

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Krka 150 mg kõvakapslid
Atazanavir Krka 200 mg kõvakapslid
Atazanavir Krka 300 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Atazanavir Krka 150 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 150 mg atasanaviiri (sulfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kapsel sisaldab 79,43 mg laktoosmonohüdraati.

Atazanavir Krka 200 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 200 mg atasanaviiri (sulfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kapsel sisaldab 105,91 mg laktoosmonohüdraati.

Atazanavir Krka 300 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 300 mg atasanaviiri (sulfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kapsel sisaldab 158,86 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

Atazanavir Krka 150 mg kõvakapslid

Želatiinist kõvakapsel, suurus 1. Kapsli keha on valge kuni peaaegu valge, kapsli kaas on pruunikas-oranž. Kapsli kaane peale on trükitud musta värviga „A150“. Kapsli sees on kollakas-valge kuni kollane-valge pulber.

Atazanavir Krka 200 mg kõvakapslid

Želatiinist kõvakapsel, suurus 0. Kapsli keha ja kaas on pruunikas-oranž. Kapsli kaane peale on trükitud musta värviga „A200“. Kapsli sees on kollakas-valge kuni kollane-valge pulber.

Atazanavir Krka 300 mg kõvakapslid

Želatiinist kõvakapsel, suurus 00. Kapsli keha on valge kuni peaaegu valge, kapsli kaas on tumepruun. Kapsli kaane peale on trükitud valge värviga „A300“. Kapsli sees on kollakas-valge kuni kollane-valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Atazanavir Krka kombinatsioonis väikeses annuses ritonaviiriga ja teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud HIV-1 nakkuse raviks täiskasvanutele ja lastele alates 6 aasta vanusest (vt lõik 4.2).

Täiskasvanud patsientidelt saadud viroloogiliste ja kliiniliste andmete alusel ei ole eeldatavasti kasu

patsientidele, kes on infitseeritud mitme proteaasi inhibiitori suhtes resistentsete viirustüvedega (≥ 4 PI mutatsioonid).

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Täiskasvanud

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

Lapsed (vanuses 6...18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15 kg)

Atazanaviiri kapslite annus lastele sõltub kehakaalust nagu toodud tabelis 1 ja ei tohi ületada täiskasvanutele soovitatud annust. Atazanavir Krka'i kapsleid peab võtma koos ritonaviiriga ning need tuleb manustada koos toiduga.

Tabel 1: Atazanavir Krka kapslite ja ritonaviiri annused lastele (vanuses 6...18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15 kg)

Kehakaal (kg)	Atazanavir Krka annus üks kord ööpäevas	Ritonaviiri annus üks kord ööpäevas^a
15...35	200 mg	100 mg
vähemalt 35	300 mg	100 mg

^a Ritonaviiri kapslid, tabletid või suukaudne lahus.

Lapsed (vähemalt 3 kuu vanused ja kehakaaluga vähemalt 5 kg):

Vähemalt 3 kuu vanuste ja vähemalt 5 kg kaaluvate laste jaoks on saadaval selle ravimi teised ravimvormid (vt teiste ravimvormide vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet). Teistelt ravimvormidelt kapslitele üle minna soovitatakse niipea, kui patsiendid on võimelised järjepidevalt kapsleid neelama.

Ravimvormide vahetamisel võib olla vaja muuta annust. Tutvuge vastava ravimvormi annustamistabeliga (vt teiste ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõtet).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Atazanaviiri kasutamist koos ritonaviiriga maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Atazanavir Krka koos ritonaviiriga kasutamine kerge maksakahjustusega patsientidel nõuab ettevaatust. Atazanavir Krka't koos ritonaviiriga ei tohi kasutada keskmise ja raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Kui ritonaviir jäetakse ära esialgselt soovitatud ritonaviiriga võimendatud raviskeemist (vt lõik 4.4), võib võimendamata Atazanavir Krka't kerge maksakahjustuse korral kasutada annuses 400 mg ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel vähendatud annuses 300 mg üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.2). Võimendamata Atazanavir Krka't ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel.

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

Raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal:

Atazanavir Krka 300 mg koos 100 mg ritonaviiriga ei pruugi tagada atazanaviiri piisavat

ekspositsiooni, eriti kui atasanaviiri või kogu raviskeemi efektiivsus on vähenenud resistentsuse tõttu. Piiratud hulga andmete ning patsientidevaheliste erinevuste tõttu võib raseduse ajal adekvaatse ekspositsiooni tagamiseks kaaluda terapeutilist ravimikontsentratsiooni jälgimist (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*).

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

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

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

Sünnitusjärgne periood:

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

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

Lapsed (alla 3 kuu vanused)

Ohutusega seotud põhjustel ei tohi Atazanavir Krka't kasutada lastel vanuses alla 3 kuud, võttes arvesse võimalikku kernikteruse riski.

Manustamisviis

Suukaudne. Kapslid tuleb neelata tervena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

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

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

Kasutamine koos rifampitsiiniga (vt lõik 4.5).

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

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

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

Kasutamine koos glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuses kombinatsiooniga (vt lõik 4.5)

Kasutamine koos preparaatidega, mis sisaldavad lihtnaistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Kaasnevad haigused

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

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

Neerukahjustus: neerukahjustusega patsientidele ei ole annuse kohandamine vajalik. Hemodialüüsi saavatele patsientidele ei ole soovitatav kasutada Atazanavir Krka't (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

QT-intervalli pikenemine: kliinilistes uuringutes atasanaviiriga on täheldatud asümptomaatilist PR-intervalli pikenemist. PR-intervalli pikenemist indutseerivate ravimite kasutamine nõuab ettevaatust. Teadaoleva juhtehäirega (teise astme või raskem atrioventrikulaarblokaad või Hisi kimbu blokaad) patsientidel nõuab Atazanavir Krka kasutamine ettevaatust ning seda võib määrata ainult siis, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõik 5.1). Ettevaatus on vajalik, kui Atazanavir Krka't manustatakse koos ravimitega, mis potentsiaalselt pikendavad QT-intervalli ja/või manustatakse patsientidele, kellel esinevad riskifaktorid (bradükardia, kaasasündinud pikenenud QT-intervall, elektrolüütide tasakaalu häired (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

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

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

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

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

Hüperbilirubineemia

Atazanaviiri saanud patsientidel on esinenud UDP-glükuronosüültransferaasi (UGT) inhibeerimisest tingitud kaudse (mittekonjugeeritud) bilirubiini sisalduse pöörduv suurenemine (vt lõik 4.8).

Atazanaviiri saavatel patsientidel peab kaaluma bilirubiinisisalduse suurenemisega koos ilmneva maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu korral nende alternatiivseid etioloogiaid. Kui ikterus või skleerade kollasus on patsiendile vastuvõetamatu, võib Atazanavir Krka asemel kaaluda alternatiivset retroviirusvastast ravi. Atazanaviiri annuse vähendamine ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada ravitoime vähenemist ning resistentsuse tekkimist.

Ka indinaviir on seotud UGT inhibeerimisest tingitud kaudse (mittekonjugeeritud) hüperbilirubineemiaga. Atazanaviiri ja indinaviiri kombineerimist ei ole uuritud ja nende samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Ritonaviiri ärajätmine ainult piiravatel tingimustel

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

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

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

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

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

Kolelitiaas

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

Krooniline neeruhaigus

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

Nefrolitiaas

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit,

generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

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

Lööve ja sellega seotud sündroomid

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

Teatatud on Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), multiformse erüteemi, toksiliste nahalöövetega ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööbe sündroomi (DRESS) tekkest atazanaviiri kasutanud patsientidel. Patsientidele tuleb selgitada, et nad jälgiksid hoolikalt nahareaktsioonide tunnuste ja sümptomite teket. Raske lööbe korral tuleb Atazanavir Krka kasutamine lõpetada.

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

Koostoimed teiste ravimitega

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

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

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

Erektsioonihäirete raviks kasutatavad PDE5 inhibiitorid: eriline ettevaatus on vajalik PDE5 inhibiitorite (sildenafil, tadalafil või vardenafiil) määramisel erektsioonihäirete raviks patsientidele, kes saavad Atazanavir Krka't. Atazanavir Krka manustamisel koos nende ravimitega võib nende kontsentratsioon oluliselt suurened ja põhjustada PDE5-st tingitud kõrvaltoimeid nagu hüpotensioon, nägemise muutused ja priapism (vt lõik 4.5).

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

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

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

Salmeterooli ja Atazanavir Krka samaaegsel kasutamisel võivad sagedamini esineda salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed. Salmeterooli kasutamine koos Atazanavir Krka'ga ei ole soovitatav

(vt lõik 4.5).

Atazanaviiri imendumine võib väheneda juhul, kui mao pH on tõusnud, põhjusest olenemata.

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

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

Lapsed

Ohutus

Lastel on täheldatud täiskasvanutega võrreldes sagedasemat asümptomaatilist PR-intervalli pikenemist. Lastel on teatatud asümptomaatilise esimese ja teise astme AV-blokaadist (vt lõik 4.8). PR-intervalli pikenemist indutseerida võivate ravimite kasutamisel on vajalik ettevaatus. Varasemalt olemasolevate juhtehäirete (teise või kõrgema astme atrioventikulaarne või Hisi kimbu blokaad) korral võib Atazanavir Krka't kasutada ettevaatusega vaid siis, kui eeldatav kasu on suurem riskist. Kliiniliste leidude (nt bradükardia) korral on soovitatav kardialne monitooring.

Efektiivsus

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

Abiained

Laktoos

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

Atazanavir Krka manustamine koos grasopreviiri sisaldavate ravimitega, sealhulgas elbasviiri/grasopreviiri fikseeritud annuses kombinatsiooniga on vastunäidustatud, kuna grasopreviiri ja elbasviiri plasmakontsentratsioonid suurenevad ning grasopreviiri kontsentratsiooni suurenemise tõttu võib suurendada ALAT-i tõusu risk (vt lõik 4.3). Atazanaviiri manustamine koos glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuses kombinatsiooniga on vastunäidustatud, kuna võib suurendada ALAT-i tõusu risk glekapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioonide märkimisväärse suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).

Muud koostoimed

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

atasanaviiri raviskeem (vt lõik 4.4).

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

Tabel 2: Atasanaviiri ja teiste ravimite vahelised koostoimed

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

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

<p>Didanosiin (puhverdatud tabletid) 200 mg/stavudiin 40 mg, mõlemad üksikannusena (atasanaviir 400 mg ühekordne annus)</p>	<p>Atasanaviir, manustatud samaaegselt koos ddi+d4T (tühja kõhuga) Atasanaviir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atasanaviir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atasanaviir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atasanaviir, manustatud 1 tund pärast ddi+d4T (tühja kõhuga) Atasanaviir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atasanaviir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atasanaviir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Atasanaviiri kontsentratsioon vähenes oluliselt manustamisel koos didanosiiini (puhverdatud tabletid) ja stavudiiniga. Koostoime mehhanismiks on atasanaviiri lahustuvuse vähenemine seoses pH väärtuse suurenemisega didanosiiini puhverdatud tablettides olevate hapet neutraliseerivate komponentide toimel. Olulist mõju didanosiiini ja stavudiini kontsentratsioonile ei täheldatud.</p>	<p>Didanosiiini tuleb võtta tühja kõhuga 2 tundi pärast koos toiduga võetud atasanaviiri. Stavudiini ja atasanaviiri kooskasutamine ei muuda arvatavalt oluliselt stavudiini ekspositsiooni.</p>
<p>Didanosiin (gastroresistentne kapsel) 400 mg ühekordne annus (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Didanosiin (koos toiduga) Didanosiin AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosiin C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosiin C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Manustamisel koos didanosiiini gastroresistentse kapsliga ei täheldatud olulist mõju atasanaviiri kontsentratsioonile, kuid manustamine koos toiduga vähendas didanosiiini kontsentratsiooni.</p>	
<p>Tenofoviir-disoproksiilfumaraat 300 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraati vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile.</p> <p>Uuringud HIV-infektsiooniga patsientidel.</p>	<p>Atasanaviir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atasanaviir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)* Atasanaviir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>*Atasanaviir/ritonaviir 300/100 mg manustatuna koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg (n=39) võrreldi erinevate kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsil atasanaviiri/ritonaviiriga 300/100 mg (n=33).</p> <p>Atasanaviiri/ritonaviiri efektiivsus kombinatsioonis koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga eelnevalt ravi saanud patsientidel selgus kliinilisest uuringust 045 ja eelnevat ravi mittesaanud patsientidel kliinilisest uuringust 138 (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Atasanaviiri ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi koostoime mehhanism ei ole teada.</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga koosmanustamisel on soovitatav manustada 300 mg atasanaviiri koos 100 mg ritonaviiri ja 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga (kõik ühekordse annusena koos toiduga).</p>

<p>Tenofoviir-disoproksiilfumaraat 300 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraati vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile.</p>	<p>Tenofoviir disoproksiilfumaraat AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofoviir disoproksiilfumaraat C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofoviir disoproksiilfumaraat C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Patsiente tuleb hoolikalt jälgida tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga seotud kõrvaltoimete suhtes, sealhulgas neerukahjustuse suhtes.</p>
<p><i>Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId)</i></p>		
<p>Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atasanaviir (õhtul): kõik manustatud koos toiduga Atasanaviir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atasanaviir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atasanaviir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Efavirensi manustamine koos atasanaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4)</p>
<p>Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 200 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atasanaviir (õhtul): kõik manustatud koos toiduga Atasanaviir AUC ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atasanaviir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atasanaviir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%)*/** * Kui võrreldi atasanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg üks kord ööpäevas manustatuna õhtul ilma efavirensita. Atasanaviiri C_{min}, vähenemine võib olla negatiivse mõjuga atasanaviiri efektiivsusele. Efavirensi/atasanaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 induktsioon. ** varasema võrdluse põhjal.</p>	
<p>Nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>Uuring HIV-infektsiooniga patsientidel</p>	<p>Nevirapiin AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapiin C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapiin C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atasanaviir AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Atasanaviir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%)* Atasanaviir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%)*</p> <p>* Kui võrreldi atasanaviiri 300 mg ja ritonaviiri 100 mg ilma nevirapiiniga. Atasanaviiri C_{min}, vähenemine võib olla negatiivse mõjuga atasanaviiri efektiivsusele. Nevirapiini/atasanaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 induktsioon.</p>	<p>Nevirapiini manustamine koos atasanaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4)</p>
<p><i>Integraasi inhibiitorid</i></p>		
<p>Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir/ritonaviir)</p>	<p>Raltegraviir AUC ↑41% Raltegraviir C_{max} ↑24% Raltegraviir C_{12hr} ↑77%</p> <p>Toimemehhanismiks on UGT1A1 inhibeerimine</p>	<p>Raltegraviiri annust ei ole vaja muuta.</p>
<p>ANTIBIOOTIKUMID</p>		

<p>Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Klaritromütsiin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromütsiin C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromütsiin C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klaritromütsiin 14-OH klaritromütsiin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromütsiin C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromütsiin C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atasanaviir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atasanaviir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atasanaviir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Klaritromütsiini annuse vähendamisel võib 14-OH klaritromütsiini kontsentratsioon langeda alla terapeutilist taset. Klaritromütsiini/atasanaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine.</p>	<p>Annuse vähendamine ei ole soovitatav; seetõttu on vajalik ettevaatus atasanaviiri manustamisel koos klaritromütsiiniga.</p>
SEENTEVASTASED AINED		
<p>Ketokonasool 200 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Ei täheldatud olulist mõju atasanaviiri kontsentratsioonile.</p>	<p>Ketokonasooli ja itrakonasooli tuleb koos atasanaviiri/ritonaviiriga kasutada ettevaatusega; ketokonasooli ja itrakonasooli suured annused (>200 mg/ööpäevas) ei ole soovitatavad.</p>
<p>Itrakonasool</p>	<p>Itrakonasool, nagu ka ketokonasool, on CYP3A4 tugev inhibiitor ning substraat.</p>	
	<p>Teiste võimendatud PI-de ja ketokonasooli kohta saadud andmete alusel, kus ketokonasooli AUC suurenes 3 korda, võib eeldada, et atasanaviir/ritonaviir suurendavad ketokonasooli või itrakonasooli kontsentratsiooni.</p>	
<p>Vorikonasool 200 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>Vähemalt ühe funktsionaalse CYP2C19 alleeliga isikud.</p>	<p>Vorikonasool AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonasool C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonasool C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atasanaviir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atasanaviir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atasanaviir C_{min} ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonaviir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonaviir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonaviir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Enamusel vähemalt ühe funktsionaalse CYP2C19 alleeliga patsientidest võib eeldada nii vorikonasooli kui ka atasanaviiri ekspositsiooni vähenemist.</p>	<p>Vorikonasooli ja atasanaviiri koos ritonaviiriga samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, kui kasu/riski suhte põhjal ei ole vorikonasooli kasutamine vajalik (vt lõik 4.4).</p> <p>Kui patsient vajab ravi vorikonasooliga tuleks võimalusel määrata CYP2C19 genotüüp.</p> <p>Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vältimatu, tuleb vastavalt CYP2C19 staatusele arvestada järgneva soovitusi:</p> <p>- vähemalt ühe funktsionaalse CYP2C19 alleeliga patsientidel, nii vorikonasooli (kliinilised nähud) kui ka atasanaviiri (viroloogiline</p>

<p>Vorikonasool 50 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>Funktsionaalse CYP2C19 alleelita isikud.</p>	<p>Vorikonasool AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonasool C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonasool C_{min} ↑765% (↑571% ↑1,020%)</p> <p>Atasanaviir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atasanaviir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atasanaviir C_{min} ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonaviir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonaviir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonaviir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Vähestel ilma funktsionaalse CYP2C19 alleelita patsientidel võib eeldada vorikonasooli ekspositsiooni olulist suurenemist.</p>	<p>ravivastus) efektiivsuse vähenemise hoolikas kliiniline jälgimine.</p> <p>- ilma funktsionaalse CYP2C19 alleelita patsiendid, soovitatav on vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete hoolikas kliiniline jälgimine.</p> <p>Kui genotüpiseerimine ei ole võimalik, tuleb teostada täielik ohutuse ja efektiivsuse järelevalve.</p>
<p>Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atasanaviiri/ritonaviiri samaaegne manustamine koos flukonasooliga ei mõjutanud oluliselt atasanaviiri ja flukonasooli kontsentratsioone.</p>	<p>Flukonasooli ja atasanaviiri annuseid ei ole vaja kohandada.</p>
<p>MÜKOBAKTERITE VASTASED RAVIMID</p>		
<p>Rifabutiin 150 mg kaks korda nädalas (atasanaviir 300 mg ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Rifabutiin AUC ↑48% (↑19% ↑84%)** Rifabutiin C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%)** Rifabutiin C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%)**</p> <p>25-O-desatsetüül-rifabutiin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)** 25-O-desatsetüül-rifabutiin C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%)** 25-O-desatsetüül-rifabutiin C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%)**</p> <p>** Võrrelduna vaid rifabutiiniga 150 mg üks kord ööpäevas. Kogu rifabutiin ja 25-O-desatsetüül-rifabutiin AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Varasemates uuringutes rifabutiin ei mõjutanud atasanaviiri farmakokineetikat.</p>	<p>Kasutamisel koos atasanaviiriga on rifabutiini soovitatavaks annuseks 150 mg 3 korda nädalas kindlatel nädalapäevadel (näiteks esmaspäeval, kolmapäeval, reedel). Rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, kaasa arvatud neutroopenia ja uveiit, täpsema jälgimise vajadus on seotud rifabutiini ekspositsiooni arvatava suurenemisega. Edasine rifabutiini annuse vähendamine kuni annuseni 150 mg kaks korda nädalas kindlatel nädalapäevadel on soovitatav, kui patsient ei talu annust 150 mg 3 korda nädalas. Tuleb silmas pidada, et annus 150 mg kaks korda nädalas ei pruugi tagada rifabutiini optimaalset ekspositsiooni, mistõttu on risk resistentsusele rifabutiini suhtes ja ravi ebaõnnestumisele. Atasanaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.</p>
<p>Rifampitsiin</p>	<p>Rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija ja põhjustab atasanaviiri AUC vähenemise 72%, mille tulemusena võib tekkida ravi viroloogiline ebaõnnestumine ja resistentsus. Vähenenud ekspositsiooni kompenseerimisel atasanaviiri või teiste proteaasi inhibiitorite ja ritonaviiri annuste suurendamisega on täheldatud maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.</p>	<p>Rifampitsiini ja atasanaviiri kombinatsiooni kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<p>ANTIPSÜHHOOTILISED AINED</p>		

Kvetiapiin	Kvetiapiini kontsentratsioon suureneb CYP3A4 inhibeerimise tõttu atasanaviiri poolt.	Kvetiapiini manustamine koos atasanaviiriga on vastunäidustatud, sest atasanaviiri toimele võib suureneva kvetiapiiniga seotud toksilisus. Kvetiapiini plasmakontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada kooma (vt lõik 4.3).
Lurasidoon	Atasanaviir tõstab eeldatavasti lurasidooni plasmataset CYP3A4 inhibeerimise tõttu.	Lurasidooni manustamine koos atasanaviiriga on vastunäidustatud, kuna sel juhul võib suureneva lurasidooniga seotud toksilisus (vt lõik 4.3).
MAOHAPPE SEKRETSIOONI VÄHENDAVALD RAVIMID		
<i>H₂-retseptori antagonistid</i>		
Ilma tenofoviirdisoproksiilita		
Atasanaviiri/ritonaviiri soovitatav annus 300/100 mg üks kord ööpäevas HIV-infektsiooniga patsientidel		Patsientidel, kes ei kasuta tenofoviirdisoproksiili , tuleb atasanaviiri 300 mg ja ritonaviiri 100 mg kombinatsiooni manustamisel koos H ₂ -retseptori antagonistiga jälgida, et ei ületataks 20 mg kaks korda ööpäevas famotidiini või sellega ekvivalentset annust. Kui suurema H ₂ -retseptori antagonistide annuse (nt famotidiini 40 mg kaks korda ööpäevas või sellega ekvivalentne annus) kasutamine on vajalik, tuleb kaaluda 300/100 mg atasanaviiri/ritonaviiri annuse suurendamist kuni 400/100 mg.
Famotidiin 20 mg kaks korda ööpäevas	Atasanaviir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atasanaviir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atasanaviir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas	Atasanaviir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atasanaviir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atasanaviir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
Atasanaviiri/ritonaviiri suurendatud annus 400/100 mg üks kord ööpäevas tervetel vabatahtlikel		
Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas	Atasanaviir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atasanaviir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atasanaviir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg üks kord ööpäevas (mis vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile)		
HIV-infektsiooniga patsientidel soovitatavas annuses 300/100 mg atasanaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas		Patsientidel, kes kasutavad tenofoviirdisoproksiilfumaraati kui atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni manustamist koos nii tenofoviirdisoproksiili kui ka H ₂ -retseptori antagonistiga peetakse mõõdapäasmatuks, on soovitatav atasanaviiri/ritonaviiri annuse suurendamine kuni 400/100 mg. Famotidiini annusele 40 mg kaks korda ööpäevas ekvivalentset annust ei tohi ületada.
Famotidiin 20 mg kaks korda ööpäevas	Atasanaviir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atasanaviir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%)* Atasanaviir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas	Atasanaviir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atasanaviir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%)* Atasanaviir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%)*	
HIV-infektsiooniga patsientidel suurendatud annuses 400/100 mg atasanaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas		
Famotidiin 20 mg kaks korda ööpäevas	Atasanaviir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atasanaviir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atasanaviir C _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas	Atasanaviir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atasanaviir C _{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atasanaviir C _{min} ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	

	<p>* Ühekordne annus koos söögiga võrreldes atasanaviiriga 300 mg üks kord ööpäevas koos ritonaviiri 100 mg üks kord ööpäevas ja tenofoviirdisoproksiiliga 300 mg. Kui võrrelda atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos ritonaviiriga 100 mg üks kord ööpäevas <i>ilma tenofoviirdisoproksiilita</i> võib eeldada atasanaviiri kontsentratsiooni täiendavat ligikaudu 20% langust.</p> <p>Koostoime mehhanismiks on atasanaviiri lahustuvuse vähenemine mao pH suurenemise tõttu H₂ blokaatorite toimetel.</p>	
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>		
<p>Omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atasanaviir (hommikul): 2 tundi pärast omeprasooli Atasanaviir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atasanaviir C_{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atasanaviir C_{min} ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>Atasanaviiri manustamine koos ritonaviiri ja prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav. Kui see on vältimatu, on soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine koos annuse suurendamisega atasanaviiri kuni 400 mg koos 100 mg ritonaviiriga; 20 mg omeprasoolile vastavat prootonpumba inhibiitori annust ei tohi ületada (vt lõik 4.4).</p>
<p>Omeprasool 20 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atasanaviir (hommikul): 1 tund pärast omeprasooli Atasanaviir AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Atasanaviir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%)* Atasanaviir C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%)*</p> <p>* Kui võrreldi atasanaviiri 300 mg üks kord ööpäevas koos ritonaviiriga 100 mg üks kord ööpäevas. AUC, C_{max}, ja C_{min} vähenemine ei muutunud, kui atasanaviiri/ritonaviiri suurendatud annuse manustamine (400/100 mg üks kord ööpäevas) eraldati omeprasoolist ajaliselt 12 tundi. Kuigi vastavad uuringud puuduvad, võib eeldada sama ka teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel. See atasanaviiri ekspositsiooni vähenemine võib olla negatiivse mõjuga atasanaviiri efektiivsusele. Koostoime mehhanismiks on atasanaviiri lahustuvuse vähenemine mao sisu pH suurenemisel prootonpumba inhibiitori toimetel.</p>	
<i>Antatsiidid</i>		
<p>Antatsiidid ja puhvreid sisaldavad ravimid</p>	<p>Atasanaviiri plasmakontsentratsiooni langus võib olla tingitud mao pH suurenemisest, kui samaaegselt atasanaviiriga manustati antatsiidide, sh puhverdatud ravimeid.</p>	<p>Atasanaviiri tuleb manustada 2 tundi enne või 1 tund pärast antatsiide või puhvrit sisaldavat ravimit.</p>
ALFA 1-ADRENORETSEPTORITE ANTAGONISTID		
<p>Alfusosiin</p>	<p>Alfusosiini kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mis võib põhjustada hüpotensiooni. Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.</p>	<p>Alfusosiini kasutamine koos atasanaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)</p>
ANTIKOAGULANDID		
<i>Otsese toimega antikoagulandid (DOAC)</i>		

Apiksabaan Rivaroksabaan	<p>Apiksabaani ja rivaroksabaani kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mille tulemusena võib suurened veritsusohk (verejooksu risk). Koostoime mehhanism on CYP3A4 / ja P-gp inhibeerimine atasanaviiri/ritonaviiri poolt.</p> <p>Ritonaviir on tugev CYP3A4 ja P-gp inhibiitor.</p> <p>Atasanaviir on CYP3A4 inhibiitor. Võimalik P-gp inhibeerimine atasanaviiri poolt on teadmata ja seda ei saa välistada.</p>	Apiksabaani või rivaroksabaani ja atasanaviiri koos ritonaviiriga koosmanustamine ei ole soovitatav.
Dabigatraan	<p>Dabigatraani kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mille tulemusena võib suurened veritsusohk (verejooksu risk). Koostoime mehhanism on P-gp inhibeerimine.</p> <p>Ritonaviir on tugev P-gp inhibiitor.</p> <p>Võimalik P-gp inhibeerimine atasanaviiri poolt on teadmata ja seda ei saa välistada.</p>	Dabigatraani ja atasanaviiri koos ritonaviiriga koosmanustamine ei ole soovitatav.
Edoksabaan	<p>Edoksabaani kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mille tulemusena võib suurened veritsusohk (verejooksu risk). Koostoime mehhanism on P-gp inhibeerimine atasanaviiri/ritonaviiri poolt.</p> <p>Ritonaviir on tugev P-gp inhibiitor.</p> <p>Võimalik P-gp inhibeerimine atasanaviiri poolt on teadmata ja seda ei saa välistada.</p>	<p>Edoksabaani kasutamisel koos atasanaviiriga tuleb olla ettevaatlik.</p> <p>Edoksabaani sobivate annustamissoovituste kohta edoksabaani ja P-gp inhibiitorite koosmanustamisel, tutvuge palun edoksabaani ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudega 4.2 ja 4.5.</p>
<i>K-vitamiini antagonistid</i>		
Varfariin	Atasanaviiri samaaegsel kasutamisel võib tekkida varfariini kontsentratsiooni suurenemine või vähenemine.	Atasanaviiriga ravi ajal on soovitatav hoolikalt jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtusi, eriti ravi alguses.
EPILEPSIAVASTASED AINED		
Karbamasepiin	Atasanaviir võib karbamasepiini plasmataset tõsta CYP3A4 inhibeerimise tõttu. Karbamasepiini indutseeriva toime tõttu ei saa välistada atasanaviiri ekspositsiooni vähenemist.	Ettevaatus on vajalik karbamasepiini kasutamisel koos atasanaviiriga. Vajadusel tuleb jälgida karbamasepiini kontsentratsiooni seerumis ning annust vastavalt kohandada. Tuleb hoolikalt jälgida patsiendi viroloogilist ravivastust.
Fenütoin, fenobarbitaal	CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerimise tõttu võib ritonaviir vähendada fenütoiini ja/või fenobarbitaali plasmataset. Fenütoiini/fenobarbitaali indutseeriva toime tõttu ei saa välistada atasanaviiri ekspositsiooni vähenemist.	<p>Ettevaatus on vajalik fenobarbitaali ja fenütoiini kasutamisel koos atasanaviiri/ritonaviiriga.</p> <p>Kui atasanaviiri/ritonaviiri manustatakse koos fenütoiini või fenobarbitaaliga, tuleb fenütoiini või fenobarbitaali annust kohandada.</p> <p>Tuleb hoolikalt jälgida patsiendi viroloogilist ravivastust.</p>

Lamotrigiin	UGT1A4 induktsiooni tõttu võib lamotrigiini ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsel manustamisel väheneda lamotrigiini plasmakontsentratsioon.	Ettevaatus on vajalik lamotrigiini kasutamisel koos atasanaviiri/ritonaviiriga. Vajadusel tuleb jälgida lamotrigiini kontsentratsiooni ning annust vastavalt kohandada.
KASVAJATEVASTASED RAVIMID JA IMMUNOSUPRESSANDID		
<i>Kasvajatevastased ravimid</i>		
Irinotekaan	Atasanaviir inhibeerib UGT-d ja võib mõjutada irinotekaani metabolismi, see võib suurendada irinotekaani toksilisust.	Atasanaviiri kasutamisel koos irinotekaaniga tuleb patsienti hoolikalt jälgida irinotekaaniga seotud kõrvaltoimete osas.
<i>Immunosuppressandid</i>		
Tsüklosporiin Takroliimus Siroliimus	Nende immunosuppressantide kontsentratsioonid võivad suureneda manustamisel koos atasanaviiriga CYP3A4 inhibeerimise tõttu.	Soovitav on nende ravimite terapeutilise kontsentratsiooni sagedasem jälgimine kuni nende tase plasmast stabiliseerub.
KARDIOVASKULAARSED RAVIMID		
<i>Antiarütmikumid</i>		
Amiodaroon, süsteemselt manustatud lidokaiin, kinidiin	Antiarütmikumide kontsentratsioon võib suureneda, kui neid manustatakse koos atasanaviiriga. Amiodarooni või süsteemselt manustatud lidokaiini/atasanaviiri koostoime mehhanism on CYP3A inhibeerimine. Kinidiinil on kitsas terapeutiline ulatus ning atasanaviiri võimaliku CYP3A inhibeerimise tõttu on selle kasutamine vastunäidustatud.	Ettevaatus on vajalik ning võimaluse korral on soovitatav terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine. Kinidiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud. (vt lõik 4.3).
<i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i>		
Bepридиil	Atasanaviiri ei tohi kasutada koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ning millel on kitsas terapeutiline indeks.	Kasutamine koos bepridiiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Diltiaseem 180 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Diltiaseem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiaseem C _{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiaseem C _{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Desatsetüül-diltiaseem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desatsetüül-diltiaseem C _{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Desatsetüül-diltiaseem C _{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Olulist toimet atasanaviiri kontsentratsioonile ei täheldatud. Võrreldes ainult atasanaviiri kasutamisega esines PR intervalli maksimumi suurenemine. Atasanaviiri/ritonaviiri samaaegset kasutamist ei ole uuritud. Diltiaseemi/atasanaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine.	Soovitav on diltiaseemi algannuse vähendamine 50% koos hilisema tiitrimisega vastavalt EKG monitooringule.
Verapamiil	Verapamiili kontsentratsioon seerumis võib suureneda atasanaviiri toimele CYP3A4 inhibeerimise tõttu.	Ettevaatus on vajalik verapamiili samaaegsel kasutamisel koos atasanaviiriga.
KORTIKOSTEROIDID		

<p>Flutikasoonpropionaat intranasaalselt 50 µg 4 korda ööpäevas 7 päeva jooksul (ritonaviir 100 mg kapslid kaks korda ööpäevas)</p>	<p>Flutikasoonpropionaadi tase plasmas suureneb oluliselt, kusjuures endogeense kortisooli tase väheneb ligikaudu 86% (90% usaldusvahemik 82...89%). Flutikasoonpropionaadi inhaleerimisel võib eeldada tugevamat toimet. Süsteemseid kortikosteroidide toimeid, sealhulgas Cushing'i sündroomi ja neerupealiste supressiooni on kirjeldatud ritonaviiri ja inhaleeritavat või intranasaalselt manustatavat flutikasoonpropionaati saanud patsientidel; seda võib esineda ka teiste P450 3A raja kaudu metaboliseeruvate kortikosteroidide, nt budesoniidi puhul. Flutikasooni kõrge süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri plasmatasemele on siiani teadmata. Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine.</p>	<p>Atasanaviiri/ritonaviiri ning nende glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, kui eeldatav kasu ravist ei ületa kortikosteroidide võimalikku süsteemsete toimete riski. (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleks glükokortikoidide annuse vähendamist koos paiksete ja süsteemsete toimete hoolika jälgimisega või kasutada glükokortikoide, mis ei ole CYP3A4 substraadid (nt beklometasoon). Lisaks sellele tuleb glükokortikoidide ärajätmisel vähendada annust astmeliselt pika aja jooksul.</p>
<p>EREKTSIOONIHÄIRETE RAVIMID</p>		
<p><i>PDE5 inhibiitorid</i></p>		
<p>Sildenafilfiil, tadalafilfiil, vardenafiil</p>	<p>Sildenafilfiil, tadalafilfiil ja vardenafiil metaboliseeritakse CYP3A4 kaudu. Samaaegsel kasutamisel koos atasanaviiriga võib suurendada PDE5 inhibiitori kontsentratsioon ja sageneda PDE5-seotud kõrvaltoimed, sealhulgas hüpotensioon, nägemise muutused ja priapism. Selle koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine.</p>	<p>Patsiente tuleb teavitada nende võimalike kõrvaltoimete tekkest, kui PDE5 inhibiitoreid kasutatakse erektsioonihäirete raviks koos atasanaviiriga (vt lõik 4.4). Vt ka PULMONAALNE ARTERIAALNE HÜPERTENSIOON selles tabelis täiendavaks informatsiooniks atasanaviiri samaaegseks kasutamiseks koos sildenafilfiiliga.</p>
<p>TAIMSED PREPARAADID</p>		
<p>Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Naistepuna kasutamine samaaegselt koos atasanaviiriga võib põhjustada atasanaviiri taseme olulise vähenemise plasmas. Selle põhjuseks võib olla CYP3A4 induktsioon. Terapeutilise toime kadumise oht ja resistentsuse tekkerisk (vt lõik 4.3).</p>	<p>Atasanaviiri samaaegne kasutamine koos naistepuna preparaatidega on vastunäidustatud.</p>
<p>HORMONAALSED RASESTUMISVASTASED VAHENDID</p>		

<p>Etüüülöstradiool 25 µg + norgestimaat (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Etüüülöstradiool AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etüüülöstradiool C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etüüülöstradiool C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimaat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimaat C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimaat C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Kuigi vaid atasanaviiri kasutamisel suurenes etüüülöstradioli kontsentratsioon nii UGT kui ka CYP3A4 inhibeerimise tõttu, põhjustas atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamine etüüülöstradioli taseme vähenemist ritonaviiri indutseeriva toime tõttu.</p> <p>Progestiini ekspositsiooni suurenemine võib viia sellega seotud kõrvaltoimete (nt insuliinresistentsus, düslipideemia, akne ja määrimine) ning mõjutada ravisoostumust.</p>	<p>Kui suukaudselt manustatavaid kontratseptiive kasutatakse samaaegselt koos atasanaviiri/ritonaviiriga, peaks suukaudne kontratseptiiv sisaldama soovitatavalt vähemalt 30 mikrogrammi etüüülöstradioli ning patsiendile tuleb selgitada kontratseptiivi selle annuse täpse järgimise vajalikkust. Atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni samaaegset kasutamist koos teiste hormonaalsete kontratseptiividega või norgestimaadi asemel teist progestogeeni sisaldava suukaudse kontratseptiiviga ei ole uuritud ning seetõttu tuleb neist hoiduda. Soovitatav on kasutada teisi usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.</p>
<p>Etüüülöstradiool 35 µg + noretindroon (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Etüüülöstradioli AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Etüüülöstradioli C_{max} ↑15% (↓1% ↑32%) Etüüülöstradioli C_{min} ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindrooni AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindrooni C_{max} ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindrooni C_{min} ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Progestiini ekspositsiooni suurenemine võib viia sellega seotud kõrvaltoimete tekkeni (nt insuliinresistentsus, düslipideemia, akne ja määrimine) ning mõjutada seeläbi ravisoostumust.</p>	
<p>LIPIDISALDUST MUUTVAD AINED</p>		
<p><i>HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid</i></p>		
<p>Simvastatiin Lovastatiin</p>	<p>Simvastatiini ja lovastatiini metabolism on väga CYP3A4 sõltuv ning manustamine koos atasanaviiriga võib põhjustada nende kontsentratsiooni suurenemist.</p>	<p>Simvastatiini või lovastatiini samaaegne kasutamine koos atasanaviiriga on vastunäidustatud müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi tekkeriski suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).</p>
<p>Atorvastatiin</p>	<p>Müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi tekkeriski suurenemine on võimalik atorvastatiini kasutamisel, mis metaboliseerub CYP3A4 kaudu.</p>	<p>Atorvastatiini samaaegne kasutamine koos atasanaviiriga ei ole soovitatav. Kui atorvastatiini kasutamine osutub hädavajalikuks, tuleb kasutada atorvastatiini võimalikult väikest annust koos ohutuse hoolika jälgimisega.</p>

Pravastatiin Fluvastatiin	Kuigi uuringud puuduvad, võib eeldada pravastatiini või fluvastatiini ekspositsiooni suurenemist kasutamisel koos proteaasi inhibiitoriga. Pravastatiin ei metaboliseeru CYP3A4 kaudu. Fluvastatiin metaboliseerub osaliselt CYP2C9 kaudu.	Vajalik on ettevaatus.
<i>Teised lipiidisisaldust muutvad ained</i>		
Lomitapiid	Lomitapiid on väga CYP3A4 metabolismist sõltuv ja atasanaviiri koos ritonaviiriga koosmanustamisel võib kontsentratsioon suureneda.	Lomitapiidi ja atasanaviiri koos ritonaviiriga koosmanustamine on vastunäidustatud võimaliku transaminaaside aktiivsuse olulise tõusu ja hepatotoksilisuse tõttu (vt lõik 4.3).
INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID		
Salmeterool	Kasutamisel koos atasanaviiriga võib suureneda salmeterooli kontsentratsioon ja sagedana salmeterooliga seotud kõrvaltoimed. Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Salmeterooli kasutamine koos atasanaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
OPIOIDID		
Buprenorfiin, üks kord ööpäevas, püsiv säilitusannus (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)	Buprenorfiin AUC ↑67% Buprenorfiin C _{max} ↑37% Buprenorfiin C _{min} ↑69% Norbuprenorfiin AUC ↑105% Norbuprenorfiin C _{max} ↑61% Norbuprenorfiin C _{min} ↑101% Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 ja UGT1A1 inhibeerimine. Ei mõjuta oluliselt atasanaviiri kontsentratsiooni (kui seda manustatakse koos ritonaviiriga).	Samaaegne kasutamine koos atasanaviiri ja ritonaviiriga eeldab sedatsiooni ja kognitiivse funktsiooni kliinilist jälgimist. Vajalik võib olla buprenorfiini annuse vähendamine.
Metadoon, püsiv säilitusannus (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Ei täheldatud olulist mõju metadooni kontsentratsioonile. Arvestades et ritonaviiri väikesed annused (100 mg kaks korda ööpäevas) ei näidanud olulist mõju metadooni kontsentratsioonile, ei saa nende andmete põhjal eeldada koostoimeid metadooni manustamisel koos atasanaviiriga.	Metadooni manustamisel koos atasanaviiriga ei ole annuse kohandamine vajalik.
PULMONAALNE ARTERIAALNE HÜPERTENSIOON		
<i>PDE5 inhibiitorid</i>		
Sildenafil	Kasutamisel koos atasanaviiriga võib suureneda PDE5 inhibiitori kontsentratsioon ja sagedana PDE5-seotud kõrvaltoimed. Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks ei ole kindlaks tehtud sildenafili ja atasanaviiri kombinatsiooni ohutut ja efektiivset annust. Sildenafil on vastunäidustatud kasutamiseks pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks (vt lõik 4.3).
SEDATIIVSE TOIMEGA RAVIMID		
<i>Bensodiasepiinid</i>		

Midasolaam Triasolaam	Midasolaam ja triasolaam metaboliseeritakse ulatuslikult CYP3A4 kaudu. Manustamine koos atasanaviiriga võib põhjustada nende bensodiasepiinide kontsentratsiooni ulatusliku suurenemise. Ravimite koostoime uuringuid atasanaviiri ja bensodiasepiinide koosmanustamise kohta ei ole läbi viidud. CYP3A4 inhibiitorite andmete alusel võib oletada, et midasolaami kontsentratsioon plasmas on midasolaami suukaudsel manustamisel oluliselt kõrgem. Midasolaami samaaegsel parenteraalsel manustamisel koos proteaasi inhibiitoritega esines midasolaami plasmataseme 3-4 kordne suurenemine.	Atasanaviiri manustamine koos triasolaami või suukaudselt kasutatava midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), ettevaatus on vajalik ka atasanaviiri ja parenteraalse midasolaami kasutamisel. Kui atasanaviiri kasutatakse koos parenteraalse midasolaamiga, peab see toimuma intensiivravi palatis või tingimustes, kus on võimalik hoolikas kliiniline jälgimine ning on tagatud meditsiiniline abi hingamishäirete ja/või prolungeeritud sedatsiooni korral. Kaaluda tuleb midasolaami annuse kohandamist, eriti kui midasolaami manustatakse rohkem kui üks annus.
--	--	--

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

Ravimkoostoimete kohta kehtivad samad soovitusused, ainult et:

- soovitatav ei ole koosmanustamine tenofoviiri, karbamasepiini, fenütoiini, fenobarbitaali, prootonpumba inhibiitorite ja buprenorfiiniga.
- manustamine koos famotidiiniga ei ole soovitatav, ent kui see on vajalik, tuleb atasanaviiri ilma ritonaviirita manustada kas 2 tundi pärast või 12 tundi enne famotidiini. Famotidiini üksikannus ei tohi ületada 20 mg ja ööpäevane koguannus 40 mg.
- tuleb arvesse võtta, et
 - apiksabaani, dabigatraani või rivaroksabaani ja atasanaviiri ilma ritonaviirita koosmanustamine võib mõjutada apiksabaani, dabigatraani või rivaroksabaani kontsentratsioone;
 - vorikonasooli manustamine koos atasanaviiriga ilma ritonaviirita võib mõjutada atasanaviiri kontsentratsiooni;
 - flutikasooni manustamine koos atasanaviiriga ilma ritonaviirita võib viia flutikasooni kontsentratsiooni suurenemiseni võrreldes ainult flutikasooni manustamisega;
 - suukaudse kontratseptiivi manustamisel koos atasanaviiriga ilma ritonaviirita on soovitatav, et suukaudne kontratseptiiv ei sisaldaks üle 30 µg etünüülöstradiooli;
 - lamotrigiini annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Uuringus hinnati 40 imikut, kes said profülaktilist retroviirusvastast ravi (mis ei sisaldanud atasanaviiri) ning olid sünni hetkel ja/või sünnijärgsed 6 kuud HIV-1 DNA testi suhtes negatiivsed. Raskusastmega 3 kuni 4 bilirubiini suurenemine esines kahekümnest imikust kolmel (15%) kes

sündisid atasanaviiri/ritonaviiri 300/100 mg saanud naistel ja neljal imikul kahekümnest (20%) kes sündisid atasanaviiri/ritonaviiri 400/100 mg saanud naistel. Puudusid tõendused patoloogilise ikteruse esinemise kohta ning kuus last neljakümnest said selles uuringus valgusravi maksimaalselt 4 päeva jooksul. Kernikteruse tekkest vastsündinutel teateid ei olnud.

Annustamissoovitused vt lõik 4.2 ja farmakokineetika andmed vt lõik 5.2.

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel

Atasanaviiri kõrvaltoimete ülevaate aluseks on andmed kliinilistest uuringutest ning turuletulekujärgselt. Esinemissageduse määramisel on kasutatud järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse

vähendamise järjekorras.

<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	aeg-ajalt: ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	aeg-ajalt: kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, anoreksia, söögiisu suurenemine
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	aeg-ajalt: depressioon, desorientatsioon, ärevus, unetus, unehäired, ebataavalised unenäod
<i>Närvüsteemi häired:</i>	sage: peavalu; aeg-ajalt: perifeerne neuropaatia, minestus, amneesia, peeringlus, unisus, düsgeusia
<i>Silma kahjustused:</i>	sage: silmade kollasus
<i>Südame häired:</i>	aeg-ajalt: <i>torsades de pointes</i> harv: QTc-intervalli pikenemine ^a , ödeem, palpitatsioonid
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	aeg-ajalt: hüpertensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	aeg-ajalt: düspnoe
<i>Seedetrakti häired:</i>	sage: oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, düspepsia; aeg-ajalt: pankreatiit, gastriit, kõhupuhitus, aftoosne stomatiit, kõhugaasid, suukuivus
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	sage: ikterus; aeg-ajalt: hepatiit, kolelitiiaasa, kolestaasa; harv: hepatosplenomegalia, koletsüstiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	sage: lööbed; aeg-ajalt: multiformne erüteem ^{a,b} , toksiline nahalööve ^{a,b} , ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) sündroom ^{a,b} , angioödeem ^a , urtikaaria, alopeetsia, pruritus; harv: Stevensi-Johnsoni sündroom ^{a,b} , vesikulobulloosne lööve, ekseem, vasodilatatsioon
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	aeg-ajalt: lihaste atroofia, artralgiat, müalgia; harv: müopaatia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	aeg-ajalt: neerukivid ^a , hematuuria, proteiinuuria, pollakisuuria, interstitsiaalne nefriit, krooniline neeruhaigus ^a ; harv: valu neerudes
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	aeg-ajalt: günekostastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	sage: väsimus; aeg-ajalt: valu rinnus, enesetunde halvenemine, palavik, asteenia; harv: kõnnaku häired

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

^b Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

Metaboolsed näitajad

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

Lööve ja sellega seotud sündroomid

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

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

Muutused laboratoorsete analüüside näitajates

Kõige sagedasemaks laborinäitajate kõrvalekaldeks atasanaviiri ja lisaks üht või enam nukleosiidset pöördranskriptaasi inhibiitorit sisaldava kombinatsiooniga ravitud patsientidel oli üldbilirubiini tõus, mida peamiselt teatati kaudse (konjugeerimata) bilirubiini tõusuna (87% raskusaste 1, 2, 3 või 4). Raskusastmega 3 või 4 üldbilirubiini tõusu täheldati 37% (6% raskusaste 4). Varasemat ravi saanud patsientidel, keda raviti 300 mg atasanaviiriga üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas kestusega keskmiselt 95 nädalat, 53%-l esines 3...4 raskusastme üldbilirubiini tõus. Varasemat ravi mittesaanud patsientidel, keda raviti 300 mg atasanaviiriga üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas kestusega keskmiselt 96 nädalat, 48%-l esines 3...4 raskusastme üldbilirubiini tõus (vt lõik 4.4).

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

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

Lapsed

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

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

Teised patsientide erirühmad

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See

võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Atasanaviiri ägeda üleannustamise kohta inimestel on andmeid piiratud hulgal. Terved vabatahtlikud on võtnud kuni 1200 mg ühekordse annuse ilma, et oleks ilmnenud soovimatuid sümptomeid. Suuremat ravimi ekspositsiooni tinginud suuremate annuste kasutamisel võis täheldada kaudsest (mittekonjugeeritud) hüperbilirubineemiast (maksafunktsiooni näitajate muutusteta) tingitud ikterust või PR-intervalli pikenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Viirustevastane toime *in vitro*: atasanaviiril on HIV-1 vastane (kõik testitud tüved) ja HIV-2 vastane toime rakukultuuris.

Resistentsus

Retroviirusvastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid

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

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

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

^a Virooloogiliseks ebaõnnestumiseks klassifitseeritud muutunud genotüübiga patsientide arv (HIV RNA \geq 400 koopiat/ml).

M184I/V asendust täheldati vastavalt 5/26 atasanaviiri/ritonaviiri ja 7/26 lopinaviiri/ritonaviiri virooloogilise ebaõnnestumisega patsiendil.

Retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanud patsiendid

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

Tabel 4. De novo asendused ravi saanud patsientidel, kellel ravi atasanaviiri + ritonaviiriga ebaõnnestus (uuring 045, 48 nädalat)

Sagedus	de novo PI asendused (n=35) ^{a,b}
>20%	M36, M46, I54, A71, V82
10...20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

^a Virooloogiliseks ebaõnnestumiseks klassifitseeritud muutunud genotüübiga patsientide arv (HIV RNA \geq 400 koopiat/ml).

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

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

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

Kliinilised tulemused

Retroviirusvastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid

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

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

Tabel 5: Efektiivsusnäitajad uuringus 138^a

Parameeter	Atasanaviir/ritonaviir ^b (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) n=440		Lopinaviir/ritonaviir ^c (400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas) n=443	
	48. nädal	96. nädal	48 nädal	96 nädal 96
HIV RNA <50 koopiat/ml, %				
Kõik patsiendid ^d	78	74	76	68
Hinnanguline erinevus [95% CI] ^d	48 nädal: 1,7% [-3,8%, 7,1%] 96 nädal: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Protokollijärgne analüüs ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Hinnanguline erinevus ^e [95% CI]	48 nädal: -3% [-7,6%, 1,5%] 96 nädal: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV RNA <50 koopiat/ml, % vastavalt ravi alguse näitajatele^d				
HIV RNA <100 000 koopiat/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
\geq 100 000 koopiat/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4 arv <50 rakku/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 kuni <100 rakku/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 kuni <200 rakku/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
\geq 200 rakku/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
HIV RNA keskmine muutus ravi algusest, log₁₀ koopiat/ml				

Kõik patsiendid	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 keskmine muutus ravi algusest, rakku/mm³				
Kõik patsiendid	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 keskmine muutus ravi algusest, rakku/mm ³ vastavalt ravi alguse näitajatele				
HIV RNA	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
<100 000 koopiat/ml				
≥100 000 koopiat/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

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

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

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

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

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

^f analüüsis arvestatud patsientide arv.

Andmed ritonaviiri äräjätmisest atasanaviiri võimendatud raviskeemist (vt ka lõik 4.4)

Uuring 136 (INDUMA)

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

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

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

Retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanud patsiendid

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

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

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

Parameeter	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg)	LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg)	Keskmine ajaline muutus
------------	---------------------------------------	---------------------------------------	-------------------------

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

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

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

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

^d Usaldusvahemik.

^e Hinnangusse võetud patsientide arv.

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

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

NA = ei kohaldata.

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

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

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

Lapsed

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

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

Tabelis 7 on toodud efektiivsuse andmed nende 41 lapse kohta vanuses 6 kuni 18 aastat, kes said atasanaviiri kapsleid koos ritonaviiriga. Ravi mitta saanud laste keskmine CD4 rakkude arv ravi

alguses oli 344 rakku/mm³ (vahemik: 2 kuni 800 rakku/mm³) ja keskmine HIV-1 RNA plasmas ravi alguses oli 4,67 log₁₀ koopiat/ml (vahemik: 3,70 kuni 5,00 log₁₀ koopiat/ml). Ravi saanud laste keskmine CD4 rakkude arv ravi alguses oli 522 rakku/mm³ (vahemik: 100 kuni 1157 rakku/mm³) ja keskmine HIV-1 RNA plasmas ravi alguses oli 4,09 log₁₀ koopiat/ml (vahemik: 3,28 kuni 5,00 log₁₀ koopiat/ml).

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

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

^a Ravikavatsuslik (*Intent-to-treat*) analüüs, puudunud väärtused võrdsustati ravi ebaõnnestumisega.

^b Hinnangusse võetud patsientide arv.

^c PI oluline L24I, D30N, V32I, L33F, M46I, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI vähene: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Sealhulgas patsiendid ravi alguse resistentsuse andmetega.

NA = ei kohaldata.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Imendumine: HIV-positiivsetel patsientidel teostatud uuringus (n= 33, kombineeritud uuringud) 300 mg atasanaviiri üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas korduv manustamine koos toiduga andis geomeetrilise keskmise (CV%) atasanaviiri C_{max} 4466 (42%) ng/ml, aeg kuni C_{max} ligikaudu 2,5 tundi. Atasanaviiri C_{min} ja AUC geomeetrilised keskmised (CV%) olid vastavalt 654 ng/ml (76%) ja 4418 ng•h/ml (51%).

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

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

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

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

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

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus: tervetel uuringusubjektidel eritub ligikaudu 7% atasanaviiri manustatud annusest neerude kaudu muutumatu kujul. Farmakokineetilisi andmeid ei ole atasanaviiri manustamisest koos ritonaviiriga neerupuudulikkusega patsientidele. Atasanaviiri (ilma ritonaviirita) on uuritud raske neerupuudulikkusega täiskasvanud patsientidel (n=20) korduva annusega 400 mg üks kord ööpäevas, sealhulgas ka hemodialüüsi saavatel patsientidel. Kuigi neis uuringutes olid mõned piirangud (nt ei uuritud seostumata ravimi kontsentratsioone), ilmnes hemodialüüsi saavatel patsientidel farmakokineetiliste parameetrite vähenemine 30% kuni 50% võrrelduna normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Selle vähenemise mehhanism ei ole teada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

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

Rass: kliiniliste uuringute II faasis osalenute populatsiooni farmakokineetika analüüsil ei sedastatud rassist sõltuvaid erinevusi atasanaviiri farmakokineetikas.

Rasedus:

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

Tabel 8: Tasakaaluseisundi farmakokineetika atasanaviiri kasutamisel koos ritonaviiriga HIV nakkusega rasedatel naistel

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

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

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

Lapsed

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

Atazanaviir ei avaldanud toimet Ames'i pöördmutatsiooni testis, kuid indutseeris *in vitro*

kromosoomide aberratsioone nii metaboolse aktivatsiooni puudumisel kui olemasolul. Atazanaviir ei indutseerinud rottidel *in vivo* mikrotoomade teket luuüdis, DNA kahjustust duodeenumis (*comet test*) või kavandamata DNA parandusi maksas plasma ja koe kontsentratsiooni juures, mis ületas *in vitro* klastogeense.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat
Krospovidoon (tüüp A)
Magneesiumstearaat

Kapsli kest (Atazanavir Krka 150 mg kõvakapslid)

Kapsli keha:

Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Kapsli kaas:

Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Želatiin
Tint
šellak
must raudoksiid (E172)
kaaliumhüdroksiid

Kapsli kest (Atazanavir Krka 200 mg kõvakapslid)

Kapsli keha:

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

Kapsli kaas:

Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Želatiin
Tint
šellak
must raudoksiid (E172)
kaaliumhüdroksiid

Kapsli kest (Atazanavir Krka 300 mg kõvakapslid)

Kapsli keha:

Titaandioksiid (E171)

Želatiin

Kapsli kaas:

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

Želatiin

Tint

šellak

titaandioksiid (E171)

kaaliumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmast avamist: 2 kuud, kui hoitakse temperatuuril kuni 25°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Atazanavir Krka 150 mg ja 200 mg kõvakapslid

HDPE tabletipurk laste- ja võltsimiskindla PP korgiga, sisaldab kuivatusainet.

Karp sisaldab 60 kõvakapslit.

Atazanavir Krka 300 mg kõvakapslid

HDPE tabletipurk laste- ja võltsimiskindla PP korgiga, sisaldab kuivatusainet.

Karp sisaldab 30 kõvakapslit või 90 (3 x 30) kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

150 mg kõvakapslid

60 kõvakapslit: EU/1/19/1353/001

200 mg kõvakapslid
60 kõvakapslit: EU/1/19/1353/002

300 mg kõvakapslid
30 kõvakapslit: EU/1/19/1353/003
90 (3 x 30) kõvakapslit: EU/1/19/1353/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. märts 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

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

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

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Krka 150 mg kõvakapslid

atazanavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg atasanaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati.

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Kapslid tuleb neelata tervena.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmast avamist: 2 kuud, kui hoitakse temperatuuril kuni 25°C.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1353/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Atazanavir Krka 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PURGI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Krka 150 mg kõvakapslid

atazanavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg atasnaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati.

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Kapslid tuleb neelata tervena.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmast avamist: 2 kuud, kui hoitakse temperatuuril kuni 25°C.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1353/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Krka 200 mg kõvakapslid

atazanavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg atasanaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati.

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Kapslid tuleb neelata tervena.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmast avamist: 2 kuud, kui hoitakse temperatuuril kuni 25°C.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1353/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Atazanavir Krka 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PURGI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Krka 200 mg kõvakapslid

atazanavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg atasnaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati.

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

60 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Kapslid tuleb neelata tervena.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmast avamist: 2 kuud, kui hoitakse temperatuuril kuni 25°C.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1353/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Krka 300 mg kõvakapslid

atazanavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 300 mg atasanaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati.

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

30 kõvakapslit

90 (3 x 30) kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Kapslid tuleb neelata tervena.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmast avamist: 2 kuud, kui hoitakse temperatuuril kuni 25°C.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Atazanavir Krka 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PURGI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atazanavir Krka 300 mg kõvakapslid

atazanavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 300 mg atasnaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati.

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Kapslid tuleb neelata tervena.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmast avamist: 2 kuud, kui hoitakse temperatuuril kuni 25°C.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Atazanavir Krka 150 mg kõvakapslid

Atazanavir Krka 200 mg kõvakapslid

Atazanavir Krka 300 mg kõvakapslid

atasanaviir (*atazanavirum*)

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Atazanavir Krka ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Atazanavir Krka kasutamist
3. Kuidas Atazanavir Krka't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Atazanavir Krka't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Atazanavir Krka ja milleks seda kasutatakse

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

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

2. Mida on vaja teada enne Atazanavir Krka kasutamist

Atazanavir Krka't ei tohi võtta

- **kui olete** atasanaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**
- **kui teil on mõõdukaid või tõsiseid probleeme maksaga.** Enne kui otsustada, kas hakkate Atazanavir Krka't kasutama, uurib arst, kui tõsine on teie maksahaigus
- **kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:** vt ka lõik „*Muud ravimid ja Atazanavir Krka*“
 - rifampitsiin (tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum)
 - astemisool või terfenadiin (kasutatakse üldiselt allergia nähtude raviks, need ravimid võivad olla saadaval ka ilma retseptita); tsisapriid (kasutatakse maorefluksi raviks, mõnikord nimetatakse seda kõrvetisteks); pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks); kinidiin või bepridiil (kasutatakse südame rütmi korrigeerimiseks); ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin (kasutatakse peavalu korral) ja alfusosiin (kasutatakse eesnäärme suurenemise raviks)
 - kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks),

- lurasidoon (kasutatakse skisofreenia raviks)
- ravimid, mis sisaldavad lihtnaistepuna (ravimtaim *Hypericum perforatum*) ürtil
- triasolaam ja peroraalne (suukaudne) midasolaam (kasutatakse uinumise abistamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks)
- lomitapiid, simvastatiin ja lovastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks)
- grasopreviiri sisaldavad ravimid, sealhulgas elbasviiri/grasopreviiri fikseeritud annuses kombinatsioon ja glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuses kombinatsioon (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi raviks)

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

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, öelge seda oma arstile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

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

Atazanavir Krka võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.

Mõnel atazanaviiri kasutanud patsiendil on teatatud neerukivide esinemisest. Kui teil esinevad tunnused või sümptomid, mis viitavad neerukivide tekkele (valu küljes, veri uriinis, valu urineerimisel), teatage sellest kohe oma arstile.

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

Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravi saaval patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude teiste tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja suurem kehamassiindeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, teatage oma arstile.

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

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

Palun teatage oma arstile, kui täheldate muutusi südame rütmis (rütmihäireid). Atazanavir Krka't kasutataval lastel võib vajalikuks osutuda südamegevuse jälgimine. Teie lapse arst otsustab selle vajalikkuse.

Lapsed

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

Muud ravimid ja Atazanavir Krka

Atazanavir Krka't ei tohi kasutada koos mõnede teiste ravimitega. Need ravimid on loetletud lõigu 2 alguses osas Ärge võtke Atazanavir Krka't.

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

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

Koos Atazanavir Krka'ga võetakse ritonaviiri, millega mõnel ravimil võib olla koostoimeid. Seetõttu on oluline öelda oma arstile, kui kasutate flutikasooni või budesoniidi (neid pihustatakse ninna või hingatakse sisse allergiliste vaevuste või astma korral).

Atazanavir Krka koos toidu ja joogiga

On oluline, et võtaksite Atazanavir Krka't koos söögiga (korraline söögikord või oode), see aitab omastada ravimit.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Atazanavir Krka toimeaine atazanaviir eritub rinnapiima. Atazanavir Krka kasutamise perioodil ei tohi last rinnaga toita.

HIV-infektsiooniga naistel *ei soovitata* last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Atazanavir Krka sisaldab laktoosmonohüdraati

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

3. Kuidas Atazanavir Krka't kasutada

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

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

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

Kehakaal (kg)	Atazanavir Krka üks kord ööpäevas manustatav annus (mg)	Ritonaviiri annus* üks kord ööpäevas (mg)
15...35	200	100
rohkem kui 35	300	100

*Võib kasutada ritonaviiri kapsleid, tablette või suukaudset lahust

Kasutamiseks vähemalt 3 kuu vanustel ja vähemalt 5 kg kaaluvatel lastel on saadaval atazanaviiri teised ravimvormid (vt vastava ravimi Ravimi omaduste kokkuvõtet). Teiselt ravimvormilt on soovitatav kapslitele üle minna niipea, kui patsiendid on võimelised järjepidevalt kapsleid neelama.

Võtke Atazanavir Krka kapslid sisse alati koos toiduga (söögi ajal või koos ootega). Neelake kapslid tervena.

Ärge avage kapsleid.

Kui te võtate Atazanavir Krka't rohkem kui ette nähtud

Kui teie või teie laps võtab liiga palju Atazanavir Krka't, võib tekkida naha ja/või silmavalgete kollasus (ikterus) ja ebakorrapärane südametegevus (QTc-intervalli pikenemine).

Kui olete juhuslikult võtnud rohkem Atazanavir Krka kapsleid kui arst määras, võtke kohe ühendust oma raviarstiga või pöörduge lähima haigla vastuvõtu osakonda.

Kui te unustate Atazanavir Krka't võtta

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

Kui te lõpetate Atazanavir Krka võtmise

Ärge lõpetage Atazanavir Krka'i võtmist enne, kui olete rääkinud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest kohe oma arstile:

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

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

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st):

- peavalu
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu (ebamugavustunne või valu kõhupiirkonnas), iiveldus, düspepsia (seedeärrid)
- kurnatus (äärmuslik väsimus)

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st):

- perifeerne neuropaatia (tuimus, nõrkus, surin või valu kätes ja jalgades)
- ülitundlikkus (allergiline reaktsioon)
- asteenia (ebatavaline väsimus või nõrkus)
- kehakaalu langus, kehakaalu tõus, anoreksia (söögiisu kaotus), söögiisu suurenemine
- depressioon, ärevus, unehäired
- desorientatsioon, amneesia (mäluhäire), pearinglus, somnolentsus (unisus), ebatavalised unenäod
- sünnikoop (minestus), hüpertensioon (kõrge vererõhk)
- düspnoe (hingeldus)

- pankreatiit (kõhunäärme põletik), gastriit (maopõletik), aftoosne stomatiit (suuhaavandid ja villid), düsgeusia (maitsetundlikkuse häired), kõhugaasid, suukuivus, kõhupuhitus
 - angioödeem (naha ja teiste kudede tugev turse kõige sagedamini huultel ja silmades)
 - alopeetsia (juuste väljalangemine), pruuritus (nahasügelus)
 - lihaste atroofia (lihaskoe kõhetumine), artralgia (liigeste valulikkus), müalgia (lihaste valulikkus)
 - interstitsiaalne nefriit (neerupõletik), hematuuria (veri uriinis), proteiinuuria (liigne valk uriinis), pollakisuuria (sage urineerimine)
 - günekomastia (rindade suurenemine meestel)
 - valu rindkeres, üldine halb enesetunne, palavik
 - insomni (unetus)
- Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st):
- häired kõndimisel (ebanormaalne kõnnak)
 - ödeem (turse)
 - hepatosplenomegalia (maks ja põrna suurenemine)
 - müopaatia (lihaste valulikkus, lihaste nõrkus, ei ole seotud kehalise tegevusega)
 - valu neerudes

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Atazanavir Krka't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmast avamist: 2 kuud, kui hoitakse temperatuuril kuni 25°C.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Atazanavir Krka sisaldab

- Toimeaine on atazanaviir.
Atazanavir Krka 150 mg kõvakapslid
Üks kapsel sisaldab 150 mg atazanaviiri (sulfaadina).
Atazanavir Krka 200 mg kõvakapslid
Üks kapsel sisaldab 200 mg atazanaviiri (sulfaadina).
Atazanavir Krka 300 mg kõvakapslid
Üks kapsel sisaldab 300 mg atazanaviiri (sulfaadina).

- Teised koostisosad on:

Kapsli sisu: laktoosmonohüdraat, krospovidoon (tüüp A) ja magneesiumstearaat. Vt lõik 2 „Atazanavir Krka sisaldab laktoosmonohüdraati“

Kapsli kest (Atazanavir Krka 150 mg kõvakapslid):

Kapsli keha: titaandioksiid (E171) ja želatiin

Kapsli kaas: titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172),

želatiin ja tint (šellak, must raudoksiid (E172), kaaliumhüdroksiid)

Kapsli kest (Atazanavir Krka 200 mg kõvakapslid):

Kapsli keha: titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172) ja želatiin

Kapsli kaas: titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), želatiin ja tint (šellak, must raudoksiid (E172), kaaliumhüdroksiid)

Kapsli kest (Atazanavir Krka 300 mg kõvakapslid):

Kapsli keha: titaandioksiid (E171) ja želatiin

Kapsli kaas: titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), želatiin ja tint (šellak, titaandioksiid (E171), kaaliumhüdroksiid)

Kuidas Atazanavir Krka välja näeb ja pakendi sisu

Atazanavir Krka 150 mg kõvakapslid

Želatiinist kõvakapsel, suurus 1. Kapsli keha on valge kuni peaaegu valge, kapsli kaas on pruunikas-oranž. Kapsli kaane peale on trükitud musta värviga „A150“. Kapsli sees on kollakas-valge kuni kollane-valge pulber.

Atazanavir Krka 200 mg kõvakapslid

Želatiinist kõvakapsel, suurus 0. Kapsli keha ja kaas on pruunikas-oranž. Kapsli kaane peale on trükitud musta värviga „A200“. Kapsli sees on kollakas-valge kuni kollane-valge pulber.

Atazanavir Krka 300 mg kõvakapslid

Želatiinist kõvakapsel, suurus 00. Kapsli keha on valge kuni peaaegu valge, kapsli kaas on tumepruun. Kapsli kaane peale on trükitud valge värviga „A300“. Kapsli sees on kollakas-valge kuni kollane-valge pulber.

Atazanavir Krka 150 mg ja 200 mg kõvakapslid on pakendatud 60 kapsli kaupa purki ja karpi.

Atazanavir Krka 300 mg kõvakapslid on pakendatud 30 või 90 (3 x 30) kapsli kaupa purki ja karpi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootjad

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksamaa

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

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

КРКА 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)

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕΤηλ: + 30 2100101613

España

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

France

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

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 01 413 3710

Infoleht on viimati uuendatud

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