

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Atazanavir Krka 150 mg kietosios kapsulės
Atazanavir Krka 200 mg kietosios kapsulės
Atazanavir Krka 300 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Atazanavir Krka 150 mg kietosios kapsulės

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 79,43 mg laktozės monohidrato.

Atazanavir Krka 200 mg kietosios kapsulės

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 105,91 mg laktozės monohidrato.

Atazanavir Krka 300 mg kietosios kapsulės

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 158,86 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Atazanavir Krka 150 mg kietosios kapsulės

Kieta želatinos kapsulė, dydis numeris 1. Kapsulės korpusas yra baltos arba beveik baltos spalvos, kapsulės dangtelis yra rusvai oranžinės spalvos. Ant kapsulės dangtelio yra juodu rašalu užrašyta A150. Kapsulės turinys yra gelsvai baltos arba geltonai baltos spalvos.

Atazanavir Krka 200 mg kietosios kapsulės

Kieta želatinos kapsulė, dydis numeris 0. Kapsulės korpusas ir kapsulės dangtelis yra rusvai oranžinės spalvos. Ant kapsulės dangtelio yra juodu rašalu užrašyta A200. Kapsulės turinys yra gelsvai baltos arba geltonai baltos spalvos.

Atazanavir Krka 300 mg kietosios kapsulės

Kieta želatinos kapsulė, dydis numeris 00. Kapsulės korpusas yra baltos arba beveik baltos spalvos, kapsulės dangtelis yra tamsiai rudos spalvos. Ant kapsulės dangtelio yra juodu rašalu užrašyta A300. Kapsulės turinys yra gelsvai baltos arba geltonai baltos spalvos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Atazanavir Krka kapsulės, vartojamos derinyje su maža ritonaviro doze, kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais skiriamos ŽIV-1 infekuotiems suaugusiesiems bei 6 metų ir vyresniems vaikams gydyti (žr. 4.2 skyrių).

Remiantis esamais virusologiniais ir klinikiniais suaugusiųjų duomenimis, nesitikima vaistinio preparato 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 Krka 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 vaistiniu preparatu turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusiesiems

Rekomenduojama Atazanavir Krka kapsulių 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 Krka kapsules būtina vartoti kartu su ritonaviru, jų reikia gerti valgio metu.

2 lentelė. Atazanavir Krka kapsulių ir ritonaviro dozės vaikams (nuo 6 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, sveriantiems bent 15 kg)

Kūno svoris (kg)	Atazanavir Krka 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 tiekiami kitos farmacinės formos šie vaistiniai preparatai (žr. atitinkamą preparato charakteristikų santrauką alternatyvioms farmacinėms formoms). Kai tik pacientas sugeba tinkamai nuryti kapsules, kitos farmacinės formos vaistinius preparatus rekomenduojama pakeisti į kapsules.

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

Ypatingų grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

Dozių koreguoti nereikia. Atazanavir Krka 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 Krka su ritonaviru reikia vartoti atsargiai. Atazanavir Krka 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 Atazanavir Krka 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 Atazanavir Krka taikyti negalima.

Nėštumo ir pogimdyminis laikotarpis

Antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai

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

Tikėtina, kad atazanaviro ekspozicija gali dar labiau sumažėti, kai jo skiriama kartu su atazanaviro ekspoziciją mažinančiais vaistiniais preparatais (pvz., tenofoviro dizoproksilo ar H₂ receptorių blokatoriais).

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

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

Pogimdyminis laikotarpis

Atazanaviro ekspozicijai galima sumažėjus antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais, pirmaisiais dviem mėnesiais po gimdymo vaistinio preparato ekspozicija gali padidėti (žr. 5.2 skyrių). Todėl pogimdyminiu laikotarpiu pacienčių būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimo nepageidaujamų reakcijų pasireišimo.

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

Vaikams (jaunesniems kaip 3 mėnesių amžiaus)

Dėl saugumo dalykų Atazanavir Krka turi būti nevartojamas 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 Krka negalima vartoti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius). Atazanavir Krka 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 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 vaistiniais preparatais, kurie yra citochromo P450 CYP3A4 izoformos substratai (pvz., kvetiapienas, lurazidonas, alfuzozinas, astemizolas, terfenadinas, cisapridas, pimoizidas, chinidinas, bepridilis, triazolamas, geriamasis midazolamas (dėl atsargumo priemonių vartojant parenterinio midazolamo žr. 4.5 skyrių), lomitapidas ir skalsių alkaloidai, ypač

ergotaminas, dihidroergotaminas, ergonovinas, metilergonovinas) (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A4 induktoriai (pvz., rifampicinas, jonažolė, apalutamidas, enkorafenibas, ivosidenibas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas), nes gali sumažėti terapinis poveikis ir išsivystyti galimas atsparumas (žr. 4.5 skyrių).

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

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

Pacientai sergantys kitomis ligomis

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų funkcija. Atazanaviras visų pirma metabolizuojamas kepenyse. Esant kepenų sutrikimams, buvo stebima padidėjusi jo koncentracija kraujo plazmoje (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Atazanaviro gydymo saugumas ir veiksmingumas nebuvo nustatytas pacientams esant žymiam kepenų sutrikimui. Pacientams sergantiems lėtiniu B arba C hepatitu ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, padidėja sunkių ir potencialiai mirtinų nepageidaujamų reakcijų pavojus. Tuo atveju, kai sergančius hepatitu B arba C kartu reikia gydyti antivirusiniais vaistiniais preparatais, prašome peržiūrėti atitinkamas tų vaistinių preparatų 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.

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

QT intervalo pailgėjimas. Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas nuo atazanaviro dozės priklausantis besimptomis PR intervalo pailgėjimas. Reikia prisilaikyti atsargumo priemonių, skiriant kartu vaistus, pailginančius PR intervalą. Pacientams, kuriems yra širdies laidumo sutrikimų (antrojo ar didesnio laipsnio atriuventrikulinė blokada arba sudėtinė Hiso pluošto kojųčių blokada) Atazanavir Krka reikia vartoti atsargiai ir tik tada, jeigu laukiama nauda yra didesnė negu keliama rizika (žr. 5.1 skyrių). Ypač atsargiai Atazanavir Krka reikia skirti su vaistiniais preparatais, 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 spontanineles 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 neišskus. Hemofilija sergantys pacientai turi žinoti, kad gali padidėti kraujavimai.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais 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 vaistiniai preparatai.

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 atazanaviru, turi būti diferencijuojamas su kitos etiologijos analogiškais pakitimais. Jei gelta arba sklerų pageltimas nepriimtini pacientams, reikia apsvarstyti alternatyvaus Atazanavir Krka antiretrovirusinio gydymo galimybes. Nerekomenduojama mažinti atazanaviro dozės, nes tai gali sumažinti terapinį poveikį ir sąlygoti rezistentiškumo išsivystymą.

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

Ritonaviro vartojimo nutraukimas tik laikantis ribojančių sąlygų

Rekomenduojamoje standartinėje gydymo schemoje yra Atazanavir Krka, kurio poveikis stiprinamas ritonaviru – tai užtikrina optimalius farmakokinetikos rodiklius ir atitinkamą virusologinį slopinimą. Šalinti ritonaviro iš sustiprinto gydymo Atazanavir Krka 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 Atazanavir Krka 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, Atazanavir Krka be ritonaviro negalima skirti nėščioms moterims, kadangi dėl to galima suboptimali ekspozicija šiuo atveju kelia ypatingą pavojų dėl moters infekcijos ir jos perdavimo vaisiui galimybes.

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 nereiktų laikinai ar visiškai nutraukti vaistinio preparato 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 vaistinio preparato 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 autoimunitinis 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 vaistinėmis preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Odos išbėrimas ir su tuo susiję sindromai

Pasireiškiantis odos išbėrimas 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 išbėrimo ir su vaistinių preparatų vartojimu susijusio odos išbėrimo su eozinofilija bei sisteminiais 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 išbėrimas, Atazanavir Krka vartojimą reikia nutraukti.

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

Saveika su kitais vaistais

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

Nerekomenduojama skirti Atazanavir Krka kartu su nevirapinu ir efavirenzu (žr. 4.5 skyrių).

Jei Atazanavir Krka kartu su nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI) skirti reikia, reikėtų apsvarstyti tiek Atazanavir Krka, 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 Krka kartu su vaistinėmis preparatais, indukuojančiais CYP3A4 (žr. 4.5 skyrių).

Erekcijos sutrikimui gydyti vartojami PDE5 inhibitoriai. Atazanavir Krka vartojantiems pacientams PDE5 inhibitorių (sildenafilio, tadalafilio ar vardenafilio) erekcijos sutrikimui gydyti reikia skirti ypatingai atsargiai. Tikėtina, kad Atazanavir Krka skiriant kartu su šiais vaistinėmis 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 Krka 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 Krka/ritonaviro nevartoti 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 Krka skiriamas kartu su salmeteroliu gali dažniau pasireikšti su pastarojo vaistinio preparato poveikiu susijusių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sutrikimų. Salmeterolio vartoti kartu su Atazanavir Krka nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

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

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

Atazanavir Krka vartojimas kartu su kitais hormoniniais kontraceptikais arba geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra kitokių progestagenų nei norgestimato ar noretindrono, neištirtas; todėl reikia vengti šių vaistinių 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 atriiventrikulinė blokada arba sudėtinė Hiso pluošto kojų blokada), Atazanavir Krka 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 vaistiniams preparatams sukeliančių mutacijų.

Pagalbinės medžiagos

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

Atazanaviras yra metabolizuojamas kepenyse CYP3A4. Atazanaviras slopina CYP3A4. Todėl Atazanavir Krka kartu su ritonaviru neturi būti skiriamas kartu su siauro terapinio indekso vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai (pvz., kvetiapienas, lurazidonas, alfuzosinas, astemizolas,

terfenadinas, cisapridas, pimozidas, chinidinas, bepridilis, triazolamas, geriamasis midazolamas, lomitapidas ir skalsių alkaloidai, ypač ergotaminas ir dihidroergotaminas) (žr. 4.3 skyrių).

Atazanaviro negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra grazopreviro įskaitant vaistinius preparatus turinčius elbasviro/grazopreviro fiksuotų dozių derinius, dėl padidėjusios grazopreviro ir elbasviro plazmos koncentracijos ir dėl galimos alanino transaminazės (ALT) koncentracijos padidėjimo rizikos, kurią sąlygoja padidėjusi grazopreviro koncentracija (žr. 4.3 skyrių). Atazanaviro negalima vartoti kartu su glekapreviro/pibrentasviro fiksuotų dozių deriniais dėl galimos alanino transaminazės (ALT) koncentracijos padidėjimo rizikos, kuri susijusi su žymiu padidėjimu 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 vaistiniais 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 nevartojant ritonaviro gali skirtis (žr. žemiau 2 lentelėje pateikiamą informaciją).

Atazanaviro sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, įskaitant tuos, kurių kartu vartoti negalima, išvardytos toliau pateiktoje lentelėje.

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% ↑34%) Grazopreviro AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazopreviro C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazopreviro C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) Kartu vartojant atazanaviro/ritonaviro, grazopreviro koncentracija stipriai pakilo.	Negalima vartoti atazanaviro kartu su elbasviro/grazopreviro 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 trukumo ribos 70-143% Poveikis atazanaviro ir ritonaviro ekspozicijai nėra ištirtas. Tikėtinas: Atazanaviro ↔ Ritonaviro ↔ Atazanaviro / ritonaviro ir sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro tarpusavio sąveikos mechanizmas slopina OATP1B, Pgp ir CYP3A.	Atazanaviro vartojimas su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra voksilapreviro gali padidinti voksilapreviro koncentraciją. Atazanaviro nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra voksilapreviro.
Glekapreviro 300 mg / pibrentasviro 120 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg kartą per parą*)	Glekapreviro AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glekapreviro C _{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) Glekapreviro C _{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentasviro AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasviro C _{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasviro C _{min} : ↑129% (↑95% ↑168%) * Atazanaviro ir ritonaviro poveikis praneštas pavartojus pirmąją glekapreviro ir pibrentasviro dozę.	Atazanaviro negalima vartoti kartu su glekapreviru/pibrentasviru dėl galimos ALT koncentracijos padidėjimo rizikos, kuri susijusi su žymiu padidėjimu glekapreviro ir pibrentasviro koncentracijų kraujo plazmoje (žr. 4.3 skyrių).
ANTITROMBOCITINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Tikagreloras	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Atazanaviro nerekomenduojama vartoti kartu su tikagreloru, nes gali padidėti tikagreloro antitrombocitinis poveikis.
Klopidogrelis	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Vartoti kartu su klopidogreliu nerekomenduojama, nes gali sumažėti klopidogrelis antitrombocitinis poveikis.
Prazugrelis	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Prazugrelį vartojant kartu su atazanaviru (su ritonaviru arba be jo), dozės koreguoti nereikia.
ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
<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.		

Ritonaviro 100 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą) Tyrimai atlikti su ŽIV infekuotais pacientais.	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.	100 mg kartą per parą ritonaviro vartojama atazanaviro farmakokinetikai skatinti.
Indinaviras	Indinaviras, slopindamas UGT, sukelia netiesioginę (nekonjuguotą) hiperbilirubinemiją.	Nerekomenduojama skirti atazanaviro kartu su indinaviru (žr. 4.4 skyrių).
<i>Nukleozidų/nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i>		
Lamivudino po 150 mg du kartus per parą + zidovudino po 300 mg du kartus per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Reikšmingo poveikio lamivudino ir zidovudino koncentracijoms nestebėta.	Kadangi ritonaviro poveikis NATI farmakokinetikai neturėtų būti žymus, šie duomenys leidžia manyti, kad skiriant atazanaviro kartu su šiais vaistinėmis preparatais, pastarųjų vaistinių preparatų ekspozicija neturėtų žymiai keistis.
Abakaviras	Skiriant atazanaviro kartu su abakaviru, pastarojo ekspozicija neturėtų žymiai keistis.	
Didanozino (buferinių tablečių pavidalu) 200 mg / stavudino 40 mg, vienkartinės dozės (atazanaviro 400 mg vienkartinė dozė)	Atazanaviras, skiriamas vienu metu su didanozinu (ddI) + stavudinu (d4T) (nevalgius) Atazanaviro AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanaviro C _{max} : ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanaviro C _{min} : ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanaviras, skiriamas 1 val. po ddI+d4T (nevalgius) Atazanaviro AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanaviro C _{max} : ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanaviro C _{min} : ↔3% (↓39% ↑73%) Atazanaviro koncentracija ženkliai sumažėjo, kai jo buvo skiriama kartu su didanozinu (buferinių tablečių pavidalu) ir stavudinu. Sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas, kai dėl didanozino buferinių tablečių sudėtyje esančios rūgštį neutralizuojančios medžiagos didėja pH. Reikšmingo poveikio didanozino ir stavudino koncentracijoms nestebėta.	Didanozino reikia gerti nevalgius, 2 val. po atazanaviro (pastarojo išgėrus valgio metu). Kartu vartojant atazanaviro, stavudino ekspozicija neturėtų žymiai keistis.
Didanozino (skrandyje neirios kapsulės) 400 mg vienkartinė dozė (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Didanozinas (valgio metu) Didanozino AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Didanozino C _{max} : ↓38% (↓48% ↓26%) Didanozino C _{min} : ↑25% (↓8% ↑69%) Reikšmingo poveikio atazanaviro koncentracijai nenustatyta, kai jo buvo skiriama kartu su skrandyje neiriomis didanozino kapsulėmis, tačiau skiriant valgio metu mažėja didanozino koncentracija.	

Tenofoviro dizoproksilo fumarato 300 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą) 300 mg tenofoviro dizoproksilo fumarato atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio. Tyrimai atlikti su ŽIV infekuotais pacientais.	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 dizoproksilo fumarato 300 mg (n=39), lyginta su atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg doze (n=33). Atazanaviro / ritonaviro derinio su tenofoviru dizoproksilo fumaratu veiksmingumas gydant anksčiau antiretrovirusiniais preparatais gydytus ligonius buvo akivaizdžiai įrodytas klinikinio tyrimo 045 metu, o derinio skiriant anksčiau negydytiems ligoniams – įrodytas klinikinio tyrimo 138 metu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Atazanaviro ir tenofoviro dizoproksilo fumarato sąveikos mechanizmas nežinomas.	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilo fumaratą, rekomenduojama skirti atazanaviro 300 mg kartu su 100 mg ritonaviro ir 300 mg tenofoviro dizoproksilo fumarato (visus vienu kartu valgant).
Tenofoviro dizoproksilo fumarato 300 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą) 300 mg tenofoviro dizoproksilo fumarato atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio.	Tenofoviro dizoproksilo fumarato AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofoviro dizoproksilo fumarato C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofoviro dizoproksilo fumarato C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)	Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl su tenofoviro dizoproksilo fumaratu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo, tame tarpe ir inkstų veiklos sutrikimo.
<i>Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
Efavirenzo 600 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	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%)*	Efavirenzo nerekomenduojama skirti kartu su atazanaviru (žr. 4.4 skyrių).
Efavirenzo 600 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 200 mg kartą per parą)	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 efavirenzo. Sumažėjęs atazanaviro C_{min} gali neigiamai įtakoti atazanaviro veiksmingumą. Efavirenzo sąveiką su atazanaviru lemia CYP3A4 indukcija. ** Remiantis anksčiau gautų duomenų palyginimu.	

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	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 atazanaviru lemia CYP3A4 indukcija.	Nevirapino nerekomenduojama skirti kartu su atazanaviru (žr. 4.4 skyrių).
Integrazės inhibitoriai		
Raltegraviro po 400 mg du kartus per parą (atazanaviras / ritonaviras)	Raltegraviro AUC: ↑41% Raltegraviro C_{max}: ↑24% Raltegraviro C_{12 val}: ↑77% Sąveikos mechanizmas yra UGT1A1 slopinimas.	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
ANTIBIOTIKAI		
Klaritromicino po 500 mg du kartus per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	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.	Rekomendacijų dėl klaritromicino dozės mažinimo pateikti negalima, todėl atazanaviro derinį kartu su klaritromicinu reikia skirti atsargiai.
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Ketokonazolo 200 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą) Itrakonazolas	Reikšmingo poveikio atazanaviro koncentracijai nenustatyta. Itrakonazolas, kaip ir ketokonazolas, yra stiprus CYP3A4 inhibitorius bei substratas.	Ketokonazolo ir itraconazolo kartu su atazanaviru / ritonaviru reikėtų skirti atsargiai. Didelių ketokonazolo ir itraconazolo dozių (> 200 mg per parą) skirti nerekomenduojama.

	Remiantis PI, kurių farmakokinetika buvo stiprinama kitais vaistiniais preparatais, vartojimo kartu su ketokonazolu duomenimis, kai ketokonazolo AUC padidėjo 3 kartus, tikimasi, kad atazanaviras/ritonaviras padidins ketokonazolo ar itrakonazolo koncentracijas.	
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.	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.	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 ištirti neįmanoma, reikia atidžiai stebėti saugumo ir veiksmingumo rodmenis.
Vorikonazolo po 50 mg du kartus per parą (atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą) Asmenims, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio.	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.	- 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 ištirti neįmanoma, reikia atidžiai stebėti saugumo ir veiksmingumo rodmenis.
Flukonazolo 200 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviro/ritonaviro skiriant kartu su flukonazolu, atazanaviro ir flukonazolo koncentracijos reikšmingai nepakito.	Flukonazolo ir atazanaviro dozių koreguoti nereikia.
PRIEŠMIKOBAKTERINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		

Rifabutino po 150 mg du kartus per savaitę (atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg kartą per parą)	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.	Kai skiriama kartu su atazanaviru, rekomenduojama rifabutino dozė yra po 150 mg 3 kartus per savaitę nustatytais dienomis (pavyzdžiui, pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį). Dėl tikėtinų padidėjusių rifabutino ekspozicijos būtina atidžiau stebėti dėl su rifabutinu susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neutropeniją ir uveitą, pasireiškimą. 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.
Rifampicinas	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.	Rifampicino ir atazanaviro kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
ANTIPSICHOTIKAI		
Kvetiapinas	Tikėtina, kad dėl atazanaviro sukeliama CYP3A slopinimo padidės kvetiapino koncentracija.	Atazanaviro draudžiama vartoti kartu su kvetiapinu, nes atazanaviras gali padidinti kvetiapino toksiškumą. Padidėjusi kvetiapino koncentracija plazmoje gali sukelti komą (žr. 4.3 skyrių).
Lurazidonas	Dėl CYP3A4 slopinimo atazanaviras gali padidinti lurazidono kiekį kraujyje plazmoje.	Kartu vartoti lurazidono ir atazanaviro negalima, nes tai gali padidinti su lurazidonu susijusių toksiškumą (žr. 4.3 skyrių).
RŪGŠTINGUMĄ MAŽINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>H₂ receptorių blokatoriai</i>		
Be tenofoviro dizoproksilo		
ŽIV infekuotiems pacientams kartu su rekomenduojama atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg doze kartą per parą		Tenofoviro dizoproksilio 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
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%)	po 40 mg du kartus per parą arba ekvivalentišką dozę), gali reikėti didinti atazanaviro/ritonaviro dozę nuo 300/100 mg iki 400/100 mg.
Kartu su tenofoviro dizoproksilo fumarato 300 mg kartą per parą (atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio)		
ŽIV infekuotiems pacientams kartu su rekomenduojama atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg doze kartą per parą		Tenofoviro dizoproksilo vartojantiems pacientams: Jei atazanaviro/ritonaviro ir tenofoviro dizoproksilo 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 dizoproksilo fumarato 300 mg vartojimą, skiriant vienkartinės visų vaistinių preparatų dozes valgio metu. Jei vertintume atazanaviro 300 mg su ritonaviro 100 mg vartojimą be tenofoviro dizoproksilo, 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

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. Vaistinių preparatų sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas, nes vartojant protonų siurblio inhibitorių, didėja skrandžio pH.	400 mg su ritonaviro 100 mg; 20 mg omeprazolo atitinkančių protonų siurblio inhibitorių dozių viršyti negalima (žr. 4.4 skyrių).
Antacidiniai preparatai		
Antacidiniai ir buferių savo sudėtyje turintys vaistiniai preparatai	Atazanaviro koncentracija plazmoje gali sumažėti dėl padidėjusio skrandžio pH, jei kartu su atazanaviru skiriami antacidiniai ar kiti savo sudėtyje buferių turintys vaistiniai 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 sukeltas CYP3A4 slopinimas.	Atazanaviro draudžiama skirti kartu su alfuzozinu (žr. 4.3 skyrių).
ANTIKOAGULIAITAI		
Tiesiogiai veikiantys geriamieji antikoagulantai (TVGA)		
Apiksabanas Rivaroksabanas	Gali padidėti apiksabano ir rivaroksabano koncentracija, dėl ko padidėja kraujavimo pavojus. Šios tarpusavio sąveikos mechanizmas yra atazanaviro/ ritonaviro sukeltas CYP3A4 ir P-gp slopinimas. Ritonaviras yra stiprus tiek CYP3A4, tiek P-gp inhibitorius. Atazanaviras yra CYP3A4 inhibitorius. P-gp slopinimo atazanaviro pajėgumas yra nežinomas ir tokios galimybės atmesti negalima.	Apiksabaną arba rivaroksabaną skirti kartu su atazanaviru ir ritonaviru nerekomenduojama.

Dabigatranas	Gali padidėti dabigatrano koncentracija, dėl ko padidėja kraujavimo pavojus. Šios tarpusavio sąveikos mechanizmas yra P-gp slopinimas. Ritonviras yra stiprus P-gp inhibitorius. P-gp slopinimo atazanaviro pajėgumas yra nežinomas ir tokios galimybės atmesti negalima.	Dabigatraną skirti kartu su atazanaviru ir ritonaviru nerekomenduojama.
Edoksabanas	Gali padidėti edoksabano koncentracija, dėl ko padidėja kraujavimo pavojus. Šios tarpusavio sąveikos mechanizmas yra atazanaviro / ritonaviro sukeltas P-gp slopinimas. Ritonviras yra stiprus P-gp inhibitorius. P-gp slopinimo atazanaviro pajėgumas yra nežinomas ir tokios galimybės atmesti negalima.	Edoksabaną kartu su atazanaviru reikia vartoti atsargiai. Dėl edoksabano tinkamo dozavimo rekomendacijų kartu skiriant P-gp inhibitorius, žr. edoksabano PCS 4.2 ir 4.5 skyrius.
<i>Vitamino K antagonistai</i>		
Varfarinas	Kartu vartojant atazanaviro, gali padidėti arba sumažėti varfarino koncentracija.	Kartu vartojant atazanaviro (ypač pradedant gydyti), rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).
VAISTINIAI PREPARATAI NUO EPILEPSIJOS		
Karbamazepinas	Kartu skiriant atazanaviro, dėl pasireiškiančio CYP3A4 slopinimo gali padidėti karbamazepino koncentracija kraujyje. Dėl indukuojančiojo karbamazepino poveikio negalima atmesti atazanaviro ekspozicijos sumažėjimo.	Karbamazepino kartu su atazanaviru (su ritonaviru arba be jo) vartoti draudžiama, nes gali sumažėti virusologinis atsakas ir išsivystyti atsparumas (žr. 4.3 skyrių). Reikia atidžiai stebėti pacientui pasireiškiančią virusologinę reakciją.
Fenitoinas, fenobarbitalis	Kartu skiriant ritonaviro, dėl CYP2C9 ir CYP2C19 indukcijos gali sumažėti fenitoino ir (arba) fenobarbitalio koncentracijos kraujyje. Dėl fenitoino ar fenobarbitalio indukuojančio poveikio negalima atmesti atazanaviro ekspozicijos sumažėjimo galimybes.	Fenobarbitalio ir fenitoino kartu su atazanaviru (su ritonaviru arba be jo) vartoti draudžiama, nes gali sumažėti virusologinis atsakas ir išsivystyti atsparumas (žr. 4.3 skyrių). Reikia atidžiai stebėti pacientui pasireiškiančią virusologinę reakciją.
Lamotriginas	Kartu skiriant lamotrigino ir atazanaviro / ritonaviro, dėl pasireiškiančios UGT1A4 indukcijos gali sumažėti lamotrigino koncentracija kraujyje.	Lamotrigino kartu su atazanaviru / ritonaviru reikia vartoti atsargiai. Jeigu toks derinys būtinas, reikia stebėti lamotrigino koncentraciją ir atitinkamai koreguoti jo dozę.
ANTINAVIKINIAI VAISTINIAI PREPARATAI IR IMUNOSUPRESANTAI		
<i>Antinavikiniai vaistiniai preparatai</i>		

Apalutamidas	Vaistinių preparatų sąveiką lemia apalutamido sukeliama CYP3A4 indukcija ir atazanaviro / ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Kartu su atazanaviru (su ritonaviru arba be jo) vartoti draudžiama, nes gali sumažėti atazanaviro ir ritonaviro koncentracija plazmoje ir dėl to sumažėti virusologinis atsakas bei galimas atsparumas proteazės inhibitorių klasei (žr. 4.3 skyrių). Be to, apalutamido koncentracija serume gali padidėti vartojant kartu su atazanaviru / ritonaviru, todėl gali atsirasti sunkių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant traukulius.
Enkorafenibas	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Enkorafenibo kartu su atazanaviru (su ritonaviru arba be jo) vartoti draudžiama, nes gali sumažėti virusologinis atsakas, išsivystyti atsparumas, padidėti enkorafenibo koncentracija plazmoje ir dėl to gali atsirasti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, tokie kaip QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.3 skyrių).
Ivosidenibas	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Ivosidenibo kartu su atazanaviru (su ritonaviru arba be jo) vartoti draudžiama, nes gali sumažėti virusologinis atsakas, išsivystyti atsparumas, padidėti ivosidenibo koncentracija plazmoje ir dėl to gali atsirasti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, tokie kaip QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.3 skyrių).
Irinotekanas	Atazanaviras sopina UGT ir gali veikti irinotekano metabolizmą, taip padidindamas pastarojo toksiskumą.	Atazanaviro skiriant kartu su irinotekanu, pacientų būklę būtina atidžiai stebėti dėl su irinotekanu susijusių nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo.
<i>Imunosupresantai</i>		
Ciklosporinas Takrolimusas Sirolimusas	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 VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Antiaritminiai vaistiniai preparatai</i>		
Amjodaronas, sisteminio poveikio lidokainas, chinidinas	Skiriant šių vaistinių preparatų kartu su atazanaviru, gali padidėti šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracijos. Amjodarono, sisteminio poveikio lidokaino ir atazanaviro sąveiką lemia CYP3A slopinimas. Chinidinui būdingas siauras terapinio poveikio langas, todėl dėl galimo CYP3A slopinimo skiriant atazanavirą, jų skirti kartu draudžiama.	Reikia laikytis atsargumo ir, jei galima, tikrinti vaistinių preparatų 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 atazanaviru / 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 verapamilium, gali padidėti pastarojo koncentracija serume (dėl CYP3A4 slopinimo).	Verapamilio kartu su atazanaviru reikia skirti atsargiai.
KORTIKOSTEROIDAI		
Deksametazonas ir kiti kortikosteroidai (visi vartojimo būdai)	Vartojant kartu su deksametazonu ar kitais kortikosteroidais, kurie indukuoja CYP3A, gali sumažėti atazanaviro terapinis poveikis ir išsivystyti atsparumas atazanavirui ir (arba) ritonavirui. Reikia apsvarstyti kitų kortikosteroidų vartojimą. Vaistinių preparatų sąveiką lemia deksametazono sukeliama CYP3A4 indukcija ir atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Vartojant kartu su kortikosteroidais (visais vartojimo būdais), kuriuos metabolizuoja CYP3A, ypač vartojant ilgą laiką, gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, išsivystymo riziką. Reikia apsvarstyti galimą gydymo naudą ir sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką. Jei ketinama vartoti kartu su ant odos vartojamais kortikosteroidais, kurie yra jautrūs CYP3A slopinimui, skaitykite kortikosteroido preparato charakteristikų santrauką dėl būklės ar vartojimo būdų, kurie didina jo sisteminę absorbciją.

Flutikazono propionato į nosį po 50 µg 4 kartus per parą 7 dienas (ritonaviro kapsulės po 100 mg du kartus per parą) Ir Inhaliuojamieji / į nosį vartojami kortikosteroidai	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 metabolizuoja dalyvauja P450 3A, pvz., budezonido. Didelės flutikazono sisteminės ekspozicijos poveikis ritonaviro koncentracijai plazmoje dar nežinomas. Vaistų sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas. Tikimasi, kad kartu vartojant atazanaviro (su ritonaviru arba be jo) su kitais inhaliuojamaisiais / į nosį vartojamais kortikosteroidais poveikis bus toks pat.	Nerekomenduojama atazanaviro / ritonaviro skirti kartu su šiais gliukokortikoidais, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, 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. Kartu vartojant inhaliuojamuosius / į nosį vartojamus kortikosteroidus ir atazanavirą (su ritonaviru arba be jo) gali padidėti inhaliuojamųjų / į nosį vartojamų kortikosteroidų koncentracija plazmoje. Vartoti reikia atsargiai. Apsvarstykite inhaliuojamųjų / į nosį vartojamų kortikosteroidų alternatyvas, ypač jei vartojama ilgą laiką.
EREKCIJOS SUTRIKIMAMS GYDYTI VARTOJAMI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>FDE5 inhibitoriai</i>		

Sildenafilis, tadalafilis, vardenafilis	Sildenafilis, tadalafilis ir vardenafilis metabolizuojami CYP3A4. Skiriant kartu su atazanaviru, gali padidėti FDE5 inhibitorių koncentracijos ir padaugėti su FDE5 inhibitoriais susijusių nepageidaujamų reiškinių, tarp jų hipotenzija, regėjimo sutrikimai, priapizmas. Šią sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas.	Pacientus reikia įspėti apie galimą 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 PLAUCIŲ ARTERINEI HIPERTENZIJAI GYDYTI VARTOJAMI VAISTAI.
GONADOTROPINĄ ATPALAI DUOJANČIO HORMONO (GnRH) RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Elagoliksas	Tikėtinas sąveikos mechanizmas yra elagolikso ekspozicijos padidėjimas, esant CYP3A4 slopinimui atazanaviru ir (arba) ritonaviru.	Elagolikso 200 mg du kartus per parą kartu su atazanaviru (su ritonaviru arba be jo) vartoti ilgiau kaip 1 mėnesį nerekomenduojama dėl galimos nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip kaulų masės nykimas ir kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, rizikos. Sumažinkite elagolikso dozę iki 150 mg vieną kartą per parą, jei vartojama kartu su atazanaviru (su ritonaviru arba be jo) iki 6 mėnesių.
KINAZĖS INHIBITORIAI		
Fostamatinibas	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	Kartu vartojant fostamatinibą ir atazanaviru (su ritonaviru arba be jo), gali padidėti fostamatinibo aktyviojo metabolito R406 koncentracija plazmoje. Stebėkite, ar dėl R406 ekspozicijos neatsiranda su doze susijusių nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip toksinis poveikis kepenims ir neutropenija. Gali reikėti sumažinti fostamatinibo dozę.

AUGALINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Jonažolės vaistinių preparatų vartojant kartu su atazanaviru, gali žymiai sumažėti atazanaviro koncentracija plazmoje. Tai gali priklausyti nuo CYP3A4 indukcijos. Dėl to gali nepasireikšti terapinis poveikis ir išsivystyti sukėlėjo atsparumas (žr. 4.3 skyrių).	Atazanaviro draudžiama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės.
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolio 25 µg + norgestimatas (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	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.	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 laikytis tokio kontraceptiko dozavimo režimo. Atazanaviro / ritonaviro vartojimas kartu su kitais hormoniniais kontraceptikais arba geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra kitokių progestogenų nei norgestimato, neiširtas; todėl reikia vengti šių vaistinių preparatų vartoti kartu. Tokiu atveju rekomenduojama naudoti alternatyvius patikimus kontracepcijos metodus.
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.	
LIPIDUS MODIFIKUOJANČIOS MEDŽIAGOS		
<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 rabdmiolizės pavojus (žr. 4.3 skyrių).
Atorvastatinas	Vartojant atorvastatino (kurį metabolizuoja CYP3A4) taip pat gali padidėti miopatijos ir rabdmiolizės 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.
<i>Kitos lipidus modifikuojančios medžiagos</i>		
Lomitapidas	Lomitapido metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A4 ir jį skiriant kartu su atazanaviru ir ritonaviru, lomitapido koncentracija gali padidėti.	Draudžiama skirti lomitapido kartu su atazanaviru ir ritonaviru, nes reikšmingai padidėja transaminazių aktyvumas ir hepatotoksiškumas (žr. 4.3 skyrių).
INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAI		
Salmeterolis	Skiriant kartu su atazanaviru, gali padidėti salmeterolio koncentracija ir padaugėti su salmeterolio poveikiu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Salmeterolio vartoti kartu su atazanaviru nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
OPIOIDAI		
Buprenorfino, kartą per parą, stabili palaikomoji dozė (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	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.	Kartu skiriant atazanaviro su ritonaviru, būtina kliniškai stebėti dėl sedacijos ir kognityvinės disfunkcijos reiškinių. Gali reikėti mažinti buprenorfino dozę.
Metadono, stabili palaikomoji dozė (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Reikšmingos įtakos metadono koncentracijai nenustatyta. Atsižvelgiant į žinomus duomenis, kad nedidelė ritonaviro dozė (po 100 mg du kartus per parą) reikšmingai neįtakoja metadono koncentracijos, vaistinių preparatų sąveikos neturėtų būti, jei metadono skiriama kartu su Atazanaviru.	Metadono skiriant kartu su atazanaviru, dozių koreguoti nereikia.
PLAUČIŲ ARTERINEI HIPERTENZIJAI GYDYTI VARTOJAMI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>FDE5 inhibitoriai</i>		

Sildenafilis	Skiriant kartu su atazanaviru, gali padidėti FDE5 inhibitorių koncentracijos ir padaugėti su FDE5 inhibitoriais susijusių nepageidaujamų reiškinių. Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Saugi ir veiksminga sildenafilio dozė plaučių arterinei hipertenzijai gydyti, šio vaistinio preparato skiriant kartu su atazanaviru, nebuvo nustatyta. Draudžiama kartu skirti sildenafilio, kai jo vartojama plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (žr. 4.3 skyrių).
RAMINAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Benzodiazepinai</i>		
Midazolamas Triazolamas	Midazolamas ir triazolamas daugiausia metabolizuojami CYP3A4. Skiriant kartu su atazanaviru, gali žymiai padidėti šių benzodiazepinų koncentracijos. Benzodiazepinų vartojimo kartu su atazanaviru sąveikos tyrimų neatlikta. Remiantis duomenimis, gautais vartojant kitų CYP3A4 inhibitorių, tikėtina, kad skiriant geriamojo midazolamo, jo koncentracija plazmoje bus žymiai didesnė. Duomenys, gauti skiriant kitų proteazių inhibitorių kartu su parenteriniu midazolamu, rodytų galimą 3-4 kartus padidėjusią pastarojo koncentraciją plazmoje.	Atazanaviro negalima skirti kartu su triazolamu ar geriamuoju midazolamu (žr. 4.3 skyrių), o kartu atazanaviro 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 vaistinio preparato dozės.

Ritonaviro šalinimo atveju iš rekomenduojamo atazanaviru sustiprinto gydymo schemas (žr. 4.4 skyrių)

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

- nerekomenduojama vartoti kartu su tenofoviru, protonų siurblio inhibitoriais ir buprenorfinu, o su karbamazepinu, fenitoinu ir fenobarbitaliu vartoti draudžiama;
- 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 apiksabaną, dabigatraną arba rivaroksabaną be ritonaviro gali paveikti apiksabano, dabigatrano arba rivaroksabano koncentracijas;
 - kartu vartojant vorikonazolą ir atazanavirą be ritonaviro, gali pakisti atazanaviro koncentracija;
 - kartu vartojant flutikazoną ir atazanavirą be ritonaviro, gali susidaryti didesnė flutikazono koncentracija negu flutikazoną vartojant atskirai;
 - kartu vartojant geriamųjų kontraceptikų ir atazanaviro 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 Krka 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 vaistiniais preparatais (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 šešiams 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 atazanaviro su ritonaviru motinai nėštumo metu sustiprės fiziologinė hiperbilirubinemija ir ar tai sukels naujagimių ir kūdikių branduolių geltą. Reikia apsvarstyti papildomos stebėsenos galimybę priešgimdyvinio laikotarpio metu.

Žindymas

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

Vaisingumas

Su žiurkėmis atlikto poveikio vaisingumui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi ikiklinikinio tyrimo duomenimis, dėl atazanaviro vartojimo pakito rudos 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 vaistiniais preparatais kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 1 806 suaugusieji, kuriems buvo skiriama atazanaviro 400 mg kartą per parą (1 151 pacientas, vidutinė gydymo trukmė buvo 52 savaitės, o didžiausia gydymo trukmė – 152 savaitės) arba atazanaviro 300 mg derinyje su ritonaviro 100 mg doze kartą per parą (655 pacientai, vidutinė gydymo trukmė buvo 96 savaitės, o didžiausia gydymo trukmė – 108 savaitės).

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

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

Vaistiniam preparatui patekus į rinką ŽIV infekuotiems pacientams gydytiems atazanaviru, su arba be

ritonaviro, buvo stebėta lėtinė inkstų liga. Dideliame prospektyviniame stebėjimo tyrime buvo nustatytas ryšys tarp padažnėjusių lėtinės inkstų ligos atvejų ir kaupiamojo gydymo atazanaviru/ritonaviru poveikio ŽIV sergantiems pacientams su normaliu 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. 4.4 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 dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

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

^a Šios nepageidaujamos reakcijos nustatytos poregistracinio vaistinio preparato saugumo stebėjimo metu, tačiau jų pasireiškimo dažnis įvertintas statistškai apskaičiuavus 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 vaistiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Odos išbėrimas ir su tuo susiję sindromai

Pasireiškiantis odos išbėrimas 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 išbėrimo ir su vaistinių preparatų vartojimu susijusio odos išbėrimo 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 savaitių. Šio tyrimo metu gauti vaistinio preparato 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 savaitių. Mirčių atvejų nebuvo. Šių tyrimų metu nustatytos saugumo savybės apskritai atitiko ankstesnių vaikų ir suaugusiųjų tyrimų metu nustatytas savybes. Dažniausiai praneštas laboratorinių tyrimų rodiklių nukrypimas atazanaviro geriamųjų miltelių vartojusiems vaikams buvo padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija ($\geq 2,6$ karto virš viršutinės normos ribos, 3-4 sunkumo laipsnio; 16%) ir padidėjęs amilazės aktyvumas (3-4 sunkumo laipsnio; 33%), paprastai nesusijęs su kasa. Šių tyrimų metu

padidėjęs ALT aktyvumas vaikams nustatytas dažniau negu suaugusiesiems.

Kitos ypatingos pacientų grupės

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

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

Patirtis apie ūminį atazanaviro perdozavimą yra ribota. Sveiki savanoriai yra vartoję vienkartinės iki 1.200 mg dydžio dozes, tačiau jokių nepalankių poveikių simptomų nebuvo stebėta. Vartojant dideles dozes, padidėja vaistinio preparato 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 Atazanavir Krka gydymui reikia taikyti bendras palaikomąsias priemones, stebėti paciento gyvybines funkcijas, sekti elektrokardiogramą (EKG) ir paciento klinikinę būklę. Jei reikia, galima pašalinti nerezorbuotą atazanavirą, sukeliant vėmimą ar plaunant skrandį. Nerezorbuoto vaistinio preparato dalį galima pašalinti aktyvuota anglimi. Perdozavus Atazanavir Krka 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 antivirusiniai preparatai, proteazių inhibitoriai, 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 savaitių 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 ≥ 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 vaistinėmis preparatais 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 savaitių 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 ≥ 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 paaiškęs paslėptas rezistentiškumą atazanavirui ir ritonavirui.

Antiretrovirusiniais vaistinėmis 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 savaitių 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, log ₁₀ 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/mm ³				
Visi pacientai	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm ³ 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 (fiksuotos dozės 300 mg/200 mg tabletės kartą per parą).

^c Lopinaviras/RTV su tenofoviro dizoproksilo fumaratu/emtricitabinu (fiksuotos 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 atazanaviro 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 atazanaviro 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 atazanaviro derinio su ritonaviru ir 2 NRTI – 75 %).

11 (13 %) nesustiprinto gydymo atazanaviro grupės bei 6 (7 %) atazanaviro ir ritonaviro derinio grupės tiriamųjų pasireiškė virusologinis „rikošetas“. 4 nesustiprinto gydymo atazanaviro 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 atazanaviru ir ritonaviro deriniu (atitinkamai 1 ir 4). Be to, hiperbilirubinemija ir gelta pasireiškė mažiau nesustiprinto gydymo atazanaviru grupės negu atazanaviru ir ritonaviro derinio grupės pacientų (atitinkamai 18 ir 28).

Antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais gydytiems suaugusiems ligoniams

045 tyrimas. Tai randomizuotas daugiacentrinis tyrimas, kuriame palyginamas atazanaviru / ritonaviro (po 300 mg/100 mg kartą per parą) vartojimas su atazanaviru / sakvinaviru (po 400 mg/1 200 mg kartą per parą) ir su lopinaviru+ritonaviru (400 mg/100 mg fiksuotos dozės sudėtinio preparato du kartus per parą) vartojimu, kiekvieną iš jų skiriant kartu su tenofoviro dizoproksiliu (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 pradedant tyrimą 34% ligonių vartojo PI, o 60% – NNATI. Penkiolikai iš 120 tyrimo dalyvavusių pacientų (13%), vartojusių atazanaviru su ritonaviru, ir 17 iš 123 pacientų (14%), vartojusių lopinaviru su ritonaviru, nustatyta 4 ar daugiau PI substitucijų (L10, M46, I54, V82, I84 ir L90). 32% tyrimo 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 savaitių^a ir 96 savaitių (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 pradedant 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 ląstelių/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 dizoproksilio fumaratu/emtricitabinu (fiksuotos dozės 300 mg/200 mg tabletės kartą per parą).

^c LPV/RTV su tenofoviro dizoproksilio fumaratu/emtricitabinu (fiksuotos 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 savaitių ir po 96 savaitių 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 pradedant tyrimą nustatytus pokyčius L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 ir L90 pozicijose (0-2, 3, 4 ar daugiau substitucijų).

NA – duomenys neaktualūs.

Po 48 gydymo savaitių vidutinis ŽIV RNR kiekio pokytis nuo pradinio atazanaviru su ritonaviru bei lopinaviru 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 ekskluduoiant trūkstamas reikšmes, ligonių su ŽIV RNR < 400 kopijų/ml (< 50 kopijų/ml) pasiskirstymas buvo: atazanaviru su ritonaviru grupėje – 55% (40%), o lopinaviru su ritonaviru grupėje – 56% (46%).

Po 96 gydymo savaitių vertinant stebėtus pacientus, vidutinis ŽIV RNR kiekio pokytis lyginant su pradiniu atazanaviru su ritonaviru bei lopinaviru 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: Atazanaviru su ritonaviru grupėje – 84% (72%), o lopinaviru su ritonaviru grupėje – 82% (72%). Svarbu pastebėti, kad 96-tos gydymo savaitės duomenų vertinimo laikotarpiu tyrime tebedalyvavo 48% visų pacientų.

Rezultatai, gauti atazanaviru ir sakvinaviru derinio grupėje, buvo blogesni nei lopinaviru su ritonaviru grupėje.

Vaikų populiacija

Atazanaviru 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 vaistinėmis preparatais negydytam pacientui ir 101 antiretrovirusinių vaistinių preparatų jau vartojusiam pacientui) buvo skiriama atazanaviru (kapsulių ar miltelių farmacinės formos vaistinio preparato) kartą per parą, vartojamo derinyje su ritonaviru arba be jo, kartu su dar dviem NATI.

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

7 lentelėje pateikta informacija apie vaistinio preparato veiksmingumą, išanalizavus 41 paciento nuo 6 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, kurie vartojo atazanaviru 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 savaitių (tyrimo AI424-020 duomenys)

Rodiklis	Anksčiau negydyti pacientai atazanaviru kapsulės/ritonaviras (300 mg/100 mg kartą per parą) n=16	Anksčiau gydyti pacientai atazanaviru 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.

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

Pasiskirstymas. Apie 86% atazanaviro jungiasi su žmogaus serumo baltymais, kai jo koncentracija yra nuo 100 iki 10.000 ng/ml. Atazanaviras vienodai jungiasi ir su alfa-1-rūgšties glikoproteinu (ARG), ir su albuminu (atitinkamai 89% ir 86%, esant 1.000 ng/ml). Kartotinių dozių studijoje ŽIV infekuotiems pacientams, skiriant atazanavirą po 400 mg vieną kartą per parą su lengvu maistu 12 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 ^{14}C -atazanaviro 400 mg dozę, 79% radioaktyvumo nustatyta išmatose ir 13% - šlapime. 20% suvartotos dozės nepakitusio vaisto nustatyta išmatose ir 7% - šlapime. Vartojant 800 mg vieną kartą per parą, su šlapimu dar 2 sekančias savaites pasišalindavo 7% nepakitusio vaisto. ŽIV infekuotiems suaugusiems pacientams (n= 33, apibendrinti tyrimų duomenys) vartojant 300 mg atazanaviro kartu su 100 mg ritonaviro kartą per parą su lengvu maistu, vidutinis atazanaviro pusinės eliminacijos periodas tarp dozių buvo 12 val.

Ypatingų grupių pacientai

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų funkcija. 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).

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų funkcija. Daugiausia atazanaviro metabolizuoja ir eliminuoja kepenys. Tirta vienos 400 mg atazanaviro dozės (be ritonaviro) farmakokinetika suaugusiųjų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi (14 Child-Pugh B klasės ir 2 Child-Pugh C klasės), organizme. Vidutinis $AUC_{(0-\infty)}$ sutrikusią kepenų funkciją turintiems asmenims buvo 42 % didesnis negu sveikiems. Atazanaviro vidutinis pusinis periodas sutrikusią kepenų funkciją turinčių žmonių organizme buvo 12,1 val. o sveikų – 6,4 val. Sutrikusios kepenų veiklos įtaka atazanaviro 300 mg dozės derinyje su ritonaviru farmakokinetikai nebuvo tirta. Manoma, kad atazanaviro, vartojamo su ritonaviru ar be jo koncentracija gali padidėti pacientams, kuriems yra vidutinis ar didelis kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

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

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

Nėštumo laikotarpis

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

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

	atazanaviro 300 mg kartu su ritonaviro 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 nenėščioms pacientėms. Mažiausioji atazanaviro koncentracija plazmoje buvo apytiksliai 2 kartus didesnė laikotarpiu po gimdymo nei anksčiau nustatyta ši koncentracija ŽIV infekuotoms nenėščioms pacientėms.

^b C_{min} – tai koncentracija, nustatyta praėjus 24 valandoms po vaistinio preparato dozės vartojimo.

Vaikų populiacija

Nustatyta tendencija, kad mažesnių vaikų organizme yra didesnis vaistinio preparato klirensas, jo reikšmės 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 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad žmogaus širdies ląstelių klonų kalio kanalai (hERG) buvo slopinami 15%, esant tokiai atazanaviro koncentracijai (30 µM), kuri atitinka 30 kartų didesnę vaisto koncentraciją nei C_{max} žmonėms. Tiriant triušių Purkinje skaidulas nustatyta, kad panaši atazanaviro koncentracija 13% padidino jo veikimo potencialo trukmę (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, kurios buvo skiriamos galutiniame embriono vystymosi tyrime, buvo stebimi dideli skrandžio ir žarnyno pakenkimai pas nudvėsusias ar dvesiančias pateles. Vertinant žiurkių pre- ir postnatalinį išsivystymą, atazanaviras sukėlė laikiną kūno svorio sumažėjimą jaunikliams, kai motinoms buvo skirtos toksiškos dozės. Bendra atazanaviro ekspozicija, skiriant jį triušių patelėms nėštumo metu toksiškomis 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 sudėtis

Laktozė monohidratas

Krospovidonas A

Magnio stearatas

Atazanavir Krka 150 mg kietosios kapsulės apvalkalas

Kapsulės korpusas:

Titano dioksidas (E171)

Želatina

Kapsulės dangtelis:

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Želatina

Rašalas:

Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E172)
Kalio hidroksidas

Atazanavir Krka 200 mg kietosios kapsulės apvalkalas

Kapsulės korpusas:

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

Kapsulės dangtelis:

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

Rašalas:

Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E172)
Kalio hidroksidas

Atazanavir Krka 300 mg kietosios kapsulės apvalkalas

Kapsulės korpusas:

Titano dioksidas (E171)
Želatina

Kapsulės dangtelis:

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

Rašalas:

Šelakas
Titano dioksidas (E171)
Kalio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo 2 mėnesiai, laikant ne aukštesnėje nei 25 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Talpyklę laikyti sandariai uždarytą, kad kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Atazanavir Krka 150 mg ir 200 mg kietosios kapsulės

Didelio tankio polietileno (DTPE) tablečių talpyklė su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP)

uždoriu su sausikliu: 60 kietųjų kapsulių dėžutėje.

Atazanavir Krka 300 mg kietosios kapsulės

Didelio tankio polietileno (DTPE) tablečių talpyklė su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu su sausikliu: 30 kietųjų kapsulių ir 90 (3x30) kietųjų kapsulių dėžutėje.

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

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

150 mg kietosios kapsulės:

60 kietųjų kapsulių: EU/1/19/1353/001

200 mg kietosios kapsulės:

60 kietųjų kapsulių: EU/1/19/1353/002

300 mg kietosios kapsulės:

30 kietųjų kapsulių: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) kietųjų kapsulių: EU/1/19/1353/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2019 m. kovo 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

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. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

arba

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

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****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Krka 150 mg kietosios kapsulės

atazanaviras

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozės monohidratas.

Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

60 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Kapsulę reikia nuryti visą, nekramtant.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo 2 mėnesiai, laikant ne aukštesnėje nei 25 °C temperatūroje.

Pirmo atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Talpyklę laikyti sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1353/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Atazanavir Krka 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

TALPYKLĖS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Atazanavir Krka 150 mg kietosios kapsulės

atazanaviras

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozės monohidratas.

Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

60 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Kapsulę reikia nuryti visą, nekramtant.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo 2 mėnesiai, laikant ne aukštesnėje nei 25 °C temperatūroje.

Pirmo atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Talpyklę laikyti sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/19/1353/001

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****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Krka 200 mg kietosios kapsulės

atazanaviras

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozės monohidratas.

Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

60 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Kapsulę reikia nuryti visą, nekramtant.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo 2 mėnesiai, laikant ne aukštesnėje nei 25 °C temperatūroje.

Pirmo atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Talpyklę laikyti sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1353/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Atazanavir Krka 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**TALPYKLĖS ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Krka 200 mg kietosios kapsulės

atazanaviras

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozės monohidratas.

Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

60 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Kapsulę reikia nuryti visą, nekramtant.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo 2 mėnesiai, laikant ne aukštesnėje nei 25 °C temperatūroje.

Pirmo atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Talpyklę laikyti sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1353/002

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****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Atazanavir Krka 300 mg kietosios kapsulės

atazanaviras

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozės monohidratas.

Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

90 (3 x 30) kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Kapsulę reikia nuryti visą, nekramtant.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo 2 mėnesiai, laikant ne aukštesnėje nei 25 °C temperatūroje.

Pirmo atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Talpyklę laikyti sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1353/003 30 kietųjų kapsulių
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Atazanavir Krka 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

TALPYKLĖS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Atazanavir Krka 300 mg kietosios kapsulės

atazanaviras

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozės monohidratas.

Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Kapsulę reikia nuryti visą, nekramtant.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo 2 mėnesiai, laikant ne aukštesnėje nei 25 °C temperatūroje.

Pirmo atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Talpyklę laikyti sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1353/003 30 kietųjų kapsulių

EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) kietųjų kapsulių

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 pacientui

Atazanavir Krka 150 mg kietosios kapsulės
Atazanavir Krka 200 mg kietosios kapsulės
Atazanavir Krka 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 Krka ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Atazanavir Krka
3. Kaip vartoti Atazanavir Krka
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Atazanavir Krka
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Atazanavir Krka ir kam jis vartojamas

Atazanavir Krka 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 Krka sumažina ŽIV infekcijos sukeltų ligų išsivystymo riziką.

Atazanavir Krka kapsulės gali būti vartojamos suaugusiesiems ir 6 metų bei vyresniems vaikams. Gydytojas Jums paskyrė Atazanavir Krka, 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 Krka yra tinkamiausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant Atazanavir Krka

Atazanavir Krka vartoti draudžiama

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

- sutrikimui gydyti), lurazidoną (vartojamą šizofrenijai gydyti);
- vaistus, turinčius jonažolės preparatų (*Hypericum perforatum*);
- triazolamą ir geriamąjį midazolamą (vartojamus nemigai gydyti ir (ar) nerimui mažinti);
- lomitapidą, simvastatiną ir lovastatiną (vartojamus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra grazopreviro, įskaitant elbasviro / grazopreviro fiksuotų dozių derinį ir glekapreviro / pibrentasviro fiksuotų dozių derinį (vartojamus lėtinio hepatito C gydymui);
- apalutamidą (vartojamą prostatos vėžio gydymui), enkorafenibą (vartojamą vėžio gydymui), ivosidenibą (vartojamą vėžio gydymui);
- karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną (vartojamus traukulių gydymui).

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

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

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

Atazanavir Krka 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 išbėrimo, įskaitant Stevens-Johnson sindromą, atvejų. Jeigu Jums atsirastų odos išbėrimas, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Jei pastebėsite pasikeitusį širdies plakimą (pakitusį širdies susitraukimų ritmą), pasakykite apie tai savo gydytojui. Atazanavir Krka vartojantiems vaikams gali prireikti stebėti jų širdies veiklą. Tai nuspręs Jūsų vaiko gydytojas.

Vaikams

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

Kiti vaistai ir Atazanavir Krka

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

Yra ir kitų vaistų, kurių negalima vartoti kartu su Atazanavir Krka. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Svarbiausia nurodyti šiuos:

- kitus ŽIV infekcijai gydyti skirtus vaistus (pvz., indinavirą, nevirapiną ir efavirenzą);
- sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą (vartojamus lėtinio hepatito C gydymui);
- sildenafilį, vardenafilį arba tadalafilį (vartojamą vyrų impotencijai (erekcijos sutrikimui) gydyti);
- jeigu kartu su Atazanavir Krka nėštumui išvengti vartojate geriamųjų kontraceptikų („piliulių“), jų būtinai vartokite tiksliai, kaip nurodė Jūsų gydytojas, bei nepraleiskite nė vienos dozės vartojimo;
- bet kuriuos vaistus, vartojamus su padidėjusiu skrandžio rūgštingumu susijusioms ligoms gydyti (pvz., antacidinius preparatus, kurių būtina vartoti likus 1 valandai iki Atazanavir Krka vartojimo arba praėjus 2 valandoms po Atazanavir Krka vartojimo, H₂-blokatorius, tokius kaip famotidinas, ir protonų siurblio inhibitorius);
- 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);
- apiksabaną, dabigatraną, edoksabaną, rivaroksabaną, varfariną, klopidoogrelį, prazugrelį ir tikagrelorą (skiriamus kraujo krešumui mažinti);
- lamotriginą (vaistus nuo epilepsijos);
- irinotekaną (vartojamą vėžiui gydyti);
- elagoliksą (gonadotropiną atpalaiduojančio hormono receptorių antagonistus, vartojamus stipriam endometriozei sukeltam skausmui gydyti);
- fostamatinibą (vartojamą lėtinei imuninei trombocitopenijai gydyti);
- ramnamuosius preparatus (pvz., švirkščiamą midazolamą);
- buprenorfiną (vartojamą priklausomybei nuo opioidų ir skausmui gydyti);
- kortikosteroidus (visi vartojimo būdai; įskaitant deksametazoną).

Kai kurie vaistai gali sąveikauti su ritonaviru, vaistu, vartojamu kartu su Atazanavir Krka. Svarbu įspėti gydytoją, jei vartojate inhaliuojamąjį arba į nosį vartojamą kortikosteroidą, įskaitant flutikazoną ar budezonidą (alergijos simptomams ar astmai gydyti).

Atazanavir Krka vartojimas su maistu ir gėrimais

Svarbu, kad Atazanavir Krka 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 ar vaistininku.

Veikliosios Atazanavir Krka medžiagos atazanaviro išsiskiria į motinos pieną. Atazanavir Krka vartojimo metu kūdikio žindyti negalima.

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Atazanavir Krka sudėtyje yra laktozės monohidrato

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

3. Kaip vartoti Atazanavir Krka

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

Rekomenduojama Atazanavir Krka kapsulių dozė suaugusiems 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 Krka 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 Krka 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 Krka 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 kitos farmacinės formos šie vaistai (žr. atitinkamą preparato charakteristikų santrauką alternatyvioms farmacinėms formoms). Kai tik pacientas sugeba tinkamai nuryti kapsules, kitos farmacinės formos vaistus rekomenduojama pakeisti į kapsules.

Atazanavir Krka kapsules vartokite kartu su maistu (valgant ar stipriai užkandžiauojant). Nurykite kapsules jų nekramtydami.

Neatidarykite kapsulių.

Ką daryti pavartojus per didelę Atazanavir Krka dozę?

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

Jeigu atsitiktinai išgėrėte daugiau Atazanavir Krka kapsulių, negu rekomendavo Jūsų gydytojas, iš

karto kreipkitės į jį arba vykite į artimiausią ligoninę.

Pamiršus pavartoti Atazanavir Krka

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 Krka

Atazanavir Krka vartojimo negalima nutraukti, nepasitarus su gydytoju.

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

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 Atazanavir Krka, 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 atazanaviru. Gali pasireikšti sunkus su kitais simptomais susijęs išbėrimas, kuris gali būti sunkus. Nedelsdami nutraukite Atazanavir Krka 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. Suaugusiems 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 Atazanavir Krka 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.
- Atazanavir vartojantiems žmonėms nedažnai atsiranda tulžies pūslės sutrikimų. Galimi tulžies pūslės sutrikimų simptomai yra skausmas dešiniojoje ar vidurinėje viršutinės pilvo sritys dalyje, pykinimas, karščiavimas ir odos ar baltosios akių dalies pageltimas.
- Atazanavir Krka gali paveikti Jūsų inkstus, kad ir kaip gerai jie veiktų.
- Atazanavir 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 atazanavir vartojusiems pacientams pasireiškęs šalutinis poveikis. Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10):

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

Nedažni (gali pasireikšti rečiau 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 (nuolpimas), 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 rečiau 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 arba slaugytojai. 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 Krka

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Talpyklę laikyti sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo 2 mėnesiai, laikant ne aukštesnėje nei 25 °C temperatūroje.

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 Krka sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra atazanaviras.
Atazanavir Krka 150 mg kietosios kapsulės
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg atazanaviro (atazanaviro sulfato pavidalu).
Atazanavir Krka 200 mg kietosios kapsulės
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg atazanaviro (atazanaviro sulfato pavidalu).
Atazanavir Krka 300 mg kietosios kapsulės
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 300 mg atazanaviro (atazanaviro sulfato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
Kapsulės turinys: laktozė monohidratas, krosopovidonas A ir magnio stearatas. Žr. 2 skyrių “Atazanavir Krka sudėtyje yra laktozės monohidrato“.

Atazanavir Krka 150 mg kietosios kapsulės apvalkalas:

Kapsulės korpusas: titano dioksidas (E171), želatina

Kapsulės dangtelis: titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), želatina ir rašalas (šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas)

Atazanavir Krka 200 mg kietosios kapsulės apvalkalas:

Kapsulės korpusas: titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172) ir želatina

Kapsulės dangtelis: titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), želatina ir rašalas (šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas)

Atazanavir Krka 300 mg kietosios kapsulės apvalkalas:

Kapsulės korpusas: titano dioksidas ir želatina

Kapsulės dangtelis: titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), želatina ir rašalas (šelakas, titano dioksidas (E171), kalio hidroksidas)

Atazanavir Krka išvaizda ir kiekis pakuotėje

Atazanavir Krka 150 mg kietosios kapsulės

Kieta želatinos kapsulė (kapsulė), dydis numeris 1. Kapsulės korpusas yra baltos arba beveik baltos spalvos, kapsulės dangtelis yra rusvai oranžinės spalvos. Ant kapsulės dangtelio yra juodu rašalu užrašyta A150. Kapsulės turinys yra gelsvai baltos arba geltonai baltos spalvos.

Atazanavir Krka 200 mg kietosios kapsulės

Kieta želatinos kapsulė (kapsulė), dydis numeris 0. Kapsulės korpusas ir kapsulės dangtelis yra rusvai oranžinės spalvos. Ant kapsulės dangtelio yra juodu rašalu užrašyta A200. Kapsulės turinys yra gelsvai baltos arba geltonai baltos spalvos.

Atazanavir Krka 300 mg kietosios kapsulės

Kieta želatinos kapsulė (kapsulė), dydis numeris 00. Kapsulės korpusas yra baltos arba beveik baltos spalvos, kapsulės dangtelis yra tamsiai rudos spalvos. Ant kapsulės dangtelio yra juodu rašalu užrašyta A300. Kapsulės turinys yra gelsvai baltos arba geltonai baltos spalvos.

Atazanavir Krka 150 mg ir 200 mg kietosios kapsulės tiekiamos talpyklėse po 60 kietųjų kapsulių dėžutėse.

Atazanavir Krka 300 mg kietosios kapsulės tiekiamos talpyklėse po 30 kietųjų kapsulių ir 90 (3 x 30) kietųjų kapsulių dėžutėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojai

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Vokietija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

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

España

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

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Sverige

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Šis pakuočės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

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