kartu su ritonaviru 100 mg		
Farmakokinetikos rodiklis	2-asis trimestras (n=9)	3-iasis trimestras (n=20)	po gimdymo ^a (n=36)
C _{max} 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 _{min} ng/ml ^b Geometrinis vidurkis (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a 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 nėščioms pacientėms. Mažiausioji atazanaviro koncentracija plazmoje buvo apytiksliai 2 kartus didesnė laikotarpiu po gimdymo nei anksčiau nustatyta ši koncentracija ŽIV infekuotoms nėščioms pacientėms.

^b C_{min} – 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_{min}, C_{max} ir AUC) vaikams turėtų būti panašūs kaip suaugusiesiems.

5.3 Iiklinikinių 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 tomams, 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 triušų Purkinje skaidulas nustatyta, kad panaši atazanaviro koncentracija 13% padidino jo veikimo potencialo trukmę (APD₉₀). 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, kurias 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

Laktozės 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 S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Prancūzija

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

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**

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

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI 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 S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Prancūzija

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 S.A.S.

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

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

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

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 S.A.S.

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

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

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

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 S.A.S.

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

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

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

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 nuspręsdamas, 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, ergonovinę, metilergonovinę (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);
- 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. Vartodami šį vaistą, Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems Atazanavir Mylan, reikia laikytis specialių atsargumo priemonių. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Atazanavir Mylan, ir išpėkite 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 nuspręst 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);
- boceprevirą ir 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 būtina 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, H₂-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, itrakonazolą ir vorikonazolą (nuo grybelio);
- varfariną (antikoagulantą, skiriamą kraujo krešumui mažinti);
- karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį, lamotriginą (vaistus nuo epilepsijos);
- irinotekaną (vartojamą vėžiui gydyti);
- raminamuosius preparatus (pvz., švirkščiamą midazolamą);
- buprenorfiną (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. Moterims, kurios infekuotos ŽIV, rekomenduojama nemaitinti krūtimi, nes virusas gali būti perduodamas su pienu.

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 reikiamą 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:

Kūno svoris (kg)	Atazanavir Mylan dozė kartą per parą (mg)	Ritonaviro dozė* kartą per parą (mg)
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 laktozės 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 laktozės 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 laktozės 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

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

Atazanavir Mylan 200 mg kietosios kapsulės

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

Atazanavir 300 mg kietosios kapsulės

Vaistinis preparatas 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 S.A.S., 117 Allee des Parcs, Saint-Priest, 69800, Prancūzija

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
Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Mylan 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

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: +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

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

Polska

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

France

Mylan S.A.S.

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf

Tel: +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

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: +351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.

Tel: +386 1 236 31 80

Slovenská republika

Mylan s r. o

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

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