МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Атазанавир

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Атазанавир

Международное непатентованное или группировочное наименование: атазанавир

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

1 капсула 150 мг содержит:

Действующее вещество: атазанавира сульфат – 170,87 мг, в пересчете на атазанавир – 150,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 81,85 мг; кросповидон – 16,20 мг; магния стеарат – 1,08 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2,0000 %; желатин – до 100 %.

Состав крышечки капсулы: краситель азорубин – 0,0016 %; краситель бриллиантовый черный – 0,0958 %; краситель синий патентованный – 0,1642 %; краситель хинолиновый желтый – 1,1496 %; титана диоксид – 1,3333 %; желатин – до 100 %.

1 капсула 200 мг содержит:

Действующее вещество: атазанавира сульфат – 227,83 мг, в пересчете на атазанавир – 200,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 109,13 мг; кросповидон – 21,60 мг; магния стеарат – 1,44 мг.

Состав корпуса капсулы: краситель индигокармин – 0,0312 %; титана диоксид – 4,0000 %; желатин – до 100 %.

Состав крышечки капсулы: краситель индигокармин – 0,0312 %; титана диоксид – 4,0000 %; желатин – до 100 %.

1 капсула 300 мг содержит:

Действующее вещество: атазанавира сульфат – 341,74 мг, в пересчете на атазанавир – 300,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 163,70 мг; кросповидон – 32,40 мг; магния стеарат – 2,16 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2,0000 %; желатин – до 100 %.

121568

Состав крышечки капсулы: краситель азорубин – 0,5680 %; краситель бриллиантовый черный – 0,0019 %; краситель солнечный закат желтый – 0,1861 %; титана диоксид – 1,3333 %; желатин – до 100 %.

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

Описание

Дозировка 150 мг: твердые желатиновые капсулы № 0: корпус белого цвета непрозрачный, крышечка зеленого цвета непрозрачная.

Дозировка 200 мг: твердые желатиновые капсулы № 0: корпус и крышечка светло-голубого цвета, непрозрачные.

Дозировка 300 мг: твердые желатиновые капсулы № 00: корпус белого цвета непрозрачный, крышечка ярко-красного цвета непрозрачная.

Содержимое капсул – смесь порошка и гранул от белого до светло-желтого цвета. Допускается уплотнение содержимого капсулы в комки по форме капсулы, легко разрушаемые при надавливании.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство

Код АТХ: J05AE08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Атазанавир является азапептидным ингибитором протеазы ВИЧ-1. Это вещество селективно ингибирует вирус-специфический процессинг вирусных Gag-Pol протеинов в ВИЧ-инфицированных клетках, предотвращая образование зрелых вирионов и заражение других клеток. В процессе лечения у некоторых пациентов может развиться резистентность (устойчивость) к действию препарата (специфическая резистентность) или к действию как атазанавира, так и других ингибиторов протеазы ВИЧ (перекрестная резистентность).

Резистентность и перекрестная резистентность

Резистентность и перекрестная резистентность к ингибиторам протеазы ВИЧ наблюдалась в различной степени ее проявления. Резистентность к атазанавиру не всегда является препятствием для последовательного применения других ингибиторов протеазы ВИЧ.

Резистентность in vitro (в культуре клеток).

Чувствительность к атазанавиру изучали на культуре клеток, выделенных у пациентов, прежде не получавших препарат. Выявлена четкая тенденция к снижению чувствительности к атазанавиру клеток, обнаруживших высокий уровень множественной резистентности к другим ингибиторам протеазы ВИЧ. Напротив, чувствительность к атазанавиру сохранялась у клеток, резистентных только к 1-2 ингибиторам протеазы ВИЧ.

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

Резистентность in vivo.

Исследования показали четкую зависимость развития резистентности от того, получал ли пациент ранее антиретровирусную терапию, и если да, применялся атазанавир в качестве единственного ингибитора протеазы ВИЧ или в комбинации с ритонавиром.

Пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

Атазанавир 400 мг (без ритонавира)

Не выявлено перекрестной резистентности между атазанавиром и ампренавиром. Фенотипический анализ изолированных клеток показал развитие устойчивости, специфической только для атазанавира и сочетавшейся с повышением чувствительности к другим ингибиторам протеаз ВИЧ.

Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг

Исследование эффективности комбинации атазанавир/ритонавир (в сравнении с комбинацией лопинавир/ритонавир) у пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии, показало, что через 96 недель после начала терапии только в одном случае неудачи терапии развилась фенотипическая устойчивость к атазанавиру.

Пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию

Атазанавир или атазанавир/ритонавир

В большинстве случаев неудачи терапии на 48-й неделе у пациентов развивалась множественная резистентность к различным ингибиторам протеазы ВИЧ, а не специфическая устойчивость к атазанавиру.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства атазанавира оценивались на здоровых добровольцах и ВИЧ-инфицированных пациентах.

Абсорбция

При длительном приеме атазанавира в дозе 400 мг 1 раз в день одновременно с приемом легко усвояемой пищи максимальная равновесная концентрация (C_{max}) атазанавира в плазме устанавливается примерно через 2,7 ч после приема. Устойчивая равновесная концентрация атазанавира достигается между 4- и 8-м днями приема.

Влияние пищи

Применение атазанавира вместе с пищей улучшает его биодоступность и уменьшает фармакокинетическую вариабельность. Применение комбинации атазанавир/ритонавир с пищей улучшает биодоступность атазанавира.

Распределение

121568

Атазанавир на 86% связывается с белками сыворотки крови, при этом степень связывания с белками не зависит от концентрации. В аналогичной степени атазанавир связывается с α1-кислым гликопротеином и альбумином. Атазанавир определяется в спинномозговой и семенной жидкостях.

Метаболизм

Атазанавир метаболизируется в основном посредством изофермента CYP3A4 с образованием окисленных метаболитов. Метаболиты выделяются в желчь в свободном виде или в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Незначительная часть атазанавира метаболизируется путем N-дезалкилирования и гидролиза.

Выведение

После однократного введения 14С-атазанавира (400 мг) в кале и моче определялось, соответственно, 79 % и 13 % общей радиоактивности. Доля неизмененного атазанавира в кале и моче составляла, соответственно, около 20 % и 7 % введенной дозы. Средний $T_{1/2}$ атазанавира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных взрослых составлял около 7 ч при приеме в дозе 400 мг в день с легко усвояемой пищей.

Фармакокинетика в особых группах

Пациенты с печеночной недостаточностью

Атазанавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. Влияние нарушений функции печени на фармакокинетические параметры атазанавира в дозе 300 мг не изучалось. Концентрация атазанавира при совместном приеме и без ритонавира может увеличиться у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени.

Применение атазанавира у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) противопоказано при любых режимах дозирования.

В комбинации с ритонавиром применение противопоказано у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести (класс В и С по классификации Чайлд-Пью).

С осторожностью атазанавир следует применять у пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью), для комбинации атазанавир/ритонавир - у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью).

Пациенты с почечной недостаточностью

У здоровых добровольцев выведенный с мочой неизмененный атазанавир составлял около 7 % принятой дозы.

Отсутствуют фармакокинетические данные для пациентов с почечной недостаточностью, принимавших атазанавир с ритонавиром.

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

Применение атазанавира без ритонавира изучалось у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, в том числе находящихся на гемодиализе, принимавших препарат в дозе 400 мг один раз в день. Результаты показали снижение фармакокинетических параметров на 30-50 % у пациентов, находящихся на гемодиализе в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. Механизм этого снижения не известен.

Для пациентов на гемодиализе, ранее не получавших антиретровирусной терапии, атазанавир 300 мг назначается только в комбинации с ритонавиром 100 мг. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе и ранее получавшим антиретровирусную терапию, атазанавир применять не рекомендуется.

Возраст/пол

Не отмечено клинически значимых отличий фармакокинетических параметров в зависимости от возраста и пола пациента.

Беременные женщины

Значения максимальной равновесной концентрации (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой (AUC_s) для атазанавира были выше на 26-40 % у женщин в послеродовом периоде (4-12 недель), чем у ВИЧ-инфицированных небеременных пациенток. Минимальная концентрация атазанавира в послеродовом периоде была приблизительно в 2 раза выше той, которая наблюдалась до этого у ВИЧ-инфицированных небеременных женщин.

Дети

Величина абсорбции атазанавира у детей выше, чем у взрослых пациентов. У маленьких детей существует незначительная тенденция к более высокому клиренсу препарата при нормировании по весу тела. Вариабельность фармакокинетических параметров у детей выше, чем у взрослых.

Раса

Исследования не выявили какого-либо влияния расы пациентов на фармакокинетические параметры атазанавира.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции, в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, у пациентов, ранее получавших или не получавших антиретровирусную терапию.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к атазанавиру или любому другому компоненту препарата;

121568

- Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд- Пью) при любых режимах дозирования;
- Комбинация атазанавир/ритонавир у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью);
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе и ранее получавших антиретровирусную терапию;
- Атазанавир в комбинации с астемизолом, терфенадином, цизапридом, пимозидом, бепридилом, хинидином (в том числе для комбинации атазанавир/ритонавир), триазоламом, мидазоламом (для приема внутрь), производными эрготамина (особенно эрготамином, дигидроэрготамином, эргометрином, метилэргометрином), препаратами Зверобоя продырявленного, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатином, ловастатином), кветиапином (в том числе в комбинации с ритонавиром), рифампицином, алфузозином, силденафилом (при его назначении для лечения легочной артериальной гипертензии;
- Дети с массой тела менее 35 кг (для дозировки 300 мг);
- Детский возраст до 6 лет (для дозировки 150 мг и 200 мг).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

С осторожностью

Сахарный диабет, гипергликемия, дислипидемия, гипербилирубинемия, нефролитиаз, вирусные гепатиты, хронический активный гепатит, нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) (для атазанавира), нарушения функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) (для комбинации атазанавир/ритонавир), гемофилия А и В, синдром врожденного удлинения интервала PR и PQ, совместное применение препарата с препаратами, удлиняющими PR и PQ интервал (например, атенолол, дилтиазем, верапамил), синдром врожденного удлинения интервала QT, пониженная кислотность желудочного сока (повышение значения pH желудочного сока), совместное применение с индинавиром, иринотеканом, невирапином, эфавирензом, глюкокортикостероидами, вориконазолом, салметеролом, кларитромицином, боцепревиром, тенофовира дизапроксила фумаратом, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, ламотриджином, циклоспорином, такролимусом, сиролимусом, амиодароном, лидокаином (для парентерального применения), флутиказоном, силденафилом, тадалафилом, варденафилом, аторвастатином, правастатином, флувастатином, бупренорфином, субстратами других изоферментов цитохрома P450 (CYP).

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАССВАНО

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Атазанавир должен применяться при беременности, только если потенциальная польза применения у матери превышает потенциальный риск для плода.

Умеренный объем данных у беременных женщин (от 300 до 1000 исходов беременности) показал отсутствие токсичности атазанавира в виде пороков развития у плода. Исследования на животных не показали признаков токсичности в отношении репродуктивной системы.

Грудное вскармливание

Атазанавир обнаруживался в грудном молоке, что подтверждено данными исследования на крысах. Нет данных о влиянии атазанавира на секрецию грудного молока. В связи с возможностью передачи ВИЧ от матери ребенку с молоком, а также ввиду риска развития серьезных побочных эффектов у ребенка, кормить грудью при применении препарата не рекомендуется.

Фертильность

В доклинических исследованиях влияния атазанавира на фертильность и эмбриональное развитие атазанавир изменял эстральный цикл, не влияя при этом на фертильность.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь, не разжевывая, в составе комбинированной терапии. Решение о начале терапии принимает врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекций. Эффективность и безопасность применения атазанавира в комбинации с ритонавиром в суточной дозе более 100 мг не изучена; использование доз ритонавира, превышающих 100 мг/сут, может изменить профиль безопасности атазанавира, поэтому оно не рекомендуется.

Взрослые

Режим дозирования для пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию:

- Атазанавир 400 мг один раз в день во время еды;
- Атазанавир 300 мг и ритонавир 100 мг 1 раз в день во время еды.

Режим дозирования для пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию: Атазанавир 300 мг и ритонавир 100 мг 1 раз в день во время еды.

Применение атазанавира без ритонавира не рекомендуется для пациентов с неблагоприятным вирусологическим исходом ранее проведенной антиретровирусной терапии.

Дети

Атазанавир в капсулах назначается детям от 6 лет и старше в комбинации с ритонавиром. Оба препарата следует принимать одновременно, один раз в день во время еды.

121568

Дозы атазанавира для детей от 6 лет и старше рассчитываются по массе тела (см. таблицу ниже); дозы для детей не должны превышать доз, применяемых для лечения взрослых пациентов.

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАССВАН С

Расчет доз атазанавира для детей по массе тела

Масса тела (кг)	*Доза атазанавира (мг)*	*Доза ритонавира (мг)*
≥15<35	200	100
≥35	300	100

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется для пациентов, не находящихся на гемодиализе. Для пациентов на гемодиализе, ранее не получавших антиретровирусную терапию, атазанавир 300 мг назначается только в комбинации с ритонавиром 100 мг.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе и ранее получавшим антиретровирусную терапию, атазанавир назначать противопоказано.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Следует соблюдать осторожность при назначении атазанавира без ритонавира пациентам с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью). При нарушениях функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, рекомендуется снизить дозу до 300 мг один раз в день. Атазанавир при любых режимах дозирования противопоказано применять при нарушениях функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Применение атазанавира в комбинации с ритонавиром у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось, поэтому данная комбинация противопоказана у этих пациентов. Данную комбинацию следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) и противопоказано применять у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести (класс В и С по классификации Чайлд-Пью).

Пожилые пациенты

Клинические исследования препарата не включали достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше. Основываясь на фармакокинетических данных, коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется.

Комбинированная терапия

121568

Диданозин: диданозин следует принимать натощак, а атазанавир - во время приема пищи, поэтому при комбинированной терапии рекомендуется принимать диданозин через 2 ч после приема атазанавира с пищей.

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021030
СОГЛАССВАНО

Тенофовира дизопроксила фумарат: рекомендуется применение комбинации атазанавира 300 мг и ритонавира 100 мг совместно с тенофовиром 300 мг (все препараты следует принимать один раз в день во время приема пищи). Применение атазанавира (без ритонавира) совместно с тенофовиром не рекомендуется.

Беременность

Во время 2 и 3 триместра беременности комбинации атазанавира в дозе 300 мг и ритонавира в дозе 100 мг 1 раз в сутки может быть недостаточно, особенно когда активность атазанавира или всего режима может быть скомпрометирована лекарственной устойчивостью. Терапевтический лекарственный мониторинг может осуществляться при проведении терапии. Риск снижения концентрации атазанавира может ожидаться в случае, если атазанавир назначается совместно с тенофовира дизопроксил фумаратом или антагонистами H_2-гистаминовых рецепторов. Рекомендуемая доза атазанавира составляет 400 мг совместно со 100 мг ритонавира один раз в день. Терапевтический лекарственный мониторинг может осуществляться при применении атазанавира совместно с тенофовира дизопроксил фумаратом или антагонистами H_2-гистаминовых рецепторов для обеспечения адекватного режима дозирования. Не существует достаточно данных для того, чтобы можно было рекомендовать одновременное применение атазанавира с ритонавиром, тенофовира дизопроксил фумаратом или антагонистами H_2-гистаминовых рецепторов у беременных женщин, ранее получавших антиретровирусную терапию. Вслед за возможным снижением концентрации атазанавира во 2 и 3 триместрах беременности возможно повышение его концентрации в течение первых двух месяцев после родов, поэтому следует обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациенткой на предмет выявления побочных реакций. В послеродовом периоде пациентки должны получать те же самые дозы, что и небеременные, включая тех, кто совместно получает препараты, снижающие концентрацию атазанавира в крови. Из-за возможного риска развития тяжелой гипербилирубинемии и потенциального риска развития ядерной желтухи у новорожденных необходимо наблюдение за ними в течение первых дней жизни; в предродовом периоде следует обеспечить дополнительный мониторинг плода.

Побочное действие

Взрослые

Наиболее частыми побочными реакциями любой степени тяжести, отмечавшимися при применении атазанавира и одного или нескольких нуклеозидных, нуклеотидных и

121568

ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (более 10%, «*очень часто*») были: тошнота (20%), желтуха (13%) и диарея (10%). Среди пациентов, получавших атазанавир 300 мг и ритонавир 100 мг, наиболее частой побочной реакцией являлась желтуха (19 %).

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-031020
СОГЛАСОВАНО

В большинстве случаев желтуха отмечалась спустя несколько дней или месяцев после начала лечения и у менее чем 1% пациентов приводила к отмене препарата. Липодистрофия средней или тяжелой степени, отмечавшаяся при приеме атазанавира и одного или более нуклеозидных, нуклеотидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, и, возможно, связанная с лечением, отмечалась у 5% пациентов.

Ниже приведены побочные реакции умеренной или выраженной степени в соответствии с общепринятой классификацией: «*очень часто*» (≥1/10), «*часто*» (≥1/100, <1/10), «*нечасто*» (≥1/1000, <1/100), «*редко*» (>1/10000, <1/1000) и «*очень редко*» (< 1/10000).

Со стороны иммунной системы: нечасто - аллергические реакции.

Со стороны центральной нервной системы: часто - головная боль; *нечасто* - обморок, периферическая нейропатия, головокружение, потеря памяти, сонливость, беспокойство, депрессия, нарушения сна, изменение характера сновидений, бессонница, нарушение ориентации.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота; *нечасто* - сухость во рту, извращение вкуса, метеоризм, гастрит, панкреатит, афтозный стоматит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - сыпь; *нечасто* - облысение, зуд, крапивница; мультиформная эритема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), токсическая кожная сыпь, ангионевротический отек (пострегистрационные данные); *редко* - вазодилатация, везикулезно-буллезная сыпь, экзема; синдром Стивенса-Джонсона (пострегистрационные данные).

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительных тканей: нечасто - артралгия; мышечная атрофия, миалгия; *редко* - миопатия.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - гематурия, учащенное мочеиспускание, протеинурия, нефролитиаз (пострегистрационные данные), интерстициальный нефрит; *редко* - боль в области почек.

Со стороны органа зрения: часто - желтушность склер.

Со стороны обмена веществ: нечасто - анорексия, повышенный аппетит, снижение массы тела, увеличение массы тела, пострегистрационные данные (*частота не установлена*) - гипергликемия, сахарный диабет, гиперлактатемия.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто - гинекомастия.

121568

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - повышение артериального давления; тахикардия типа «torsade de pointes» (пострегистрационные данные); *редко* - отеки, учащенное сердцебиение, удлинение интервала QTc (пострегистрационные данные).

Пострегистрационные данные (*частота не установлена*) - атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени.

Со стороны респираторной системы: нечасто - одышка.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - желтуха; *нечасто* - гепатит; холелитиаз, холестаз (пострегистрационные данные); *редко* - гепатоспленомегалия, холецистит (пострегистрационные данные).

Расстройства общего характера: часто - усталость; *нечасто* - боль в груди, лихорадка, недомогание, слабость, перераспределение жировой клетчатки (липодистрофия); *редко* - нарушение походки.

Наблюдались отдельные случаи кровотечений, спонтанных кожных реакций и гемартрозов у пациентов с гемофилией типа А и В при применении ингибиторов протеазы.

Наиболее часто (более 10 %, «*очень часто*») отмечались следующие отклонения лабораторных показателей у пациентов, получавших лечение, в состав которого входили атазанавир и один или более нуклеозидных, нуклеотидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы: повышение общего билирубина (87 %), особенно непрямого (несвязанного) билирубина в сыворотке крови.

Другие значимые отклонения лабораторных параметров отмечались у > 2 % пациентов («*часто*»): повышение активности креатинфосфокиназы (7 %), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)/сывороточной глутамино-пировиноградной трансаминазы (5 %), снижение количества нейтрофильных лейкоцитов (5 %), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)/сывороточной глутаминощавелевоуксусной трансаминазы (3 %), повышение активности липазы (3 %). Отмена лечения ввиду развития побочных эффектов потребовалась у 5 % пациентов, как получавших, так и не получавших антиретровирусную терапию.

У 2 % пациентов, получавших атазанавир отмечено конкурентное повышение АЛТ/АСТ и общего билирубина 3-4 степени.

Описание отдельных побочных эффектов

- У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале применения комбинированной антиретровирусной терапии могут развиваться воспалительные реакции в ответ на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также отмечались случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса), однако время начала развития таких заболеваний

МИНЗДРАВРОССИИ ЛП-006493-091020 СОГЛАСОВАНО

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-003182-021020
СОГЛАСОВАНО

варьировалось у разных пациентов и могло наступать через много месяцев после начала терапии атазанавиром.

- При применении комбинированной антиретровирусной терапии в течение длительного периода времени отмечались случаи остеонекроза, особенно у пациентов с факторами риска (высокий индекс массы тела, иммуносупрессия, употребление алкоголя, сопутствующее применение кортикостероидов).
- Метаболические параметры - соотношение и содержание липидов и глюкозы в крови может повышаться во время антиретровирусной терапии.
- Сыпь и ассоциированные синдромы - сыпь в виде макулопапулезных кожных высыпаний от легкой до средней степени тяжести обычно может появляться в течение первых 3-х недель с начала терапии атазанавиром.
- Синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), токсическая кожная сыпь отмечались при применении атазанавира.

Дети

Профиль безопасности атазанавира у детей 6 лет и старше сопоставим с таковым у взрослых пациентов.

Наиболее частым (более 10%, «*очень часто*») отклонением лабораторных показателей 3-ей и 4-ой степени у детей было повышение общего билирубина (> 2,6 х ВГН; 45%). Наиболее частыми побочными эффектами 2-4 степени были кашель (21 %), повышение температуры тела (18 %), желтуха/пожелтение склер (15 %), сыпь (14 %), рвота (12 %), диарея (9 %), головная боль (8 %), периферические отеки (7 %), боли в конечностях (6 %), заложенность носа (6 %), болезненность при глотании (6 %), одышка (6 %), жидкие выделения из носа (6 %). В редких случаях отмечалась асимптоматическая атриовентрикулярная (AV) блокада I и II степени (< 2 %).

Пациенты с гепатитом В и/или С

Пациенты с сочетанным хроническим гепатитом В и/или С более подвержены повышению активности печеночных трансаминаз по сравнению с неинфицированными пациентами. Не отмечалось разницы в частоте повышения билирубина у пациентов с гепатитом В и/или С и неинфицированных пациентов. Частота развития гепатита во время лечения или повышения активности трансаминаз у пациентов с сочетанным хроническим гепатитом В и/или С была сопоставима при приеме атазанавира и режимов сравнения.

Пациенты с сочетанным хроническим гепатитом В и/или С в большей степени подвержены риску развития тяжелых и потенциально фатальных побочных реакций со стороны печени.

Передозировка

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

Симптомы.

В ходе клинических испытаний прием здоровыми добровольцами доз атазанавира до 1200 мг однократно не сопровождался какими-либо нежелательными явлениями.

Единственный случай передозировки препарата ВИЧ-инфицированным пациентом, принявшим 29,2 г препарата (доза, в 73 раза превышающая рекомендованную дозу 400 мг), сопровождался бессимптомной блокадой обеих ножек пучка Гиса и удлинением интервала PQ. Данные признаки на ЭКГ исчезли спонтанно. Ожидаемыми симптомами передозировки препарата являются желтуха без изменений результатов печеночных тестов (из-за повышения концентрации непрямого билирубина) и нарушение сердечного ритма (удлинение интервала PQ).

Лечение.

Специфического антидота нет. При передозировке атазанавира следует осуществлять контроль основных физиологических показателей, вести наблюдение за общим состоянием пациента, контролировать ЭКГ, назначить промывание желудка, вызвать рвоту для удаления остатков препарата, рекомендуется прием активированного угля.

Диализ неэффективен для выведения препарата из организма, т.к. атазанавир характеризуется интенсивным метаболизмом в печени и высокой степенью связывания с белками.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Атазанавир метаболизируется в печени с участием системы цитохрома P450; он также является ингибитором изофермента CYP3A4, входящего в данную систему.

Совместное применение атазанавира и других препаратов с теми же путями метаболизма (блокаторы «медленных» кальциевых каналов, некоторые ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), иммунодепрессанты, ингибиторы фосфодиэстеразы) может привести к увеличению концентрации одного из них в плазме, что может привести к усилению выраженности или пролонгации его терапевтических и побочных эффектов.

Совместное применение атазанавира и препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A4 (рифампицин), может привести к значительному падению концентрации атазанавира в плазме и снижению вследствие этого его терапевтической активности. Совместное применение атазанавира и препаратов, ингибирующих изофермент CYP3A4, может привести к увеличению концентрации атазанавира в плазме.

Выраженность изофермент CYP3A4-опосредованных взаимодействий атазанавира с другими препаратами (изменение эффекта атазанавира или изменение эффекта другого препарата)

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

может изменяться при приеме атазанавира с ритонавиром, мощным ингибитором изофермента CYP3A4.

Для полноты информации о взаимодействиях лекарственных препаратов с ритонавиром следует ознакомиться с инструкцией по применению ритонавира.

Препараты, совместный прием которых с атазанавиром противопоказан

Хинидин

Применение вместе с комбинацией атазанавир/ритонавир противопоказано в связи с риском серьезных и угрожающих жизни аритмий.

Рифампицин

При совместном применении атазанавира с рифампицином значительно снижается концентрация атазанавира в плазме крови, что ведет к снижению терапевтической эффективности и развитию резистентности к атазанавиру. Одновременное применение атазанавира и рифампицина противопоказано.

Бепридил

В связи с высоким риском развития угрожающих жизни побочных эффектов совместное применение с атазанавиром противопоказано.

Производные эрготамина (дигидроэрготамин, эрготамин, эргометрин, метилэргометрин)

В связи с высоким риском развития угрожающих жизни побочных эффектов совместное применение с атазанавиром противопоказано. Проявления острой токсичности производных эрготамина: периферический вазоспазм, ишемия конечностей и других зон.

Цизаприд

В связи с высоким риском развития угрожающих жизни побочных эффектов (аритмия) совместное применение с атазанавиром противопоказано.

Ловастатин, симвастатин

Повышенный риск развития миопатии, включая рабдомиолиз.

Пимозид

В связи с высоким риском развития угрожающих жизни побочных эффектов (аритмия) совместное применение с атазанавиром противопоказано.

Мидазолам (для парентерального применения), триазолам

Совместное применение с атазанавиром противопоказано в связи с возможностью повышения концентрации мидазолама/триазолама и высоким риском продления седативного эффекта и угнетения дыхания.

Препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum)

Комбинация с атазанавиром противопоказана, так как концентрация атазанавира в плазме может снижаться, приводя к утрате терапевтического действия и развитию резистентности.

Астемизол

121568

При совместном применении с комбинацией атазанавир/ритонавир повышается риск развития тяжелых, угрожающих жизни побочных эффектов, поэтому данная комбинация противопоказана.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003659-021020
СОГЛАСОВАНО

Терфенадин

При совместном применении с комбинацией атазанавир/ритонавир повышается риск развития тяжелых, угрожающих жизни побочных эффектов, поэтому данная комбинация противопоказана.

Алфузозин

Ввиду потенциально возможного повышения концентрации алфузозина, которое может привести к развитию гипотензии, противопоказано совместное применение с комбинацией атазанавир/ритонавир.

Силденафил (для применения при легочной гипертензии)

Применение совместно с атазанавиром при легочной гипертензии противопоказано.

Кветиапин

Противопоказано совместное применение комбинации атазанавир/ритонавир и кветиапина из-за повышения риска развития побочных эффектов, связанных с кветиапином. Повышение концентрации кветиапина в плазме может привести к развитию комы.

Для приведенных ниже препаратов может потребоваться изменение режима дозирования в связи с ожидаемыми взаимодействиями

Антиретровирусные средства для лечения ВИЧ

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Диданозин

Применение капсул диданозина (400 мг) вместе с атазанавиром или с атазанавиром (300 мг) и/или ритонавиром (100 мг) и пищей уменьшает биодоступность диданозина. Диданозин следует принимать через 2 часа после приема атазанавира. Не отмечено значительного влияния на концентрацию атазанавира при совместном применении с диданозином; прием одновременно с пищей снижает концентрацию диданозина.

Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы

Тенофовира дизопроксила фумарат

Тенофовира дизопроксила фумарат снижает активность атазанавира при одновременном применении, атазанавир увеличивает концентрацию тенофовира дизопроксила фумарата в плазме крови. Высокие концентрации тенофовира дизопроксила фумарата могут усиливать побочные эффекты, связанные с его приемом, в том числе действие на функцию почек, поэтому следует осуществлять мониторинг побочных эффектов тенофовира дизопроксила фумарата у пациентов. В случае совместного приема с тенофовира дизопроксила фумаратом

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

атазанавир (300 мг) следует назначать совместно с ритонавиром (100 мг); доза тенофовира дизопроксила фумарата - 300 мг (для всех препаратов разовые дозы, с пищей).

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Эфавиренз

Комбинированная терапия препаратами атазанавир и эфавиренз приводит к уменьшению эффекта атазанавира, поэтому ее следует избегать. Если применение данной комбинации абсолютно необходимо, разрешается ее применять только у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию. При этом атазанавир в дозе 400 мг и ритонавир в дозе 200 мг назначают в виде однократной дозы во время еды, а эфавиренз - натощак, перед сном.

Невирапин

Невирапин, являясь индуктором изофермента CYP3A4, снижает действие атазанавира. Кроме того, из-за увеличения концентрации невирапина возрастает его токсичность, поэтому данная комбинация не рекомендуется.

Ингибиторы протеазы

Боцепревир

Совместное применение комбинации атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг (1 раз в день) с боцепревиром в дозе 800 мг (3 раза в день) приводит к снижению концентрации атазанавира в крови, которое в свою очередь может быть причиной снижения эффективности терапии и потери контроля над инфекцией. Такую комбинацию возможно назначать только в исключительных случаях пациентам с неопределяемой вирусной нагрузкой ВИЧ и у пациентов со штаммами ВИЧ без подозрения на резистентность к выбранной терапии. Должен быть обеспечен усиленный клинический и лабораторный мониторинг вирусной нагрузки пациентов.

Саквинавир (мягкие желатиновые капсулы)

Эффект саквинавира возрастает при совместном приеме с атазанавиром. Данных, позволяющих дать соответствующие рекомендации по дозированию данной комбинации, нет.

Ритонавир

При совместном применении с атазанавиром концентрация атазанавира увеличивается.

Другие ингибиторы протеазы ВИЧ

Одновременное применение комбинации атазанавир/ритонавир с другими ингибиторами протеазы ВИЧ не рекомендуется.

Другие препараты

Антациды и буферные препараты

121568

При совместном применении с антацидными и буферными препаратами снижается концентрация атазанавира в плазме крови. Атазанавир следует применять за 2 часа до или через 1 час после приема таких препаратов.

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006402-021020
СОГЛАСОВАНО

Антиаритмические препараты

Амиодарон, лидокаин (при парентеральном введении), хинидин

При одновременном применении с атазанавиром возможно увеличение их концентраций. Прием в таких сочетаниях требует повышенной осторожности, рекомендуется следить за концентрацией этих препаратов в плазме.

Бета-адреноблокаторы

Атенолол

При одновременном применении атазанавира с бета-адреноблокаторами клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не ожидается, поэтому коррекции режима дозирования не требуется.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

Дилтиазем

Совместное применение с атазанавиром приводит к усилению действия дилтиазема и его метаболита - дезацетилдилтиазема. Рекомендуется снижение дозы дилтиазема на 50 % и контроль ЭКГ.

Другие блокаторы «медленных» кальциевых каналов, такие как фелодипин, нифедипин, никардипин и верапамил

Следует соблюдать осторожность при совместном применении, необходимо титрование дозы блокаторов «медленных» кальциевых каналов, контроль ЭКГ.

Антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан)

Бозентан метаболизируется посредством изофермента CYP3A4, являясь его индуктором. Концентрация атазанавира в плазме может снижаться при одновременном применении атазанавира с бозентаном, но без ритонавира. В связи с этим комбинация атазанавир/бозентан может применяться только с ритонавиром. Ниже приводятся режимы дозирования:

1. Назначение бозентана пациентам, принимающим атазанавир/ритонавир в течение не менее 10 суток: бозентан в дозе 62,5 мг 1 раз в сутки или через день (в зависимости от индивидуальной переносимости).
2. Назначение комбинации атазанавир/ритонавир пациентам, принимающим бозентан: прекратить прием бозентана не менее чем за 36 часов до приема комбинации атазанавир/ритонавир. Не ранее, чем по прошествии 10 суток после начала приема атазанавир/ритонавир, возобновить прием бозентана в дозе 62,5 мг 1 раз в сутки или через день (в зависимости от индивидуальной переносимости).

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Аторвастатин

При совместном применении с атазанавиром действие аторвастатина может усиливаться. Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может возрастать. Необходимо соблюдать осторожность и осуществлять мониторинг побочных эффектов. Следует применять наименьшие эффективные дозы аторвастатина в комбинациях с атазанавиром или атазанавиром/ритонавиром.

Розувастатин

Доза розувастатина при совместном применении с атазанавиром не должна превышать 10 мг/день. При одновременном применении розувастатина и атазанавира повышается риск развития миопатии, включая рабдомиолиз.

Правастатин, флувастатин

Потенциал взаимодействий в комбинациях с атазанавиром или атазанавиром/ритонавиром неизвестен.

Ингибиторы протонной помпы

Во время лечения атазанавиром ингибиторы протонной помпы назначают только в том случае, если их применение крайне показано. При совместном применении атазанавира 400 мг или комбинации атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг с омепразолом 40 мг (все препараты один раз в день) отмечается значительное снижение концентрации атазанавира в плазме крови, что может привести к снижению терапевтической активности препарата и к развитию резистентности. Пациентам с ВИЧ при отсутствии возможного или выявленного снижения чувствительности к атазанавиру рекомендуется применять комбинацию атазанавир 400 мг/ритонавир 100 мг с омепразолом в максимальной дозе 20 мг один раз в день (или другим препаратом из группы ингибиторов протонной помпы в эквивалентной дозе).

Не рекомендуется применять омепразол в дозе более 20 мг в день (или другой препарат из группы ингибиторов протонной помпы в эквивалентной дозе).

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов

При совместном применении атазанавира 400 мг один раз в день с фамотидином 40 мг дважды в день отмечалось значительное снижение концентрации атазанавира в плазме крови, что может приводить к снижению терапевтической активности атазанавира или к развитию резистентности.

При лечении пациентов, ранее не получавших терапию, атазанавир 400 мг может применяться один раз в день с пищей за 2 часа до и не менее, чем через 10 часов после применения блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов. Однако однократная доза блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов не должна превышать дозу, соответствующую дозе фамотидина 20 мг, а общая ежедневная их доза не должна превышать дозу,

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

соответствующую 40 мг фамотидина. Альтернативно, атазанавир 300 мг с ритонавиром 100 мг может применяться один раз в день во время еды, за 2 часа до и не менее чем через 10 часов после применения блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов в однократной дозе, сравнимой с 40 мг фамотидина.

При лечении пациентов, ранее получавших терапию, ежедневная доза блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов не должна превышать дозу, соответствующую 40 мг фамотидина. У таких пациентов комбинацию атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг следует применять один раз в день с пищей за 2 часа до и не менее чем через 12 часов после применения блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов (один раз в день) в дозе, соответствующей 40 мг фамотидина. Альтернативно, комбинация атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг может применяться один раз в день во время еды одновременно с блокаторами H_2- гистаминовых рецепторов, за 2 часа до и не менее чем через 10 часов после применения блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов в дозе, не превышающей дозу, которая соответствует 20 мг фамотидина. Эта доза может быть принята один или два раза в день. При назначении таким пациентам комбинации атазанавир/ритонавир и тенофовира дизопроксила фумарата с блокатором H_2- гистаминовых рецепторов следует применять следующий режим дозирования: атазанавир 400 мг и ритонавир 100 мг один раз в день.

Не существует достаточно данных для того, чтобы можно было рекомендовать одновременное применение атазанавира, тенофовира дизопроксила фумарата и антагонистов H_2-гистаминовых рецепторов у беременных женщин, ранее получавших антиретровирусную терапию.

Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус, сиролимус)

При совместном применении циклоспорина, такролимуса, сиролимуса и атазанавира возможно повышение в крови концентрации иммунодепрессантов, поэтому рекомендуется мониторинг их концентраций.

Антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты

При совместном применении атазанавира с трициклическими антидепрессантами возможно возникновение серьезных и/или угрожающих жизни побочных реакций, связанных с антидепрессантами. Рекомендуется контролировать концентрации этих препаратов при совместном применении с атазанавиром.

Тразодон

При совместном применении тразодона с атазанавиром или с комбинацией атазанавир/ритонавир возможно увеличение концентрации тразодона в плазме крови. При совместном применении тразодона и ритонавира сообщалось о возникновении тошноты, головокружения, снижении артериального давления и кратковременной потере сознания.

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
СОГЛАСОВАНО

При совместном применении тразодона с ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как атазанавир, следует применять меньшие дозы тразодона.

Бензодиазепины

Мидазолам метаболизируется изоферментом CYP3A4. Несмотря на то, что исследований не проводилось, при совместном применении атазанавира и мидазолама можно ожидать значительного увеличения концентрации последнего. При этом увеличение концентрации мидазолама при пероральном применении будет значительно выше, чем при парентеральном введении. Применение атазанавира совместно с мидазоламом для приема внутрь, противопоказано. Данные об одновременном использовании атазанавира с мидазоламом в виде инъекций отсутствуют; на основании данных об одновременном использовании других ингибиторов протеазы ВИЧ с мидазоламом можно предположить возможное увеличение концентрации мидазолама в плазме в 3-4 раза. При совместном применении атазанавира с инъекционным мидазоламом следует соблюдать осторожность, контролировать дыхательную функцию и длительность седативного эффекта. В некоторых случаях необходима коррекция режима дозирования.

Противоэпилептические препараты

Карбамазепин

При одновременном назначении карбамазепина и атазанавира без ритонавира концентрация атазанавира в плазме крови может снижаться. В связи с этим одновременное назначение карбамазепина и атазанавира без ритонавира не рекомендуется. Поскольку ритонавир может увеличивать концентрацию карбамазепина в плазме крови, у пациентов, принимающих карбамазепин и начинающих лечение атазанавиром и ритонавиром, необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме этих препаратов, а также может потребоваться снижение дозы карбамазепина.

Фенитоин, фенобарбитал

При одновременном назначении фенитоина или фенобарбитала и атазанавира без ритонавира концентрация атазанавира в плазме крови может снижаться. В связи с этим одновременное назначение фенитоина или фенобарбитала и атазанавира без ритонавира не рекомендуется. Поскольку ритонавир может снижать концентрацию фенитоина и фенобарбитала в плазме крови, необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме фенитоина или фенобарбитала совместно с атазанавиром и ритонавиром, а также может потребоваться коррекция дозы фенитоина или фенобарбитала.

Ламотриджин

При совместном применении ламотриджина и атазанавира с ритонавиром концентрация ламотриджина в плазме крови может снижаться. В связи с этим может потребоваться коррекция дозы ламотриджина. При совместном применении ламотриджина и атазанавира

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
СОГЛАССВАН О

без ритонавира снижение концентрации ламотриджина в плазме крови не отмечено, поэтому коррекции дозы ламотриджина не требуется.

Макролидные антибиотики

Кларитромицин

При совместном применении кларитромицина с атазанавиром концентрация кларитромицина увеличивается, что может вызывать удлинение интервала QT; отсутствуют рекомендации по снижению дозы кларитромицина, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина с атазанавиром.

Оральные контрацептивы

Этинилэстрадиол и норэтистерон или норгестимат

При совместном применении с атазанавиром концентрации этинилэстрадиола и норэтистерона возрастают. Совместное применение комбинации атазанавир/ритонавир с этинилэстрадиолом и норгестиматом снижает среднюю концентрацию этинилэстрадиола и повышает среднюю концентрацию 17-деацетилноргестимата, активного метаболита норгестимата.

В случае совместного применения оральных контрацептивов и комбинации атазанавир/ритонавир рекомендуется применять контрацептивы с содержанием этинилэстрадиола не менее 30 мкг. Если вместе с контрацептивами используется атазанавир без ритонавира, содержание этинилэстрадиола в оральных контрацептивах не должно превышать 30 мкг. При совместном применении атазанавира и оральных контрацептивов следует соблюдать осторожность, поскольку эффект увеличения концентрации прогестогенов неизвестен; риск развития акне, дислипидемии и резистентности к инсулину может увеличиваться. При увеличении концентрации норэтистерона возможно снижение концентрации ЛПВП или повышение резистентности к инсулину, особенно у женщин с сопутствующим сахарным диабетом. Рекомендуется применять наименьшие эффективные дозы каждого компонента орального контрацептива, целесообразно также использовать другие надежные методы контрацепции.

Совместное применение атазанавира или комбинации атазанавир/ритонавир с другими формами гормональных контрацептивов (контрацептивные пластыри, контрацептивные влагалищные кольца, инъекционные контрацептивы) или с оральными контрацептивами, содержащими прогестогены, отличные от норэтистерона или норгестимата, а также с препаратами, содержащими менее 25 мкг этинилэстрадиола, не изучалось, поэтому данные методы контрацепции не рекомендуется применять в сочетании с атазанавиром.

Препараты для лечения подагры

Колхицин

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП - 006492-021020
СОГЛАСОВАНО

Колхицин является субстратом изофермента CYP3A4, его эффект может усиливаться при его применении одновременно с атазанавиром.

Рекомендуемые дозы колхицина при применении одновременно с атазанавиром приведены ниже.

Острый приступ подагры: 0,6 мг - 1-ый прием, затем 0,3 мг через час после первого приема. Повторное применение данной схемы возможно не ранее, чем через 3-е суток.

Профилактика острых приступов подагры:

- если обычный режим дозирования составлял 0,6 мг 2 раза в день, следует снизить дозу до 0,3 мг 2 раза в день;
- если обычный режим дозирования составлял 0,6 мг 1 раз в день, следует снизить дозу до 0,3 мг через день.

Семейная средиземноморская лихорадка:

максимальная суточная доза колхицина составляет 0,6 мг. Эту дозу можно разделить на 2 приема - по 0,3 мг 2 раза в день.

Противомикобактериальные препараты

Рифабутин

Активность рифабутина при совместном применении с атазанавиром увеличивается. При одновременном приеме этих препаратов рекомендуется снижение дозы рифабутина до 150 мг через день или три раза в неделю. Необходим тщательный мониторинг побочных реакций у пациентов (включая нейтропению и увеит), принимающих рифабутин и атазанавир или комбинацию атазанавир/ритонавир в связи с возможным повышением концентрации рифабутина; может потребоваться дальнейшая коррекция дозы рифабутина до 150 мг 2 раза в неделю у пациентов с непереносимостью дозировки 150 мг/3 раза в неделю. Однако следует иметь в виду, что дозировка 150 мг 2 раза в неделю может не обеспечить оптимальной концентрации рифабутина и привести к возможности резистентности и неэффективности лечения. Коррекция дозы атазанавира не требуется.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5)

Применение при эректильной дисфункции

Силденафил, тадалафил, варденафил

При совместном применении ингибиторов протеазы ВИЧ с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 возможно значительное увеличение концентрации ингибиторов фосфодиэстеразы-5 и усиление их побочных эффектов.

Рекомендуется уменьшение доз: силденафил - 25 мг не чаще, чем каждые 48 часов при применении с ритонавиром или без него; тадалафил - 10 мг не чаще, чем каждые 72 часа при применении с ритонавиром или без него; варденафил - 2,5 мг не чаще, чем каждые 72 часа

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

при применении с ритонавиром и 2,5 мг не чаще, чем каждые 24 часа при применении без ритонавира; необходим мониторинг побочных реакций.

Тадалафил

Для пациентов, принимающих атазанавир в течение не менее семи дней: тадалафил назначают в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Дозу можно повысить до 40 мг 1 раз в сутки (в зависимости от индивидуальной переносимости).

Для пациентов, принимающих тадалафил: прекратить прием тадалафила не менее чем за 24 часа до начала приема атазанавира. Не ранее чем через семь суток после начала приема атазанавира возобновить прием тадалафила в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Дозу можно повысить до 40 мг 1 раз в сутки (в зависимости от индивидуальной переносимости).

Противогрибковые препараты

Кетоконазол, итраконазол

Изучалось только совместное применение кетоконазола с атазанавиром без ритонавира; концентрации атазанавира при использовании данной комбинации незначительно повышаются.

Кетоконазол и итраконазол могут увеличивать концентрации атазанавира и ритонавира в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при применении кетоконазола и итраконазола в суточных дозах выше 200 мг совместно с комбинацией атазанавир/ритонавир.

Вориконазол

Совместное применение вориконазола (200 мг 2 раза в день) с комбинацией атазанавир/ритонавир у пациентов с как минимум одним функциональным аллелем изофермента CYP2C19 приводило к снижению концентраций вориконазола и атазанавира в крови. Совместное применение вориконазола (200 мг 2 раза в день) с комбинацией атазанавир/ритонавир у пациентов без функционального аллеля изофермента CYP2C19 приводило к повышению концентраций вориконазола и снижению концентрации атазанавира в плазме крови.

Совместное применение вориконазола и комбинации атазанавир/ритонавир рекомендуется только в тех случаях, когда потенциальная польза применения вориконазола превышает риск. При необходимости назначения вориконазола совместно с атазанавиром по возможности необходимо проведение генотипирования пациентов на предмет наличия функционального аллеля изофермента CYP2C19. Если избежать применения такой комбинированной терапии невозможно, необходимо проводить тщательный мониторинг побочных эффектов вориконазола (у пациентов без функциональных аллелей изофермента CYP2C19), а также эффективности вориконазола и атазанавира (у пациентов минимум с одним функциональным аллелем изофермента CYP2C19), которые могут снижаться.

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАССВАНО

Антикоагулянты

Варфарин

Из-за усиления активности варфарина одновременное применение с атазанавиром может вызывать тяжелое и/или угрожающее жизни кровотечение.

Рекомендуется контролировать международное нормализованное отношение (МНО).

Кортикостероиды

Ингаляционные/назальные глюкокортикостероиды (взаимодействие с ритонавиром)

При совместном применении ритонавира с флутиказона пропионатом здоровыми добровольцами концентрация кортизола значительно снижалась за счет значительного повышения концентрации флутиказона в плазме. Совместное применение комбинации атазанавир/ритонавир с флутиказона пропионатом может привести к подобному эффекту.

При совместном применении ритонавира и ингаляционных (или интраназальных) препаратов флутиказона пропионата отмечалось развитие системных побочных эффектов глюкокортикостероидов (синдром Иценко-Кушинга, угнетение коры надпочечников). Подобные эффекты возможны и при совместном применении с другими глюкокортикостероидами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, например, с будесонидом. В связи с этим, применение комбинации атазанавир/ритонавир совместно с флутиказона пропионатом или другими глюкокортикостероидами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, оправдано только в том случае, если потенциальная польза терапии превышает риск системных эффектов глюкокортикостероидов. При совместном применении атазанавира (без ритонавира) и флутиказона пропионата концентрация последнего в плазме крови может увеличиваться. Следует соблюдать осторожность и, по возможности, применять препараты, не содержащие флутиказона пропионат, особенно при длительном применении.

Субстраты других изоферментов цитохрома P450 (CYP)

Клинически существенных взаимодействий между атазанавиром и субстратами изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2A6, CYP1A2 или CYP2E1 не ожидается. Атазанавир – слабый ингибитор изофермента CYP2C8.

Следует соблюдать осторожность при совместном использовании атазанавира (без ритонавира) и препаратов, в большой степени зависящих от изофермента CYP2C8, имеющих узкий терапевтический профиль (например, паклитаксел, репаглинид). При использовании комбинации атазанавир/ритонавир совместно с субстратами изофермента CYP2C8 клинически значимых взаимодействий не ожидается.

Наркотические анальгетики

Бупренорфин

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

В связи с ингибированием изоферментов CYP3A4 и UGT1A1 при совместном применении атазанавира или комбинации атазанавир/ритонавир и бупренорфина концентрации бупренорфина и норбупренорфина повышались. При применении комбинации атазанавир/ритонавир с бупренорфином существенного изменения концентрации атазанавира в плазме не выявлено; применение той же комбинации, но без ритонавира, может приводить к значительному снижению концентрации атазанавира в плазме. При одновременном применении комбинации атазанавир/ритонавир и бупренорфина необходим тщательный мониторинг состояния пациента (оценка седативного действия и когнитивных функций).

Может потребоваться снижение дозы бупренорфина.

Иринотекан

Атазанавир ингибирует УДФ-глюкуронозилтрансферазу (УГТ) и может оказывать влияние на метаболизм иринотекана, вызывая повышение его токсичности, поэтому при совместном применении атазанавира с иринотеканом необходимо контролировать состояние пациентов на предмет развития побочных реакций, вызванных приемом иринотекана.

Индинавир

Атазанавир и индинавир могут быть причиной развития гипербилирубинемии, поэтому совместное применение индинавира с атазанавиром не рекомендовано.

Ингаляционные бета 2-адреномиметики (салметерол)

Повышенный риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, свойственных салметеролу, в том числе удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения, синусовая тахикардия.

Совместное применение салметерола и атазанавира не рекомендовано.

Для приведенных ниже препаратов клинически значимые взаимодействия не ожидаются, в связи с чем не требуется коррекция дозы препаратов

Ламивудин (150 мг дважды в день) + зидовудин (300 мг дважды в день)

При совместном применении с атазанавиром в дозе 400 мг значимых изменений концентраций ламивудина и зидовудина не наблюдалось. Также не ожидается значимого изменения фармакокинетических параметров нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы под влиянием ритонавира. Учитывая эти данные, не ожидается значимого изменения концентраций ламивудина и зидовудина при совместном применении с комбинацией атазанавир/ритонавир.

Абакавир

При совместном применении с комбинацией атазанавир/ритонавир не ожидается значимого изменения концентрации абакавира.

Ралтегравир

При совместном применении с комбинацией атазанавир/ритонавир наблюдалось увеличение

121568

значений площади под кривой «концентрация-время» (AUCs) для ралтегравира на 41%, максимальной равновесной концентрации ралтегравира (C_{max}) на 24 %, равновесной концентрации ралтегравира через 12 ч ($C_{12ч}$) на 77%. Коррекция дозы ралтегравира не требуется.

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

Флуконазол

При совместном применении с комбинацией атазанавир/ритонавир значимых изменений концентраций атазанавира и флуконазола не наблюдалось. Коррекция дозы не требуется.

Метадон

У пациентов, постоянно принимающих метадон, не ожидается развития клинически значимых взаимодействий при совместном применении с атазанавиром.

Дапсон, триметоприм/сульфаметоксазол, азитромицин, эритромицин

Не ожидается развития клинически значимых взаимодействий при совместном применении с атазанавиром.

Особые указания

Назначение атазанавира нецелесообразно пациентам с множественной резистентностью к ингибиторам протеазы ВИЧ (более 4-х мутаций). Выбор атазанавира для лечения пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, должен базироваться на данных индивидуальной резистентности и результатах предшествующего лечения.

Хотя эффективное подавление репликации вируса антиретровирусной терапией значительно снижает риск передачи ВИЧ во время полового контакта, полностью риск передачи исключить нельзя, в связи с чем следует соблюдать меры предосторожности (использование барьерного метода).

Эффективность и безопасность применения атазанавира в комбинации с ритонавиром в суточной дозе более 100 мг не изучена; использование доз ритонавира, превышающих 100 мг в сутки, может изменить профиль безопасности атазанавира (побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, гипербилирубинемия), поэтому оно не рекомендуется. Только при совместном применении комбинации атазанавир/ритонавир и эфавиренза возможно увеличение дозы ритонавира до 200 мг 1 раз в сутки, при этом необходимо обеспечить клинический мониторинг пациента.

Сахарный диабет/гипергликемия

На фоне лечения ингибиторами протеазы ВИЧ у некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов отмечены гипергликемия, возникновение сахарного диабета или обострение уже имеющегося сахарного диабета. В некоторых случаях отмечался диабетический кетоацидоз. Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими случаями не установлена.

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

Гемофилия

У пациентов с гемофилией типа А и В на фоне лечения ингибиторами протеазы ВИЧ отмечались кровотечения, в том числе спонтанные кожные кровоизлияния и гемартрозы. Некоторым из этих пациентов требовалось введение фактора свертывания крови VIII. В большинстве случаев лечение ингибиторами протеазы ВИЧ было продолжено или возобновлено после перерыва. Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими случаями не установлена.

Пациенты с гемофилией А или В должны быть осведомлены о возможности повышенной кровоточивости.

Перераспределение жировой клетчатки (липодистрофия)

Отмечались единичные случаи перераспределения жировой клетчатки, что проявлялось ожирением по центральному типу, увеличением жировой клетчатки в дорсоцервикальной зоне («буйволиный горб»), похудание конечностей и лица, увеличение груди, «кушингоидное лицо». Причинно-следственная связь между терапией ингибиторами протеазы ВИЧ и этими случаями не установлена.

Пациенты с факторами риска относительно развития липодистрофии (пожилой возраст, длительный прием противовирусных препаратов, нарушения обмена веществ) должны подлежать клиническому обследованию, включая внешнюю оценку перераспределения жировой клетчатки.

Метаболические параметры/вес тела

Во время антиретровирусной терапии может отмечаться повышение веса тела, уровня липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут быть обусловлены проведением терапии основного заболевания, а также образом жизни. Контроль за липидами и глюкозой крови обеспечивается согласно рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения обмена жиров должны контролироваться согласно клинической практике. При применении комбинированной антиретровирусной терапии, включая также совместное применение с оральными контрацептивами, отмечались случаи развития дислипидемии.

Синдром восстановления иммунитета

Развитие синдрома восстановления иммунитета отмечалось у пациентов, получавших антиретровирусную терапию, включая атазанавир. У ВИЧ-инфицированных пациентов в результате ответа иммунной системы в начале комбинированной антиретровирусной терапии могут появиться признаки воспалительной реакции в ответ на протекающие бессимптомно или остаточные оппортунистические инфекции (цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или локальные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium,* пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii, Pneumocystis jirovecii* или туберкулез), которые могут привести к развитию серьезных клинических последствий или

121568

ухудшению состояния больного. Обычно такие реакции развиваются в течение первых нескольких недель или месяцев с начала лечения. Должно быть проведено обследование и соответствующее лечение.

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

Отмечались случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса), возникавшие при восстановлении иммунитета, однако время начала развития таких заболеваний варьировалось у разных пациентов и могло наступать через много месяцев после начала терапии атазанавиром.

Печеночная недостаточность

Атазанавир метаболизируется, главным образом, в печени, поэтому у пациентов с печеночной недостаточностью препарат следует применять с осторожностью из-за возможного увеличения его концентрации.

У пациентов с уже существующей дисфункцией печени, включая активный хронический гепатит, повышается частота развития нарушений функции печени при проведении комбинированной антиретровирусной терапии. В связи с этим необходимо регулярно наблюдать за состоянием таких пациентов. В случае ухудшения состояния может быть принято решение о приостановке или прекращении терапии атазанавиром.

У пациентов с вирусным гепатитом В или С или отмеченной до начала лечения повышенной активностью трансаминаз присутствует риск дальнейшего повышения активности трансаминаз или декомпенсации функции печени. У таких пациентов лабораторный мониторинг функции печени должен осуществляться перед началом и во время проведения терапии атазанавиром.

Почечная недостаточность

Для пациентов, не находящихся на гемодиализе, не требуется коррекции дозы. Для пациентов на гемодиализе, ранее не получавших антиретровирусной терапии, атазанавир назначается только в комбинации с ритонавиром.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе и ранее получавшим антиретровирусную терапию, атазанавир применять противопоказано.

Гипербилирубинемия

У пациентов, получавших атазанавир, отмечались случаи обратимого увеличения непрямого (свободного) билирубина, связанного с ингибированием УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УГТ). Следует учесть, что увеличение активности трансаминаз, отмечающееся при повышенном билирубине у пациентов, получающих атазанавир, может быть вызвано другими заболеваниями, также сопровождающимися гипербилирубинемией. Альтернативная антиретровирусная терапия атазанавиру может быть рассмотрена, если желтуха или пожелтение склер являются неприемлемыми для пациента. Снижение дозы атазанавира не

121568

рекомендуется, поскольку это может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

Нет долгосрочных данных о безопасности применения у пациентов, имеющих длительно сохраняющуюся концентрацию билирубина, более чем в 5 раз превышающую норму. Индинавир также может быть причиной увеличения непрямого (свободного) билирубина, связанного с ингибированием УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УГТ). Поэтому его совместное применение с атазанавиром не рекомендовано.

Удлинение PQ интервала

Атазанавир может удлинять PQ и PR интервал у некоторых пациентов. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушениями сердечной проводимости (например, атриовентрикулярная блокада II и III степени). Следует соблюдать осторожность при совместном применении атазанавира с препаратами, удлиняющими PQ интервал (например, атенолол, дилтиазем, верапамил).

Удлинение QT интервала

Отмечались случаи удлинения QT интервала у некоторых пациентов в зависимости от дозы атазанавира. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушениями сердечной проводимости (например, атриовентрикулярная блокада II и III степени или блокада ножек пучка Гиса), и назначать его только в случае, если потенциальная польза превышает возможный риск от применения препарата. Следует соблюдать особую осторожность при совместном применении атазанавира с препаратами, удлиняющими QT интервал (например, кларитромицин, салметерол), а также у пациентов с факторами риска (брадикардия, врожденное удлинение QT интервала, нарушения электролитного баланса).

Сыпь

Макулопапулезная сыпь, обычно от легкой до средней степени, может наблюдаться в течение первых 3 недель от начала терапии атазанавиром.

Отмечено также развитие синдрома Стивенса-Джонсона, мультиформной эритемы, токсической кожной сыпи и лекарственной сыпи с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). Пациенты должны быть предупреждены о возможных признаках и симптомах развития сыпи. Возможные кожные реакции следует тщательно мониторировать. Применение препарата должно быть прекращено при развитии тяжелой степени сыпи. Тщательный контроль за состоянием кожных покровов позволяет провести раннюю диагностику и немедленно приостановить прием подозрительного лекарственного средства. Пациенты, у которых ранее было отмечено развитие синдрома Стивенса-Джонсона и DRESS- синдрома, ассоциированное с атазанавиром, не могут снова применять его после приостановки лечения.

Нефролитиаз, холелитиаз

121568

В ходе пострегистрационных исследований по безопасности применения атазанавира у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечались случаи нефролитиаза и/или холелитиаза. Некоторым пациентам потребовалась госпитализация для проведения необходимой терапии, у некоторых пациентов наблюдались осложнения. В некоторых случаях развитие нефролитиаза сопровождалось острой почечной недостаточностью и нарушением работы почек. При наличии симптомов нефролитиаза и/или холелитиаза следует временно прервать терапию или полностью прекратить прием препарата.

Одновременный прием с другими лекарственными препаратами

Не рекомендуется одновременное применение атазанавира с *аторвастатином.*

При необходимости приема *глюкокортикостероидов* рекомендуется прием препаратов, не являющихся субстратами изофермента CYP3A4 (беклометазон).

Поскольку атазанавир метаболизируется в основном посредством изофермента CYP3A4, совместное применение атазанавира и лекарственных препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A4, не рекомендуется.

Невирапин, являясь индуктором изофермента CYP3A4, снижает действие атазанавира. Кроме того, из-за увеличения концентрации невирапина возрастает его токсичность, поэтому данная комбинация не рекомендуется.

Комбинированная терапия атазанавиром и *эфавирензом* приводит к уменьшению эффекта атазанавира, поэтому ее следует избегать. Если применение данной комбинации абсолютно необходимо, разрешается ее применять только у пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии. При этом атазанавир 400 мг и ритонавир 200 мг назначают в виде однократной дозы во время еды, а эфавиренз - натощак, перед сном. Совместное применение *вориконазола* (200 мг 2 раза в день) с комбинацией атазанавир/ритонавир у пациентов с как минимум одним функциональным аллелем изофермента CYP2C19 приводило к снижению концентраций вориконазола и атазанавира в плазме крови. Совместное применение вориконазола (200 мг 2 раза в день) с комбинацией атазанавир/ритонавир у пациентов без функционального аллеля изофермента CYP2C19 приводило к повышению концентраций вориконазола и снижению концентрации атазанавира в плазме крови. Совместное применение вориконазола и комбинации атазанавир/ритонавир рекомендуется только в тех случаях, когда потенциальная польза применения вориконазола превышает риск. При применении такой комбинированной терапии необходимо проводить тщательный мониторинг побочных эффектов вориконазола, а также эффективности вориконазола и атазанавира, которые могут снижаться.

Силденафил, тадалафил, варденафил: при совместном применении ингибиторов протеазы ВИЧ с ингибиторами фосфодиэстеразы-5, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4 и применяемыми для лечения эректильной дисфункции, возможно значительное увеличение

121568

концентрации ингибиторов фосфодиэстеразы-5 и усиление их побочных эффектов, связанных с ингибированием фосфодиэстеразы-5 (например, гипотензия, приапизм, нарушения зрения).

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

Применение комбинации атазанавир/ритонавир совместно с *флутиказона пропионатом или другими глюкокортикостероидами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4,* не рекомендовано и возможно только в том случае, если потенциальная польза терапии превышает риск системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Кушинга и подавление функции коры надпочечников.

Совместное применение *салметерола* и атазанавира не рекомендовано ввиду повышенного риска развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, свойственных салметеролу.

Во время лечения атазанавиром не рекомендуется одновременное назначение *ингибиторов протонной помпы.* Их назначают только в том случае, если их применение крайне показано. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг состояния пациента и применение комбинации атазанавир 400 мг/ритонавир 100 мг с омепразолом в максимальной дозе 20 мг один раз в день (или другим препаратом из группы ингибиторов протонной помпы в эквивалентной дозе). Не рекомендуется применять омепразол в дозе более 20 мг в день (или другой препарат из группы ингибиторов протонной помпы в эквивалентной дозе).

Совместное применение атазанавира с *гормональными контрацептивами или оральными контрацептивными средствами,* содержащими прогестогены, отличные от норгестимата или норэтиндрона, не изучалось и поэтому не рекомендовано.

Пониженная кислотность желудочного сока (повышение значения pH желудочного сока)

Концентрация атазанавира может снижаться при увеличении значения pH желудочного сока, независимо от причин, вызвавших это увеличение.

Остеонекроз

В редких случаях при применении комбинированной антиретровирусной терапии в течение длительного периода времени отмечались случаи остеонекроза, особенно у пациентов с факторами риска (высокий индекс массы тела, иммуносупрессия, употребление алкоголя, сопутствующее применение кортикостероидов).

При появлении у пациента болезненности в суставах или затруднениях при движении следует учитывать возможность развития остеонекроза.

Лактоза

Пациентам с дефицитом лактазы, редкой наследственной непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией применение препарата противопоказано.

Дети

121568

Асимптоматическое удлинение PR интервала более часто наблюдалось у детей в сравнении с взрослыми пациентами. Асимптоматическая атриовентрикулярная блокада II и III степени также отмечалась у детей. Следует соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, вызывающими удлинение PR интервала, а также при применении препарата у пациентов с нарушениями сердечной проводимости (например, атриовентрикулярная блокада II и III степени или блокада ножек пучка Гиса), и назначать его только в случае, если потенциальная польза превышает возможный риск от применения препарата. Рекомендован мониторинг функции сердечно-сосудистой системы при наличии клинических симптомов (например, брадикардии).

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Специальных исследований по изучению влияния атазанавира на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Случаи головокружения были отмечены во время лечения атазанавиром.

Форма выпуска

Капсулы 150 мг, 200 мг, 300 мг.

По 5, 6, 7 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 30, 50, 60 или 100 капсул в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия, или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-повернуть» или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

121568

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006492-021020
СОГЛАСОВАНО

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель

Держатель РУ: **ООО «Атолл»**,

Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Производитель, ответственный за выпускающий контроль качества: **ООО «Озон»**,

Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Все претензии потребителей следует направлять представителю держателя регистрационного удостоверения: ООО «Озон»

445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail:ozon@ozon-pharm.ru

Директор ООО "Атолл"

ООО "Управляющая компания"
в лице Секретаря Правления
Грядунова П.Е.
20.07.2020 г.

МЗ РФ
ФГБУ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 2
ЦЭСМП

121568