

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

АТАЗАНАВИР-ТЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: АТАЗАНАВИР-ТЛ

Международное непатентованное или группировочное наименование: атазанавир

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

Действующее вещество: атазанавира сульфат – 170,85 мг, 227,80 мг или 341,70 мг в пересчете на атазанавир – 150,00 мг, 200,00 мг или 300,00 мг соответственно.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кросповидон, магния стеарат

Состав твердых желатиновых капсул

Для дозировки 150 мг: твердая желатиновая капсула № 1 [корпус: титана диоксид (E171), желатин; крышка: титана диоксид (E171), желатин]

Для дозировки 200 мг: твердая желатиновая капсула № 0 [корпус: титана диоксид (E171), краситель бриллиантовый голубой (E133), желатин; крышка: титана диоксид (E171), краситель бриллиантовый голубой (E133), желатин]

Для дозировки 300 мг: твердая желатиновая капсула № 00 [корпус: титана диоксид (E171), желатин; крышка: титана диоксид (E171), индигокармин (E132), желатин]

Описание

Капсулы 150 мг: твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом и крышкой белого цвета. Капсулы содержат порошок или смесь порошка и гранул от белого до светло-желтого цвета.

Капсулы 200 мг: твердые желатиновые капсулы № 0 с корпусом и крышкой синего цвета. Капсулы содержат порошок или смесь порошка и гранул от белого до светло-желтого цвета.

Капсулы 300 мг: твердые желатиновые капсулы № 00, крышка капсулы – синего, корпус – белого цвета. Капсулы содержат порошок или смесь порошка и гранул от белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия;

противовирусные средства прямого действия; ингибиторы протеаз

Код АТХ: J05AE08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Резистентность и перекрестная резистентность

Наблюдались резистентность и перекрестная резистентность различной степени выраженности. 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 атазанавир.

Выявлена четкая тенденция к снижению чувствительности к атазанавиру штаммов, обнаруживших высокий уровень множественной резистентности к другим ингибиторам протеазы ВИЧ. Напротив, чувствительность к атазанавиру сохранялась у штаммов, резистентных только к 1–2 ингибиторам протеазы ВИЧ.

Резистентность in vivo

Исследования показали четкую зависимость развития резистентности от того, получал ли пациент ранее антиретровирусную терапию, и от того, применялся ли 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 штаммов показал развитие устойчивости, специфической только для атазанавира и сочетавшейся с повышением чувствительности к другим ингибиторам протеазы ВИЧ.

Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг

Исследование эффективности комбинации атазанавир/ритонавир (в сравнении с комбинацией лопинавир/ритонавир) у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, 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 комбинация 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 один раз в день одновременно с приемом легкой пищи максимальная равновесная концентрация (C_{max}) атазанавира в плазме устанавливается примерно через 2,7 часа после приема. Устойчивая равновесная концентрация атазанавира достигается между 4-м 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: атазанавир на 86% связывается с белками сыворотки крови, при этом степень связывания с белками не зависит от концентрации. В аналогичной степени атазанавир связывается с альфа-1-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-деалкилирования и гидролиза.

Выведение: После однократного введения ^{14}C -атазанавира (400 мг) в кале и моче определялось соответственно 79% и 13% общей радиоактивности. Доля неизмененного атазанавира в кале и моче составляла около 20% и 7% введенной дозы соответственно. Средний период полувыведения атазанавира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных взрослых составлял около 7 часов при приеме в дозе 400 мг в день с легкой пищей.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Атазанавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. Влияние нарушений функции печени на фармакокинетические параметры после приема 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 (классы В и С по классификации Чайлд–Пью).

С осторожностью атазанавир следует применять у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести (классы 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.

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 неизвестен.

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 различий фармакокинетических параметров в зависимости от возраста или пола пациентов.

Беременные женщины

Значения максимальной равновесной концентрации и площади под кривой «концентрация–время» (AUC) 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 плазме крови в послеродовом периоде была приблизительно в 2 раза выше той, которая наблюдалась у ВИЧ-инфицированных женщин до беременности.

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 также выше, чем у взрослых.

Раса

Исследования не показали 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.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью) при любых режимах дозирования.
- Комбинация препаратов атазанавир + ритонавир у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести (класс В и С по классификации Чайлд–Пью).
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- тяжелая почечная недостаточность у пациентов, находящихся на гемодиализе и ранее получавших антиретровирусную терапию.
- Атазанавир в комбинации с луразидоном, астемизолом, терфенадином, цизапридом, пимозидом, бепридиллом, хинидином (в том числе для атазанавира совместно с ритонавиром), триазололом, мидазололом (для приема внутрь), ломитапидом, алкалоидами эрготамина (особенно эрготамином, дигидроэрготамином, эргометрином, метилэргометрином), препаратами зверобоя продырявленного, ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) (симвастатином, ловастатином), кветиапином (в том числе в комбинации с ритонавиром), рифампицином, алфузозином, силденафилом (при его назначении для

лечения легочной артериальной гипертензии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)).

- Одновременное применение с препаратами, содержащими grazoprevir, включая комбинированные препараты с фиксированными дозами комбинации grazoprevir + elbasvir (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с комбинированными препаратами с фиксированными дозами комбинации glecaprevir + pibrentasvir (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- масса тела у детей менее 35 кг (для дозировки 300 мг).
- Детский возраст до 6 лет (для дозировки 150 и 200 мг).

С осторожностью

Сахарный диабет, гипергликемия, дислипидемия, гипербилирубинемия, хроническая болезнь почек, нефролитиаз, вирусные гепатиты, хронический активный гепатит, нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести (классы 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 интервалов PR и PQ, совместное применение препарата с препаратами, удлиняющими интервалы PR и PQ (например, атенолол, дилтиазем, верапамил), синдром врожденного удлинения интервала QT, пониженная кислотность желудочного сока (повышение pH желудочного сока), совместное применение с индинавиром, иринотеканом, невирапином, эфавирензом, глюкокортикостероидами, вориконазолом, салметеролом, кларитромицином, боцепревиром, тенофовира дизопроксила фумаратом, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, ламотриджином, циклоспорином, такролимусом, сиролимусом, амиодароном, лидокаином (для парентерального применения), флутиказоном, силденафилом (кроме назначения для лечения легочной артериальной гипертензии), тадалафилом, варденафилом, аторвастатином, правастатином, флувастатином, бупренорфином, субстратами других изоферментов CYP450, воксилапревиром, диданозином, кетоконазолом, итраконазолом, рифабутином, ингибиторами протонной помпы, антацидами или буферными лекарственными препаратами, апиксабаном, ривароксабаном, дабигатрана этексилатом, эдоксабаном, варфарином, иринотеканом, дилтиаземом, верапамилом, этинилэстрадиолом, пероральными контрацептивами, содержащими прогестагены, салметеролом, мидазоламом (для парентерального применения) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 у животных, не влияя при этом на фертильность.

Способ применения и дозы

Внутрь, целиком, не разжевывая, в составе комбинированной терапии. 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, поэтому оно не рекомендуется.

Взрослые

Режим дозирования для пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии

- АТАЗАНАВИР-ТЛ в дозе 400 мг – один раз в день во время еды.
- АТАЗАНАВИР-ТЛ в дозе 300 мг и ритонавир 100 мг – один раз в день во время еды.

Режим дозирования для пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию

- АТАЗАНАВИР-ТЛ в дозе 300 мг и ритонавир 100 мг – один раз в день во время еды.

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

Дети

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. Капсулы атазанавира назначаются детям в комбинации с ритонавиром (в форме капсул или таблеток). Оба препарата следует принимать одновременно, один раз в день во время еды.

Таблица 1. Расчет доз атазанавира для детей по массе тела

Масса тела (кг)	Доза препарата АТАЗАНАВИР-ТЛ (мг)	Доза ритонавира (мг)
≥15, но <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 антиретровирусной терапии, атазанавир в дозе 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 противопоказано.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Следует соблюдать осторожность при назначении атазанавира без ритонавира пациентам с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести (классы 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, 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 (классы 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, можно утверждать, что коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется.

Комбинированная терапия

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

Тенофовира дизопроксила фумарат: рекомендуется применение комбинации атазанавира в дозе 300 мг и ритонавир 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-го и 3-го триместров 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 дизопроксила 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 дизопроксила фумаратом или блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов для обеспечения адекватного режима дозирования. Недостаточно данных для того, чтобы можно было рекомендовать одновременное применение атазанавира с ритонавиром, тенофовира дизопроксила фумарата и антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов у беременных женщин, ранее получавших антиретровирусную терапию.

Вслед за возможным снижением концентрации атазанавира во 2-м и 3-м 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

Резюме профиля безопасности

Безопасность атазанавира оценивали в сочетании с другими антиретровирусными лекарственными препаратами в ходе контролируемых клинических исследований с участием 1806 взрослых пациентов, получавших лечение атазанавиром в дозе 400 мг один раз в сутки (1151 пациент, средняя продолжительность 52 недели, максимальная – 152 недели) или атазанавиром в дозе 300 мг с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в сутки (655 пациентов, средняя продолжительность 96 недель, максимальная – 108 недель).

Нежелательные реакции регистрировали с сопоставимой частотой у пациентов, получавших лечение атазанавиром в дозе 400 мг один раз в сутки, и у пациентов, получавших лечение атазанавиром в дозе 300 мг с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в сутки, за исключением желтухи и повышения концентрации общего билирубина в плазме крови, которые встречались чаще при применении комбинации атазанавира и ритонавира. У пациентов, получавших лечение атазанавиром в дозе 400 мг один раз в сутки или атазанавиром в дозе 300 мг с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в сутки, исключительными нежелательными реакциями любой степени тяжести, о которых сообщалось очень часто, по крайней мере с возможной связью со схемами, содержащими атазанавир и один или несколько нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), были тошнота (20%), диарея (10%) и желтуха (13%). У пациентов, получавших лечение атазанавиром в дозе 300 мг с ритонавиром в дозе 100 мг, частота развития желтухи составила 19%. В большинстве случаев желтуху регистрировали в период от нескольких дней до нескольких месяцев после начала лечения (см. раздел «Особые указания»).

В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы случаи хронической болезни почек у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих атазанавир с ритонавиром или без него. В крупномасштабном проспективном наблюдательном исследовании была показана взаимосвязь между увеличением частоты развития хронической болезни почек и совокупной экспозицией комбинации атазанавир + ритонавир у ВИЧ-инфицированных пациентов с изначально нормальной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ). Такую взаимосвязь наблюдали независимо от экспозиции тенофовира дизопроксила. Требуется регулярный контроль функции почек у пациентов на протяжении всей терапии (см. раздел «Особые указания»).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень

редко (<1/10 000), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно). В пределах каждой группы частота встречаемости нежелательных реакций указана в порядке уменьшения серьезности.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Таблица 2. Нежелательные реакции, встречавшиеся при применении атазанавира

<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	нечасто: гиперчувствительность
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	нечасто: снижение массы тела, увеличение массы тела, анорексия, повышение аппетита
<i>Психические нарушения</i>	нечасто: депрессия, дезориентация, тревожность, бессонница, нарушение сна, необычные сновидения
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	часто: головная боль; нечасто: периферическая нейропатия, обморок, амнезия, головокружение, сонливость, дисгевзия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	часто: пожелтение склер глаз
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	часто: двунаправленная желудочковая тахикардия ^а ; редко: удлинение интервала QT ^а , отек, ощущение сердцебиения
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	нечасто: артериальная гипертензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	нечасто: одышка
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	часто: рвота, диарея, боль в животе, тошнота, диспепсия; нечасто: панкреатит, гастрит, вздутие живота, афтозный стоматит, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	часто: желтуха;

	нечасто: гепатит, желчнокаменная болезнь^a, холестаз^a; редко: гепатоспленомегалия, холецистит^a
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	часто: сыпь; нечасто: мультиформная эритема^{a, b}, токсические кожные высыпания^{a, b}, лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)^{a, b}, ангионевротический отек^a, крапивница, алоpecia, зуд; редко: синдром Стивенса–Джонсона^{a, b}, везикулезно-буллезная сыпь, экзема, расширение сосудов
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	нечасто: мышечная атрофия, артралгия, миалгия; редко: миопатия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	нечасто: мочекаменная болезнь^a, гематурия, протеинурия, поллакиурия, интерстициальный нефрит, хроническая болезнь почек^a; редко: боль в области почек
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	нечасто: гинекомастия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	часто: утомляемость; нечасто: боль в груди, недомогание, лихорадка, астения; редко: нарушение походки

^a Данные нежелательные реакции выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения, однако их частоту оценивали на основе статистических расчетов, исходя из общего числа пациентов, принимавших атазанавир, в рандомизированных контролируемых и других доступных клинических исследованиях (n = 2321).

^b Для получения подробной информации обратитесь к описанию отдельных нежелательных реакций.

Описание отдельных нежелательных реакций

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также были описаны, однако время их появления варьировало в более широких пределах, и они могли возникать через много месяцев после начала терапии (см. раздел «Особые указания»).

Остеонекроз

Сообщалось о случаях остеонекроза, в особенности у пациентов с подтвержденными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции и при длительной КАРТ. Частота встречаемости подобных явлений неизвестна (см. раздел «Особые указания»).

Метаболические показатели

Во время антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела и повышение концентраций липидов и глюкозы в крови (см. раздел «Особые указания»).

Сыпь и связанные с ней синдромы

Сыпь обычно представляет собой макулопапулезную кожную сыпь легкой или умеренной степени тяжести, которая возникает в течение первых 3 недель после начала терапии атазанавиром. Синдром Стивенса–Джонсона, мультиформная эритема, токсические кожные высыпания и медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) также наблюдались при применении атазанавира (см. раздел «Особые указания»).

Отклонения лабораторных показателей от нормы

Наиболее частым отклонением лабораторных показателей от нормы у пациентов, получавших схемы, содержащие атазанавир и один или несколько НИОТ, было повышение концентрации общего билирубина в плазме крови, о котором сообщалось преимущественно как о повышении концентрации непрямого (неконъюгированного) билирубина (у 87% – 1, 2, 3 или 4-й степени). Повышение концентрации общего билирубина 3-й или 4-й степени зарегистрировали у 37% пациентов (у 6% – 4-й степени).

Из пациентов, ранее получавших лечение атазанавиром в дозе 300 мг один раз в сутки и 100 мг ритонавира один раз в сутки с медианой продолжительности терапии 95 недель, у 53% регистрировали повышение концентрации общего билирубина 3–4-й степени. Из пациентов, не получавших ранее лечение атазанавиром в дозе 300 мг один раз в сутки и 100 мг ритонавира один раз в сутки с медианой продолжительности терапии 96 недель, у 48%

регистрировали повышение концентрации общего билирубина 3–4-й степени (см. раздел «Особые указания»).

Другие выраженные отклонения клинических лабораторных показателей от нормы (3-я или 4-я степень), зарегистрированные у $\geq 2\%$ пациентов, получавших схемы, содержащие атазанавир и один или несколько НИОТ, включали: повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) (7%), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (5%), снижение числа нейтрофилов (5%), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) (3%) и повышение активности липазы в плазме крови (3%).

2% пациентов, получавших лечение атазанавиром, испытали одновременное повышение активности АЛТ/АСТ 3–4-й степени и концентрации общего билирубина 3–4-й степени в плазме крови.

Дети и подростки

В клиническом исследовании AI424-020 у детей и подростков в возрасте от 3 месяцев до 18 лет средняя продолжительность лечения атазанавиром в форме капсул или порошка для приема внутрь составила 115 недель. Профиль безопасности в данном исследовании был сходным с таковым у взрослых пациентов. У детей и подростков была выявлена бессимптомная атриовентрикулярная (AV) блокада первой степени (23%) и второй степени (1%). Наиболее частым отклонением лабораторных показателей от нормы у детей, получавших лечение атазанавиром, являлось повышение концентрации общего билирубина (в $\geq 2,6$ раз выше верхней границы нормы (ВГН), 3–4-я степень), имевшее место у 45% пациентов.

В клинических исследованиях AI424-397 и AI424-451 средняя продолжительность применения атазанавира у детей в возрасте от 3 месяцев до 11 лет составила 80 недель. Летальные случаи не были зарегистрированы. Профиль безопасности в данных исследованиях был сходным с таковым в ранее проведенных исследованиях с участием детей и взрослых пациентов. Наиболее частыми отклонениями лабораторных показателей от нормы у детей, получавших лечение атазанавиром в форме порошка для приема внутрь, являлось повышение концентрации общего билирубина ($\geq 2,6$ раз выше ВГН, 3–4-я степень; 16%) и повышение активности амилазы (3–4-я степень; 33%), как правило непанкреатической этиологии. В данных исследованиях повышение активности АЛТ чаще отмечалось у детей, чем у взрослых.

Другие особые группы пациентов

Пациенты с коинфекцией гепатита В и/или гепатита С

Среди 1511 пациентов, получавших лечение атазанавиром в дозе 400 мг один раз в сутки, у 177 пациентов имелась коинфекция хронического гепатита В или С, а из числа 655 пациентов, получавших атазанавир в дозе 300 мг один раз в сутки с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в сутки, 97 пациентов были с хроническим гепатитом В или С.

Пациенты с коинфекцией чаще исходно имели повышение сывороточной активности печеночных трансаминаз, чем пациенты без хронического вирусного гепатита. Различия в частоте повышения сывороточной концентрации билирубина не отмечались у данных пациентов и пациентов без вирусного гепатита. Частота развития гепатита, связанного с лечением, и повышения активности трансаминаз у пациентов с коинфекцией была сопоставима в группах лечения атазанавиром и препаратами сравнения (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Симптомы

В ходе клинических исследований 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 (дозу, в 73 раза превышающую рекомендованную дозу 400 мг/сут.), сопровождался бессимптомной блокадой обеих ножек пучка Гиса и удлинением интервала PQ. Данные признаки, зафиксированные на электрокардиограмме (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, так как атазанавир характеризуется интенсивным метаболизмом в печени и высокой степенью связывания с белками плазмы крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении атазанавира и ритонавира профиль метаболического взаимодействия лекарственных средств для ритонавира может преобладать, поскольку

ритонавир является более мощным ингибитором изофермента CYP3A4, чем атазанавир.

Перед началом терапии препаратом АТАЗАНАВИР-ТЛ и ритонавиром необходимо ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата для ритонавира.

Атазанавир метаболизируется в печени посредством изофермента CYP3A4. Он подавляет изофермент CYP3A4. Таким образом, противопоказано применение препарата АТАЗАНАВИР-ТЛ с лекарственными препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4 и имеющими узкий терапевтический индекс: кветиапином, луразидоном, алфузозином, астемизолом, терфенадином, цизапридом, пимозидом, хинидином, бепридилом, триазоломом, мидазоламом, ломитапидом и алкалоидами спорыньи, в особенности с эрготамином и дигидроэрготамином (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение препарата АТАЗАНАВИР-ТЛ с препаратами, содержащими гразопревир, включая комбинированные препараты с фиксированными дозами элбасвира и гразопревира, противопоказано из-за повышения концентраций гразопревира и элбасвира в плазме крови и потенциального увеличения риска повышения сывороточной активности АЛТ, связанного с повышенными концентрациями гразопревира (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение препарата АТАЗАНАВИР-ТЛ с комбинированными препаратами с фиксированными дозами глекапревира и пибрентасвира противопоказано в связи с потенциальным увеличением риска повышения сывороточной активности АЛТ из-за значительного увеличения концентраций глекапревира и пибрентасвира в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»).

Другие взаимодействия

Взаимодействия атазанавира и других лекарственных препаратов перечислены в таблице ниже (увеличение указано как «↑», снижение – как «↓», отсутствие изменений – как «↔»). При наличии в скобках указываются 90% доверительные интервалы (ДИ). Исследования, упомянутые в таблице 2, проводили с участием здоровых добровольцев, если не указано иное. Стоит отметить, что многие исследования проводили с применением неусиленного атазанавира, то есть не в рекомендованном режиме применения атазанавира (см. раздел «Особые указания»).

Таблица 3. Взаимодействие атазанавира с другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты по области терапевтического применения	Взаимодействие	Рекомендации относительно одновременного применения
---	----------------	--

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С		
Гразопревир, 200 мг один раз в сутки (атазанавир, 300 мг + ритонавир, 100 мг один раз в сутки)	AUC атазанавира: ↑ 43% (↑ 30%, ↑ 57%) C_{max} атазанавира: ↑ 12% (↑ 1%, ↑ 24%) Минимальная концентрация атазанавира в плазме крови (C_{min}): ↑ 23% (↑ 13%, ↑ 134%) AUC гразопревира: ↑ 958% (↑ 678%, ↑ 1339%) C_{max} гразопревира: ↑ 524% (↑ 342%, ↑ 781%) C_{min} гразопревира: ↑ 1064% (↑ 696%, ↑ 1602%) Концентрации гразопревира в значительной степени повышались при сопутствующем применении комбинации атазанавир + ритонавир	Одновременное применение атазанавира и комбинации элбасвир + гразопревир противопоказано из-за существенного повышения концентраций гразопревира в плазме крови и связанного с этим потенциального увеличения риска повышения активности АЛТ в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»)
Элбасвир, 50 мг один раз в сутки (атазанавир, 300 мг + ритонавир, 100 мг один раз в сутки)	AUC атазанавира: ↑ 7% (↓ 2%, ↑ 17%) C_{max} атазанавира: ↑ 2% (↓ 4%, ↑ 8%) C_{min} атазанавира: ↑ 15% (↑ 2%, ↑ 29%) AUC элбасвира: ↑ 376% (↑ 307%, ↑ 456%) C_{max} элбасвира: ↑ 315% (↑ 246%, ↑ 397%) C_{min} элбасвира: ↑ 545% (↑ 451%, ↑ 654%) Концентрации элбасвира повышались при сопутствующем применении	

	комбинации атазанавир + ритонавир	
Софосбувир, 400 мг + велпатасвир 100 мг + воксилапревир, 100 мг однократно* (атазанавир, 300 мг + ритонавир, 100 мг один раз в сутки)	AUC софосбувира: ↑ 40% (↑ 25%, ↑ 57%) C_{max} софосбувира: ↑ 29% (↑ 9%, ↑ 52%) AUC велпатасвира: ↑ 93% (↑ 58%, ↑ 136%) C_{max} велпатасвира: ↑ 29% (↑ 7%, ↑ 56%) AUC воксилапревира: ↑ 331%, (↑ 276%, ↑ 393%) C_{max} воксилапревира: ↑ 342%, (↑ 265%, ↑ 435%) * Отсутствие границ фармакокинетического взаимодействия 70–143%. Влияние на экспозицию атазанавира и ритонавира не изучалось. Ожидаемое: ↔ атазанавир, ↔ ритонавир Механизм взаимодействия между комбинациями атазанавир + ритонавир и софосбувир + велпатасвир + воксилапревир заключается в ингибировании OATP1B, Pgp и изофермента CYP3A	
Глекапревир, 300 мг + пибрентасвир, 120 мг один раз в день (атазанавир, 300 мг + ритонавир, 100 мг один раз в сутки*)	AUC глекапревира: ↑ 553% (↑ 424%, ↑ 714%) C_{max} глекапревира: ↑ 306% (↑ 215%, ↑ 423%) C_{min} глекапревира: ↑ 1330% (↑ 885%, ↑ 1970%)	Одновременное применение атазанавира с комбинацией глекапревир + пибрентасвир противопоказано в связи с потенциальным увеличением риска повышения активности

	AUC пибрентасвира: ↑ 64% (↑ 48%, ↑ 82%) C_{max} пибрентасвира: ↑ 29% (↑ 15%, ↑ 45%) C_{min} пибрентасвира: ↑ 129% (↑ 95%, ↑ 168%) * Сообщается о влиянии атазанавира и ритонавира на первую дозу глекапревира и пибрентасвира	АЛТ в плазме крови из-за значительного увеличения сывороточных концентраций глекапревира и пибрентасвира (см. раздел «Противопоказания»)
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Ингибиторы протеазы: одновременное применение комбинации атазанавир + ритонавир и других ингибиторов протеазы не изучалось, однако ожидается повышение экспозиции других ингибиторов протеазы при таком применении. Таким образом, подобное одновременное применение не рекомендуется		
Ритонавир, 100 мг один раз в сутки (атазанавир, 300 мг один раз в сутки) Исследования, проведенные с участием ВИЧ-инфицированных пациентов	AUC атазанавира: ↑ 250% (↑ 144%, ↑ 403%)* C_{max} атазанавира: ↑ 120% (↑ 56%, ↑ 211%)* C_{min} атазанавира: ↑ 713% (↑ 359%, ↑ 1339%)* * В комбинированном анализе атазанавир, 300 мг и ритонавир, 100 мг (n=33) сравнивали с атазанавиром в дозе 400 мг без ритонавира (n=28). Механизм взаимодействия между атазанавиром и ритонавиром заключается в подавлении изофермента CYP3A4	Ритонавир в дозе 100 мг один раз в сутки применяют для усиления фармакокинетики атазанавира
Индинавир	Индинавир связан с развитием непрямой неконъюгированной гипербилирубинемии из-за подавления уридин-5-дифосфат глюкоурилтрансферазы (УГТ)	Одновременное применение атазанавира и индинавира не рекомендовано (см. раздел «Особые указания»)

Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ламивудин, 150 мг два раза в сутки + зидовудин, 300 мг два раза в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки)	Значимое влияние на концентрации ламивудина и зидовудина не наблюдалось	Исходя из представленных данных и ввиду того что ритонавир едва ли оказывает значимое воздействие на фармакокинетику НИОТ, одновременное применение данных препаратов и атаканавира вряд ли приведет к значительному изменению экспозиции одновременно применяемых лекарственных препаратов
Абакавир	Не ожидается, что одновременное применение абакавира и атаканавира приведет к значительному повышению экспозиции абакавира	
Диданозин (буферные таблетки), 200 мг + ставудин, 40 мг, оба однократно (атазанавир, 400 мг, однократная доза)	Атаканавир, одновременное применение с комбинацией диданозин (ddI) + ставудин (d4T) (натошак) AUC атаканавира: ↓ 87% (↓ 92%, ↓ 79%) C_{max} атаканавира: ↓ 89% (↓ 94%, ↓ 82%) C_{min} атаканавира: ↓ 84% (↓ 90%, ↓ 73%) Атаканавир через 1 ч после ddI + d4T (натошак) AUC атаканавира: ↔ 3% (↓ 36%, ↑ 67%) C_{max} атаканавира: ↑ 12% (↓ 33%, ↑ 18%)	Диданозин следует применять натощак, через 2 часа после применения атаканавира с пищей. Не ожидается, что одновременное применение ставудина и атаканавира приведет к значительному повышению экспозиции ставудина

	$C_{\min}$ атазанавира: $\leftrightarrow$ 3% ($\downarrow$ 39%, $\uparrow$ 73%) Концентрации атазанавира заметно снижались при одновременном применении диданозина (буферные таблетки) и ставудина. Механизм взаимодействия заключается в снижении растворимости атазанавира с увеличением pH, связанным с присутствием антацидного средства в буферных таблетках диданозина. Значимое влияние на концентрации диданозина и ставудина не отмечалось	
Диданозин (капсулы кишечнорастворимые), однократно 400 мг (атазанавир, 300 мг один раз в день с ритонавиром, 100 мг один раз в сутки)	Диданозин (с пищей) AUC диданозина: $\downarrow$ 34% ($\downarrow$ 41%, $\downarrow$ 27%) $C_{\max}$ диданозина: $\downarrow$ 38% ($\downarrow$ 48%, $\downarrow$ 26%) $C_{\min}$ диданозина: $\uparrow$ 25% ($\downarrow$ 8%, $\uparrow$ 69%) Значимое влияние на концентрации при применении диданозина в кишечнорастворимой форме не зарегистрировано, однако применение с пищей снижало концентрации диданозина	
Тенофовира дизопроксила фумарат, 300 мг один раз в сутки (атазанавир, 300 мг один раз в сутки и ритонавир, 100 мг один раз в сутки) 300 мг тенофовира дизопроксила	AUC атазанавира: $\downarrow$ 22% ($\downarrow$ 35%, $\downarrow$ 6%)* $C_{\max}$ атазанавира: $\downarrow$ 16% ($\downarrow$ 30%, $\leftrightarrow$ 0%)* $C_{\min}$ атазанавира: $\downarrow$ 23% ($\downarrow$ 43%, $\uparrow$ 2%)*	При одновременном применении тенофовира дизопроксила фумарата и атазанавира рекомендуется, чтобы атазанавир, 300 мг применяли с ритонавиром,

фумарата эквивалентно 245 мг тенофовира дизопроксила. Исследования, проведенные с участием ВИЧ-инфицированных пациентов	* В комбинированном анализе нескольких клинических исследований комбинация атазанавир + ритонавир, 300 + 100 мг, применяемая с тенофовира дизопроксила фумаратом в дозе 300 мг (n=39), сравнивали с комбинацией атазанавир + ритонавир, 300 + 100 мг (n=33). Эффективность комбинации атазанавир + ритонавир + тенофовира дизопроксила фумарат у пациентов, ранее уже получавших терапию, была показана в клиническом исследовании 045, а у пациентов, ранее не получавших лечения, – в исследовании 138 (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакодинамика» и «Побочное действие»). Механизм взаимодействия между атазанавиром и тенофовира дизопроксила фумаратом неизвестен	100 мг и тенофовира дизопроксила фумаратом, 300 мг (все однократно с пищей)
Тенофовира дизопроксила фумарат, 300 мг один раз в сутки (атазанавир, 300 мг один раз в сутки и ритонавир, 100 мг один раз в сутки) 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата эквивалентно 245 мг тенофовира дизопроксила	AUC тенофовира дизопроксила фумарата: ↑ 37% (↑ 30%, ↑ 45%) C_{max} тенофовира дизопроксила фумарата: ↑ 34% (↑ 20%, ↑ 51%) C_{min} тенофовира дизопроксила фумарата: ↑ 29% (↑ 21%, ↑ 36%)	Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением на случай развития нежелательных реакций, включая нарушения со стороны почек, при применении тенофовира дизопроксила фумарата

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз, 600 мг один раз в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки с ритонавиром, 100 мг один раз в сутки)	Атазанавир (после полудня): применялся с пищей AUC атазанавира: ↔ 0% (↓ 9%, ↑ 10%)* C _{max} атазанавира: ↑ 17% (↑ 8%, ↑ 27%)* C _{min} атазанавира: ↓ 42% (↓ 51%, ↓ 31%)*	Одновременное применение эфавиренза и атазанавира не рекомендовано (см. раздел «Особые указания»)
Эфавиренз, 600 мг один раз в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки с ритонавиром, 200 мг один раз в сутки)	Атазанавир (после полудня): применялся с пищей AUC атазанавира: ↔ 6% (↓ 10%, ↑ 26%)*/** C _{max} атазанавира: ↔ 9% (↓ 5%, ↑ 26%)*/** C _{min} атазанавира: ↔ 12% (↓ 16%, ↑ 49%)*/** * При сравнении с атазанавиром, 300 мг + ритонавиром, 100 мг один раз в сутки вечером без эфавиренза. Снижение C _{min} атазанавира может отрицательно сказаться на эффективности атазанавира. Механизм взаимодействия комбинации эфавиренз + атазанавир состоит в индукции изофермента CYP3A4. ** На основании сравнения с полученными ранее данными	
Невирапин, 200 мг два раза в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки с ритонавиром, 100 мг один раз в сутки).	AUC невирапина: ↑ 26% (↑ 17%, ↑ 36%) C _{max} невирапина: ↑ 21% (↑ 11%, ↑ 32%) C _{min} невирапина: ↑ 35% (↑ 25%, ↑ 47%)	Одновременное применение невирапина и атазанавира не рекомендовано (см. раздел «Особые указания»)

Исследование, проведенное с участием ВИЧ-инфицированных пациентов	AUC атазанавира: ↓ 19% (↓ 35%, ↑ 2%)* $C_{\max}$ атазанавира: ↔ 2% (↓ 15%, ↑ 24%)* $C_{\min}$ атазанавира: ↓ 59% (↓ 73%, ↓ 40%)* * По сравнению с атазанавиром, 300 мг и ритонавиром, 100 мг без невирапина. Снижение $C_{\min}$ атазанавира может отрицательно сказаться на эффективности атазанавира. Механизм развития взаимодействия невирапина + атазанавира состоит в индукции изофермента CYP3A4	
<i>Ингибиторы интегразы</i>		
Ралтегравир, 400 мг два раза в сутки (атазанавир + ритонавир).	AUC ралтегравира: ↑ 41% $C_{\max}$ ралтегравира: ↑ 24% $C_{12ч}$ ралтегравира: ↑ 77% Механизм заключается в подавлении UGT1A1.	Для ралтегравира изменения дозы не требуется.
АНТИБИОТИКИ		
Кларитромицин, 500 мг два раза в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки)	AUC кларитромицина: ↑ 94% (↑ 75%, ↑ 116%) $C_{\max}$ кларитромицина: ↑ 50% (↑ 32%, ↑ 71%) $C_{\min}$ кларитромицина: ↑ 160% (↑ 135%, ↑ 188%) 14-ОН кларитромицин AUC 14-ОН кларитромицина: ↓ 70% (↓ 74%, ↓ 66%) $C_{\max}$ 14-ОН кларитромицина: ↓ 72% (↓ 76%, ↓ 67%)	Невозможно дать рекомендации касательно снижения дозы; поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении атазанавира с кларитромицином

	$C_{\min}$ 14-ОН кларитромицина. ↓ 62% (↓ 66%, ↓ 58%) AUC атазанавира: ↑ 28% (↑ 16%, ↑ 43%) $C_{\max}$ атазанавира: ↔ 6% (↓ 7%, ↑ 20%) $C_{\min}$ атазанавира: ↑ 91% (↑ 66%, ↑ 121%) Снижение дозы кларитромицина может приводить к субтерапевтическим концентрациям 14-ОН кларитромицина. Механизм взаимодействия кларитромицина + атазанавира состоит в подавлении изоферментов CYP3A4.	
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Кетоконазол, 200 мг один раз в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки) Итраконазол	Значимого влияния на концентрации атазанавира не зарегистрировано. Итраконазол, подобно кетоконазолу, является мощным ингибитором, а также субстратом изофермента CYP3A4. На основании данных, полученных по другим усиленным ингибиторам протеазы и кетоконазолу, когда AUC кетоконазола демонстрировало 3-кратное увеличение, ожидается, что комбинация атазанавир + ритонавир может повысить	Кетоконазол и итраконазол следует применять с осторожностью вместе с атазанавиром + ритонавиром, высокие дозы кетоконазола и итраконазола (>200 мг в сутки) не рекомендуются.

	концентрации кетоконазола или итраконазола	
Вориконазол, 200 мг два раза в сутки (атазанавир, 300 мг + ритонавир, 100 мг один раз в сутки). Пациенты как минимум с одной функциональной аллелью изофермента CYP2C19	AUC вориконазола: ↓ 33% (↓ 42%, ↓ 22%) C_{max} вориконазола: ↓ 10% (↓ 22%, ↓ 4%) C_{min} вориконазола: ↓ 39% (↓ 49%, ↓ 28%) AUC атазанавира: ↓ 12% (↓ 18%, ↓ 5%) C_{max} атазанавира: ↓ 13% (↓ 20%, ↓ 4%) C_{min} атазанавира: ↓ 20% (↓ 28%, ↓ 10%) AUC ритонавира: ↓ 12% (↓ 17%, ↓ 7%) C_{max} ритонавира: ↓ 9% (↓ 17%, ↔ 0%) C_{min} ритонавира: ↓ 25% (↓ 35%, ↓ 14%) У большинства пациентов как минимум с одной функциональной аллелью изофермента CYP2C19 ожидается снижение экспозиции как вориконазола, так и атазанавира	Одновременное применение вориконазола и атазанавира с ритонавиром не рекомендуется, за исключением случаев, когда оценка соотношения «польза–риск» для пациента оправдывает применение вориконазола (см. раздел «Особые указания»). Если требуется применение вориконазола, по возможности необходимо определить генотип изофермента CYP2C19 пациента. Таким образом, если невозможно избежать применения комбинации, применимы следующие рекомендации в зависимости от статуса изофермента CYP2C19: у пациентов как минимум с одной функциональной аллелью изофермента CYP2C19 требуется тщательный клинический мониторинг потери эффективности вориконазола (клинические признаки) и атазанавира (вирусологический ответ);
Вориконазол, 50 мг два раза в сутки (атазанавир, 300 мг + ритонавир, 100 мг один раз в день)	Пациенты без функциональной аллели изофермента CYP2C19. AUC вориконазола: ↑ 561% (↑ 451%, ↑ 699%)	

	$C_{\max}$ вориконазола: ↑ 438% (↑ 355%, ↑ 539%) $C_{\min}$ вориконазола: ↑ 765% (↑ 571%, ↑ 1,020%) AUC атазанавира: ↓ 20% (↓ 35%, ↓ 3%) $C_{\max}$ атазанавира: ↓ 19% (↓ 34%, ↔ 0,2%) $C_{\min}$ атазанавира: ↓ 31% (↓ 46%, ↓ 13%) AUC ритонавира: ↓ 11% (↓ 20%, ↓ 1%) $C_{\max}$ ритонавира: ↓ 11% (↓ 24%, ↑ 4%) $C_{\min}$ ритонавира: ↓ 19% (↓ 35%, ↑ 1%) У небольшого числа пациентов с функциональной аллелью изофермента CYP2C19 ожидается значительное повышение экспозиции вориконазола	• у пациентов без функциональной аллели изофермента CYP2C19 рекомендован тщательный клинический и лабораторный контроль для выявления нежелательных явлений, вызванных вориконазолом. Если проведение генотипирования не представляется возможным, следует обеспечить полный контроль безопасности и эффективности
Флуконазол, 200 мг два раза в сутки (атазанавир, 300 мг + ритонавир, 100 мг один раз в сутки)	Концентрации атазанавира и флуконазола незначительно изменялись при одновременном применении комбинации атазанавир + ритонавир с флуконазолом.	Коррекции дозы флуконазола и атазанавира не требуется.
ПРОТИВОМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифабутин, 150 мг два раза в неделю (атазанавир, 300 мг и ритонавир, 100 мг один раз в сутки)	AUC рифабутина: ↑ 48% (↑ 19%, ↑ 84%)* $C_{\max}$ рифабутина: ↑ 149% (↑ 103%, ↑ 206%)*	При применении вместе с атазанавиром рекомендованная доза рифабутина составляет 150 мг три раза в неделю в

	$C_{\min}$ рифабутина: $\uparrow 40\%$ ($\uparrow 5\%$, $\uparrow$ установленные дни 87%)* AUC 25-О-дезацетил-рифабутина $\uparrow 990\%$ ($\uparrow 714\%$, $\uparrow 1361\%$) * $C_{\max}$ 25-О-дезацетил-рифабутина $\uparrow 677\%$ ($\uparrow 513\%$, $\uparrow 883\%$) * $C_{\min}$ 25-О-дезацетил-рифабутина $\uparrow 1045\%$ ($\uparrow 715\%$, $\uparrow 1510\%$) * * при сравнении с рифабутином 150 мг один раз в сутки в монотерапии. Общая AUC рифабутина и 25-О-дезацетилрифабутина $\uparrow 119\%$ ($\uparrow 78\%$, $\uparrow 169\%$). В предшествующих исследованиях рифабутин не изменял фармакокинетику атазанавира	(например, понедельник – среда – пятница). Требуется усиленный контроль нежелательных реакций, связанных с рифабутином, включая нейтропению и увеит, из-за ожидаемого повышения экспозиции рифабутина. Дальнейшее снижение дозы рифабутина до 150 мг два раза в сутки в установленные дни рекомендовано пациентам, которые не переносят дозу 150 мг три раза в неделю. Следует помнить о том, что применение дозы 150 мг два раза в неделю может не обеспечивать оптимальной экспозиции рифабутина, тем самым способствуя риску развития резистентности к рифампицину и терапевтической неэффективности. Коррекция дозы атазанавира не требуется
Рифампицин	Рифампицин – мощный индуктор изофермента CYP3A4, снижающий AUC атазанавира на 72%, что может вызвать вирусологическую неэффективность и резистентность. При попытках преодолеть снижение экспозиции за счет повышения дозы атазанавира или других	Комбинация рифампицина и атазанавира противопоказана (см. раздел «Противопоказания»)

	ингибиторов протеазы с ритонавиром наблюдалась высокая частота реакций со стороны печени	
НЕЙРОЛЕПТИКИ		
Кветиапин	В связи с подавлением изофермента CYP3A4 атазанавиром ожидается повышение концентраций кветиапина	Одновременное применение кветиапина с атазанавиром противопоказано, поскольку атазанавир может усиливать токсичность, связанную с кветиапином. Увеличение концентраций кветиапина в плазме крови может приводить к коме (см. раздел «Противопоказания»)
Луразидон	Ожидается, что атазанавир увеличит уровни луразидона в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4	Одновременное применение луразидона с атазанавиром противопоказано, поскольку может усилить токсичность, связанную с луразидоном (см. раздел «Противопоказания»)
ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ КИСЛОТНОСТЬ		
<i>Антагонисты H₂-рецепторов</i>		
<u>Без применения тенофовира</u>		
У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих комбинацию атазанавир + ритонавир в рекомендованной дозе 300 + 100 мг один раз в сутки		У пациентов, не принимающих тенофовира дизопроксила фумарат, при одновременном применении атазанавира в дозе 300 мг + ритонавира в дозе 100 мг и антагонистов H ₂ -рецепторов не следует превышать дозу, эквивалентную 20 мг фамотидина два раза в сутки. Если требуется более высокая доза антагониста H ₂ -рецептора (например, 40 мг
Фамотидин, 20 мг два раза в сутки	AUC атазанавира: ↓ 18% (↓ 25%, ↑ 1%) C _{max} атазанавира: ↓ 20% (↓ 32%, ↓ 7%) C _{min} атазанавира: ↔ 1% (↓ 16%, ↑ 18%)	
Фамотидин, 40 мг два раза в сутки	AUC атазанавира: ↓ 23% (↓ 32%, ↓ 14%) C _{max} атазанавира: ↓ 23% (↓ 33%, ↓ 12%)	

	$C_{\min}$ атазанавира: ↓ 20% (↓ 31%, ↓ 8%)	или эквивалентного
У здоровых добровольцев, принимающих атазанавир + ритонавир в повышенной дозе 400 мг + 100 мг один раз в сутки		препарата), следует рассмотреть вопрос о
Фамотидин, 40 мг два раза в сутки	AUC атазанавира: ↔ 3% (↓ 14%, ↑ 22%) $C_{\max}$ атазанавира: ↔ 2% (↓ 13%, ↑ 8%) $C_{\min}$ атазанавира: ↓ 14% (↓ 32%, ↑ 8%)	повышении доз комбинации атазанавир + ритонавир с 300 + 100 мг до 400 + 100 мг
<u>С тенофовира дизопроксила фумаратом 300 мг один раз в сутки (эквивалент 245 мг тенофовира дизопроксила)</u>		
У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших комбинацию атазанавир + ритонавир в рекомендованной дозе 300 + 100 мг один раз в сутки		У пациентов, принимающих тенофовира дизопроксила фумарат, если комбинация атазанавир + ритонавир применяется одновременно с тенофовира дизопроксила фумаратом и антагонистом H ₂ -рецептора, рекомендуется повышение дозы атазанавира до 400 мг с 100 мг ритонавира. Не следует превышать дозу, эквивалентную 40 мг фамотидина два раза в сутки
Фамотидин, 20 мг два раза в сутки	AUC атазанавира: ↓ 21% (↓ 34%, ↓ 4%)* $C_{\max}$ атазанавира: ↓ 21% (↓ 36%, ↓ 4%)* $C_{\min}$ атазанавира: ↓ 19% (↓ 37%, ↑ 5%)*	
Фамотидин, 40 мг два раза в сутки	AUC атазанавира: ↓ 24% (↓ 36%, ↓ 11%)* $C_{\max}$ атазанавира: ↓ 23% (↓ 36%, ↓ 8%)* $C_{\min}$ атазанавира: ↓ 25% (↓ 47%, ↑ 7%)*	
У пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших атазанавир + ритонавир в повышенной дозе 400 + 100 мг один раз в сутки		
Фамотидин, 20 мг два раза в сутки	AUC атазанавира: ↑ 18% (↑ 6,5%, ↑ 30%)* $C_{\max}$ атазанавира: ↑ 18% (↑ 6,7%, ↑ 31%)* $C_{\min}$ атазанавира: ↑ 24% (↑ 10%, ↑ 39%)*	
Фамотидин, 40 мг два раза в сутки	AUC атазанавира: ↔ 2,3% (↓ 13%, ↑ 10%)*	

	$C_{\max}$ атазанавира: $\leftrightarrow$ 5% ($\downarrow$ 17%, $\uparrow$ 8,4%)* $C_{\min}$ атазанавира: $\leftrightarrow$ 1,3% ($\downarrow$ 10%, $\uparrow$ 15%)*	
	*По сравнению с атазанавиром в дозе 300 мг один раз в сутки с ритонавиром в дозе 100 мг один раз в сутки и тенофовира дизопроксила фумаратом в дозе 300 мг, все однократно во время еды. По сравнению с атазанавиром в дозе 300 мг с ритонавиром в дозе 100 мг без тенофовира дизопроксила фумарата ожидается дополнительное снижение концентраций атазанавира примерно на 20%. Механизм взаимодействия заключается в уменьшении растворимости атазанавира, поскольку pH желудочного сока при применении H_2-блокаторов повышается	
<i>Ингибиторы протонной помпы</i>		
Омепразол, 40 мг один раз в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки с ритонавиром, 100 мг один раз в сутки)	Атазанавир (до полудня): через два часа после приема омепразола AUC атазанавира $\downarrow$ 61% ($\downarrow$ 65%, $\downarrow$ 55%) $C_{\max}$ атазанавира: $\downarrow$ 66% ($\downarrow$ 62%, $\downarrow$ 49%) $C_{\min}$ атазанавира: $\downarrow$ 65% ($\downarrow$ 71%, $\downarrow$ 59%)	Одновременное применение атазанавира с ритонавиром и ингибиторами протонной помпы не рекомендовано. При невозможности избежать применения комбинации рекомендовано пристальное клиническое наблюдение, а также повышение дозы атазанавира до 400 мг в сочетании со 100 мг
Омепразол, 20 мг один раз в сутки (атазанавир, 400 мг	Атазанавир (до полудня): через 1 час после приема омепразола	

один раз в сутки с ритонавиром, 100 мг один раз в сутки)	AUC атазанавира: ↓ 30% (↓ 43%, ↓ 14%)* C_{max} атазанавира: ↓ 31% (↓ 42%, ↓ 17%)* C_{min} атазанавира: ↓ 31% (↓ 46%, ↓ 12%)* * По сравнению с атазанавиром, 300 мг один раз в сутки, и ритонавиром, 100 мг один раз в сутки. Снижение AUC, C_{max} и C_{min} не подавлялось при временном применении повышенной дозы комбинации атазанавир + ритонавир (400 + 100 мг один раз в сутки) с 12-часовым перерывом после приема омепразола. Несмотря на то что исследований не проводили, ожидаются аналогичные результаты в отношении других ингибиторов протонной помпы. Такое снижение экспозиции атазанавира может отрицательно сказаться на эффективности атазанавира. Механизм взаимодействия заключается в уменьшении растворимости атазанавира в связи с повышением pH желудочного сока при применении ингибиторов протонной помпы	ритонавира, дозу ингибиторов протонной помпы, сопоставимую с 20 мг омепразола, превышать не следует (см. раздел «Особые указания»)
<i>Антациды</i>		
Антациды и лекарственные препараты, содержащие буферы	Снижение концентраций атазанавира в плазме крови может быть следствием	Атазанавир следует применять за 2 часа до или через 1 час после приема

	увеличения pH желудочного сока при применении антацидов, содержащих буферные лекарственные препараты, вместе с атазанавиром	антацидов или буферных лекарственных препаратов
АНТАГОНИСТЫ АЛЬФА-1-АДРЕНорецепторов		
Алфузозин	Увеличение концентраций алфузозина может приводить к артериальной гипотензии. Механизм взаимодействия заключается в подавлении изофермента CYP3A4 атазанавиром и/или ритонавиром	Совместное применение алфузозина и атазанавира противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
<i>Антикоагулянты прямого действия для приема внутрь</i>		
Апиксабан Ривароксабан	Возможны повышенные концентрации апиксабана и ривароксабана, что может привести к более высокому риску кровотечения. Механизм взаимодействия заключается в ингибировании изофермента CYP3A4/и P-гр атазанавиром + ритонавиром. Ритонавир является сильным ингибитором как изофермента CYP3A4, так и P-гр. Атазанавир является ингибитором изофермента CYP3A4. Потенциальное ингибирование P-гр атазанавиром неизвестно и не может быть исключено	Одновременное применение апиксабана или ривароксабана и атазанавира с ритонавиром не рекомендуется
Дабигатрана этексилат	Возможны повышенные концентрации дабигатрана	Одновременное применение дабигатрана этексилата и

	этексилата, что может привести к более высокому риску кровотечения. Механизм развития взаимодействия состоит в ингибировании P-gr. Ритонавир является мощным ингибитором Pgr. Потенциальное ингибирование P-gr атазанавиром неизвестно и не может быть исключено	атазанавира с ритонавиром не рекомендуется
Эдоксабан	Возможны повышенные концентрации эдоксабана, что может привести к более высокому риску кровотечения. Механизм взаимодействия состоит в ингибировании P-gr комбинацией атазанавир + ритонавир. Ритонавир является мощным ингибитором Pgr. Потенциальное ингибирование P-gr атазанавиром неизвестно и не может быть исключено	Необходимо соблюдать осторожность при применении эдоксабана с атазанавиром. Соответствующие рекомендации по дозированию эдоксабана для одновременного применения с ингибиторами P- gr представлены в разделах «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»
<i>Антагонисты витамина К</i>		
Варфарин	Одновременное применение атазанавира способно повышать или снижать концентрации варфарина	Во время терапии атазанавиром рекомендуется тщательно контролировать международное нормализованное отношение (МНО), особенно в начале лечения
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Карбамазепин	Атазанавир может повышать уровень карбамазепина в плазме крови из-за подавления изофермента CYP3A4.	Карбамазепин следует применять с осторожностью в комбинации с атазанавиром. При необходимости следует

	Из-за индуцирующего действия карбамазепина снижение экспозиции атазанавира нельзя исключить	контролировать концентрации карбамазепина в сыворотке крови и соответственно корректировать дозу. Необходим тщательный контроль вирусологического ответа пациента
Фенитоин, фенobarбитал	Ритонавир может снижать уровни фенитоина и/или фенobarбитала в плазме крови вследствие индукции изоферментов CYP2C9 и CYP2C19. В связи с индуцирующим действием комбинации фенитоин + фенobarбитал снижение экспозиции атазанавира нельзя исключить	Фенитоин и фенobarбитал следует применять с осторожностью в комбинации с атазанавиром и ритонавиром. При применении комбинации атазанавир + ритонавир вместе с фенитоином или фенobarбиталом может потребоваться коррекция дозы фенитоина или фенobarбитала. Необходим тщательный контроль вирусологического ответа пациента
Ламотриджин	Одновременное применение ламотриджина и комбинации атазанавир + ритонавир может снизить концентрации ламотриджина в плазме крови из-за индукции UGT1A4	Ламотриджин следует применять с осторожностью с комбинацией атазанавир + ритонавир. При необходимости следует контролировать концентрации ламотриджина и соответственно корректировать дозу
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
<i>Противоопухолевые препараты</i>		
Иринотекан	Атазанавир подавляет УГТ и может препятствовать метаболизму иринотекана, тем	При применении атазанавира вместе с иринотеканом необходимо пристально контролировать состояние

	самым усиливая токсичность иринотекана	пациентов на предмет нежелательных реакций, обусловленных иринотеканом
<i>Иммунодепрессанты</i>		
Циклоспорин Такролимус Сиролимус	Концентрации данных иммунодепрессантов могут повышаться при одновременном применении с атазанавиром ввиду подавления изофермента CYP3A4	Рекомендован более частый контроль терапевтической концентрации данных лекарственных препаратов до стабилизации их уровня в плазме крови
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ		
<i>Антиаритмические средства</i>		
Амиодарон, системный лидокаин, хинидин	Концентрации данных антиаритмических препаратов могут повышаться при одновременном применении с атазанавиром. Механизм взаимодействия амиодарона или системного лидокаина и атазанавира обусловлен подавлением изофермента CYP3A. Хинидин обладает узким терапевтическим окном и противопоказан из-за подавления изофермента CYP3A атазанавиром	Следует соблюдать осторожность и контролировать терапевтические концентрации препарата. Одновременное применение хинидина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>		
Бепридил	Атазанавир не следует применять в комбинации с лекарственными препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4 и имеющими узкий терапевтический индекс	Одновременное применение с бепридилом противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)
Дилтиазем, 180 мг один раз в сутки (атазанавир, 400 мг один раз в сутки)	AUC дилтиазема: ↑ 125% (↑ 109%, ↑ 141%)	Рекомендовано первоначальное снижение дозы дилтиазема на 50% с

	$C_{\max}$ дилтиазема: ↑ 98% (↑ 78%, ↑ 119%) $C_{\min}$ дилтиазема: ↑ 142% (↑ 114%, ↑ 173%) AUC дезацетил-дилтиазема: ↑ 165% (↑ 145%, ↑ 187%) $C_{\max}$ дезацетил-дилтиазема: ↑ 172% (↑ 144%, ↑ 203%) $C_{\min}$ дезацетил-дилтиазема: ↑ 121% (↑ 102%, ↑ 142%) Значимого влияния на концентрации атазанавира не зарегистрировано. Отмечалось увеличение максимального интервала PR по сравнению с монотерапией атазанавиром. Одновременное применение комбинации атазанавир + ритонавир не изучено. Механизм взаимодействия комбинации дилтиазем + атазанавир состоит в подавлении изофермента CYP3A4	последующей титрацией в зависимости от необходимости и показателей ЭКГ
Верапамил	Сывороточные концентрации верапамила могут повышаться под влиянием атазанавира в связи с подавлением изофермента CYP3A4	Следует соблюдать осторожность при применении верапамила одновременно с атазанавиром
КОРТИКОСТЕРОИДЫ		
Флутиказона пропионат интраназально, 50 мкг четыре раза в сутки в течение 7 дней	Уровни флутиказона пропионата в плазме крови значительно повышались, тогда как внутренние уровни	Одновременное применение комбинации атазанавир + ритонавир и данных глюкокортикоидов не

(ритонавир, капсулы, 100 мг два раза в сутки)	кортизола снижались примерно на 86% (90% ДИ 82–89%). При ингаляционном применении флутиказона пропионата ожидается более выраженный эффект. У пациентов, получавших ритонавир и флутиказона пропионат ингаляционно или интраназально, были отмечены системные кортикостероидные эффекты, в том числе синдром Кушинга и подавление функции надпочечников; такие явления также возможны при применении других кортикостероидов, метаболизируемых с участием изофермента P450 3A, например будесонида. Влияние высокой системной экспозиции флутиказона на уровень ритонавира в плазме крови в настоящее время неизвестно. Механизм взаимодействия состоит в подавлении изофермента CYP3A4	исключением случаев, когда потенциальная польза терапии перевешивает риск развития системных кортикостероидных эффектов (см. раздел «Особые указания»). Следует рассмотреть снижение дозы глюкокортикоида на фоне тщательного контроля местных и системных эффектов, а также переход на другой глюкокортикоид, не являющийся субстратом изофермента CYP3A4 (например, беклометазон). Кроме того, в случае прекращения приема глюкокортикоидов может потребоваться постепенное снижение дозы в течение длительного периода
--	--	--

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5)

Силденафил, тадалафил, варденафил	Силденафил, тадалафил и варденафил метаболизируются с участием изофермента CYP3A4. Одновременное применение с атазанавиром может повышать концентрации ингибитора ФДЭ-5 и усиливать нежелательные явления,	Пациентов необходимо предупредить о таких возможных побочных эффектах при применении ингибиторов ФДЭ-5 в отношении эректильной дисфункции одновременно с атазанавиром (см. раздел
--	---	--

	обусловленные ФДЭ-5, включая артериальную гипотензию, нарушения зрения и приапизм. Механизм данного взаимодействия состоит в подавлении изофермента CYP3A4	«Особые указания»). Дополнительная информация относительно одновременного применения атазанавира и силденафила также представлена в таблице, в разделе «Легочная артериальная гипертензия»
ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Препараты зверобоя продырявленного (<i>Hypericum perforatum</i>)	Одновременное применение препаратов зверобоя продырявленного с атазанавиром может приводить к выраженному снижению уровня атазанавира в плазме крови. Такой эффект может быть обусловлен индукцией изофермента CYP3A4. Существует риск потери терапевтического эффекта и развития резистентности (см. раздел «Противопоказания»)	Одновременное применение атазанавира и препаратов, содержащих зверобой продырявленный, противопоказано
ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Этинилэстрадиол, 25 мкг + норгестимат (атазанавир, 300 мг один раз в сутки и ритонавир, 100 мг один раз в сутки)	AUC этинилэстрадиола: ↓ 19% (↓ 25%, ↓ 13%) C_{max} этинилэстрадиола: ↓ 16% (↓ 26%, ↓ 5%) C_{min} этинилэстрадиола: ↓ 37% (↓ 45%, ↓ 29%) AUC норгестимата: ↑ 85% (↑ 67%, ↑ 105%) C_{max} норгестимата: ↑ 68% (↑ 51%, ↑ 88%) C_{min} норгестимата: ↑ 102% (↑ 77%, ↑ 131%)	При применении пероральных контрацептивов с комбинацией атазанавир + ритонавир рекомендуется содержание в пероральном контрацептиве как минимум 30 мкг этинилэстрадиола и строгое соблюдение пациентами режима приема контрацептива. Одновременное применение атазанавира + ритонавира с другими гормональными контрацептивами или

	Хотя концентрация этинилэстрадиола повышалась при применении одного лишь атазанавира, в связи с подавлением УГТ и изофермента CYP3A4 атазанавиром суммарное действие комбинации атазанавир + ритонавир приводит к снижению уровня этинилэстрадиола из-за индуцирующего действия ритонавира. Увеличение экспозиции прогестина может приводить к сопутствующим побочным эффектам (например, к резистентности к инсулину, дислипидемии, акне и кровянистым выделениям), тем самым нарушая комплаентность.	пероральными контрацептивами, содержащими прогестогены, не считая норгестимата, не изучалось. Поэтому такого применения следует избегать. Рекомендуется использовать другой надежный метод контрацепции
Этинилэстрадиол, 35 мкг + норэтиндрон (атазанавир, 400 мг один раз в сутки)	AUC этинилэстрадиола: ↑ 48% (↑ 31%, ↑ 68%) C_{max} этинилэстрадиола: ↑ 15% (↓ 1%, ↑ 32%) C_{min} этинилэстрадиола: ↑ 91% (↑ 57%, ↑ 133%) AUC норэтиндрона: ↑ 110% (↑ 68%, ↑ 162%) C_{max} норэтиндрона: ↑ 67% (↑ 42%, ↑ 196%) C_{min} норэтиндрона: ↑ 262% (↑ 157%, ↑ 409%)	

	Увеличение экспозиции прогестина может приводить к сопутствующим побочным эффектам (например, к резистентности к инсулину, дислипидемии, акне и кровянистым выделениям), тем самым нарушая комплаентность	
ЛИПИД-МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ		
<i>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</i>		
Симвастатин Ловастатин	Метаболизм симвастатина и ловастатина в значительной степени зависит от изофермента CYP3A4, и одновременное применение с атазанавиром может привести к повышению их концентрации	Одновременное применение симвастатина или ловастатина с атазанавиром противопоказано в связи с увеличением риска развития миопатии, в том числе рабдомиолиза (см. раздел «Противопоказания»)
Аторвастатин	Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может также повышаться на фоне применения аторвастатина, также метаболизируемого с участием изофермента CYP3A4	Не рекомендовано одновременное применение аторвастатина с атазанавиром. Если применения аторвастатина невозможно избежать, следует применять минимальную возможную дозу аторвастатина с тщательным контролем безопасности (см раздел «Особые указания»)
Правастатин Флувастатин	Несмотря на отсутствие соответствующих исследований, возможно повышение экспозиции правастатина и флувастатина при одновременном применении с ингибиторами	Следует соблюдать осторожность

	протеазы. Правастатин не метаболизируется изоферментом CYP3A4. Флувастатин частично метаболизируется изоферментом CYP2C9	
<i>Другие липид-модифицирующие препараты</i>		
Ломитапид	Метаболизм ломитапида в значительной степени зависит от изофермента CYP3A4, и одновременное применение с атазанавиром и ритонавиром может привести к повышению его концентрации	Одновременное применение ломитапида и атазанавира с ритонавиром противопоказано из-за потенциального риска значительного повышения активности трансаминаз и гепатотоксичности (см. раздел «Противопоказания»)
ИНГАЛЯЦИОННЫЕ БЕТА-АГОНИСТЫ		
Салметерол	Одновременное применение с атазанавиром может повышать концентрации салметерола и усиливать нежелательные явления, связанные с салметеролом. Механизм взаимодействия заключается в подавлении изофермента CYP3A4 атазанавиром и/или ритонавиром	Одновременное применение салметерола и атазанавира не рекомендовано (см. раздел «Особые указания»)
ОПИОИДЫ		
Бупренорфин, один раз в сутки, стабильная поддерживающая доза (атазанавир, 300 мг один раз в сутки с ритонавиром, 100 мг один раз в сутки)	AUC бупренорфина: ↑ 67% C_{max} бупренорфина: ↑ 37% C_{min} бупренорфина: ↑ 69% AUC норбупренорфина: ↑ 105% C_{max} норбупренорфина: ↑ 61% C_{min} норбупренорфина: ↑ 101%	Одновременное применение с атазанавиром и ритонавиром требует пристального наблюдения для выявления седативных и когнитивных эффектов. Может потребоваться снижение дозы бупренорфина

	Механизм развития данного взаимодействия состоит в подавлении изофермент CYP3A4 и UGT1A1. Концентрации атазанавира (вместе с ритонавиром) изменялись незначительно	
Метадон, стабильная поддерживающая доза (атазанавир, 400 мг один раз в сутки)	Значимое влияние на концентрации метадона не отмечалось. Учитывая, что низкие дозы ритонавира (100 мг два раза в сутки) не оказывают значимого влияния на концентрации метадона, согласно имеющимся данным, взаимодействие при одновременном применении метадона с атазанавиром не ожидается	При одновременном применении метадона с атазанавиром коррекции дозы не требуется
ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ		
<i>Ингибиторы ФДЭ-5</i>		
Силденафил	Одновременное применение с атазанавиром может повышать концентрации ингибитора ФДЭ-5 и усиливать нежелательные явления, обусловленные ингибиторами ФДЭ-5. Механизм взаимодействия заключается в подавлении изофермента CYP3A4 атазанавиром и/или ритонавиром	Безопасная и эффективная доза силденафила в комбинации с атазанавиром при лечении легочной артериальной гипертензии не установлена. Силденафил, применяемый для лечения легочной артериальной гипертензии, противопоказан (см. раздел «Противопоказания»)
СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
<i>Бензодиазепины</i>		
Мидазолам Триазолам	Мидазолам и триазолам метаболизируются с активным	Одновременное применение атазанавира с триазоламом

	участием изофермента CYP3A4. Одновременное применение с атазанавиром может приводить к выраженному увеличению концентрации данных бензодиазепинов. Исследования взаимодействий атазанавира с бензодиазепинами не проводили. Согласно данным по другим ингибиторам изофермента CYP3A4, ожидается, что концентрации мидазолама в плазме крови при его приеме внутрь будут существенно выше. Данные о сопутствующем применении парентерального мидазолама с другими ингибиторами протеазы свидетельствуют о возможном 3–4-кратном увеличении уровня мидазолама в плазме крови	или мидазоламом для приема внутрь противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), а при применении атазанавира вместе с парентеральным мидазоламом требуется соблюдать осторожность. При применении атазанавира с парентеральным мидазоламом лечение следует проводить в отделении интенсивной терапии (ОИТ) или в аналогичном отделении с обеспечением пристального клинического контроля и соответствующего медицинского лечения в случае угнетения дыхания и/или длительной седации. Следует рассмотреть коррекцию дозы мидазолама, особенно при применении однократной дозы мидазолама
--	--	---

Дети и подростки

Исследования по оценке взаимодействия проводили только с участием взрослых пациентов.

Особые указания

Назначение препарата АТАЗАНАВИР-ТЛ нецелесообразно пациентам с множественной резистентностью к ингибиторам протеазы ВИЧ (более 4 мутаций). Выбор препарата АТАЗАНАВИР-ТЛ для лечения пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, должен базироваться на данных индивидуальной резистентности и результатов 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 (барьерный метод контрацепции).

Эффективность и безопасность применения атазанавира в комбинации с ритонавиром в суточной дозе более 100 мг не изучена. Применение ритонавира больше 100 мг в сутки может изменить профиль безопасности атазанавира (побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, гипербилирубинемия), поэтому не рекомендуется. Только при совместном применении комбинации атазанавир + ритонавир и эфавиренза возможно увеличение дозы ритонавира до 200 мг один раз в сутки, обеспечив при этом клинический мониторинг пациента.

Сахарный диабет/гипергликемия

На фоне лечения ингибиторами протеазы ВИЧ у некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов отмечены гипергликемия, развитие 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.

Гемофилия

У пациентов с гемофилией типов 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 типов А и 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»), похудение 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/масса тела

Масса тела, а также соотношение сывороточной концентрации липидов и глюкозы в крови может повышаться во время антиретровирусной терапии. Такие изменения могут быть обусловлены проведением терапии основного заболевания, а также образом жизни. Контроль за сывороточными концентрациями липидов и глюкозы в крови обеспечивается согласно рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекций. Нарушения обмена жиров должны контролироваться согласно клинической практике. При применении комбинированной антиретровирусной терапии, включая также одновременное 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*, или туберкулез), которые могут привести к развитию серьезных клинических последствий или ухудшению состояния пациента. Обычно такие реакции развиваются в течение первых нескольких недель или месяцев с начала лечения. Должно быть проведено обследование и соответствующее лечение. Отмечались случаи аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), возникавших при восстановлении иммунитета, однако время начала развития таких заболеваний варьировало у разных пациентов и могло наступать через много месяцев после начала терапии атазанавиром.

Печеночная недостаточность

Атазанавир метаболизируется главным образом в печени, и у пациентов с нарушением функции печени наблюдали повышенные концентрации в плазме крови (см. разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»). Не была установлена безопасность и эффективность применения атазанавира у пациентов со значимыми сопутствующими нарушениями со стороны печени. У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, наблюдалось увеличение риска развития тяжелых и, возможно, приводящих к смертельному исходу нежелательных реакций со стороны печени. В случае применения сопутствующих противовирусных препаратов для лечения гепатита В или С необходимо изучить соответствующие инструкции по медицинскому применению (см. раздел «Побочное действие»). У пациентов с ранее диагностированными заболеваниями печени, включая хронический активный

гепатит, при комбинированной антиретровирусной терапии нарушения функции печени могут наблюдаться чаще, состояние таких пациентов следует контролировать в соответствии со стандартной практикой. При наличии у таких пациентов признаков усугубления заболевания печени необходимо рассмотреть возможность временного прерывания или прекращения лечения.

Почечная недостаточность

Для пациентов, не находящихся на гемодиализе, не требуется коррекция дозы. Для пациентов на гемодиализе, ранее не получавших антиретровирусной терапии, атазанавир назначается только в комбинации с ритонавиром. Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени, находящимся на гемодиализе и ранее получавшим антиретровирусную терапию, препарат АТАЗАНАВИР-ТЛ применять противопоказано.

Гипербилирубинемия

У пациентов, получавших атазанавир, отмечались случаи обратимого увеличения сывороточной концентрации непрямого (свободного) билирубина, связанного с ингибированием УГТ. Следует учесть, что увеличение сывороточной активности трансаминаз, отмечающееся при повышенной сывороточной концентрации билирубина у пациентов, получающих атазанавир, может быть вызвано другими заболеваниями, также сопровождающимися гипербилирубинемией. Альтернативная антиретровирусная терапия препарату АТАЗАНАВИР-ТЛ может быть рассмотрена, если желтуха или пожелтение склер являются неприемлемыми для пациента. Снижение дозы препарата АТАЗАНАВИР-ТЛ не рекомендуется, поскольку это может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности. Нет долгосрочных данных о безопасности применения у пациентов, имеющих длительно сохраняющуюся сывороточную концентрацию билирубина, более чем в 5 раз превышающую ВГН. Индинавир также может быть причиной увеличения сывороточной концентрации непрямого (свободного) билирубина, связанного с ингибированием УГТ. Поэтому его одновременное применение с препаратом АТАЗАНАВИР-ТЛ не рекомендовано.

Удлинение интервала PQ

Атазанавир может удлинять интервалы PQ и PR у некоторых пациентов. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушениями сердечной проводимости (например, АВ-блокада II и III степени). Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата АТАЗАНАВИР-ТЛ с препаратами, удлиняющими интервал PQ (например, ателолол, дилтиазем, верапамил).

Удлинение интервала QT

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

Кожная 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 DRESS-синдрома. Пациенты должны быть предупреждены о возможных признаках и симптомах развития кожной сыпи. Следует тщательно контролировать появление первых симптомов кожных реакций у пациентов. Применение препарата должно быть прекращено при развитии тяжелой степени кожной сыпи. Тщательный контроль за состоянием кожных покровов позволяет провести раннюю диагностику и немедленно приостановить прием подозрительного лекарственного средства. Пациентам, у которых ранее было отмечено развитие синдрома Стивенса–Джонсона и DRESS-синдрома, ассоциированное с атазанавиром, не следует применять препарат в дальнейшем.

Нефролитиаз и холелитиаз

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.

Хроническая болезнь почек

В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы случаи хронической болезни почек у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих атазанавир с ритонавиром или без него. В крупномасштабном, проспективном, наблюдательном исследовании была показана взаимосвязь между увеличением частоты развития хронической болезни почек и совокупной экспозицией комбинации атазанавир + ритонавир у ВИЧ-инфицированных

пациентов с изначально нормальной рСКФ. Такую взаимосвязь наблюдали независимо от экспозиции тенофовира дизопроксила. Требуется регулярный контроль функции почек у пациентов на протяжении терапии (см. раздел «Побочное действие»).

Одновременный прием с другими лекарственными препаратами

Не рекомендуется одновременное применение препарата АТАЗАНАВИР-ТЛ с *аторвастатином*.

Поскольку атазанавир метаболизируется в основном посредством изофермента CYP3A4, одновременное применение препарата и лекарственных *препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A4*, не рекомендуется. *Невирапин*, являясь индуктором изофермента CYP3A4, снижает действие атазанавира. Кроме того, из-за увеличения сывороточной концентрации невирапина возрастает его токсичность, поэтому данная комбинация не рекомендуется. Комбинированная терапия атазанавиром и *эфавирензом* приводит к уменьшению эффекта препарата атазанавира, поэтому ее следует избегать. Если применение данной комбинации абсолютно необходимо, разрешается ее применять только у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию. При этом препарат АТАЗАНАВИР-ТЛ 400 мг и ритонавир 200 мг назначают в виде однократной дозы во время еды, а эфавиренз – натощак перед сном.

Одновременное применение *вориконазола* (200 мг два раза в день) с комбинацией атазанавир + ритонавир у пациентов с как минимум одной функциональной аллелью изофермента CYP2C19 приводило к снижению концентраций вориконазола и атазанавира в плазме крови. Одновременное применение вориконазола (200 мг два раза в день) с комбинацией атазанавир + ритонавир у пациентов без функциональной аллели изофермента CYP2C19 приводило к повышению концентраций вориконазола и снижению концентрации атазанавира в плазме крови. Одновременное применение вориконазола и комбинации атазанавир + ритонавир не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда потенциальная польза применения вориконазола превышает риск. При применении такой комбинированной терапии необходимо проводить тщательный контроль возникновения побочных эффектов при применении вориконазола, а также эффективности вориконазола и атазанавира, которая может снижаться.

Силденафил, тадалафил, варденафил: при одновременном применении ингибиторов протеазы ВИЧ с ингибиторами ФДЭ-5, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4 и применяемыми для лечения эректильной дисфункции, возможно значительное увеличение сывороточных концентрации ингибиторов ФДЭ-5 и усиление их побочных эффектов, связанных с влиянием ФДЭ-5 (например, артериальная гипотензия, приапизм, нарушение зрения).

Применение комбинации атазанавир + ритонавир одновременно 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 Иценко–Кушинга и подавление функции коры надпочечников. При необходимости приема *глюкокортикостероидов* рекомендуется прием препаратов, не являющихся субстратами изофермента CYP3A4 (беклометазон). Одновременное применение *сальметерола* и препарата АТАЗАНАВИР-ТЛ не рекомендовано в виду повышенного риска развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, свойственных сальметеролу.

Во время лечения препаратом АТАЗАНАВИР-ТЛ не рекомендуется одновременное назначение *ингибиторов протонной помпы*. Их назначают только в том случае, если их применение является обязательным. 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 сутки (или другой препарат из группы ингибиторов протонной помпы в эквивалентной дозе). Одновременное применение атазанавира с гормональными контрацептивами или оральными контрацептивными средствами, содержащими прогестагены, отличные от норгестимата или норэтиндрона, не изучалось и потому не рекомендовано.

Пониженная кислотность желудочного сока (повышение значения pH желудочного сока)

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

Остеонекроз

Несмотря на то что этиология остеонекроза считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, прием алкоголя, тяжелую иммуносупрессию и увеличение индекса массы тела), случаи остеонекроза особенно часто встречались у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и/или на фоне длительной экспозиции КАРТ. Пациентов следует предупредить о необходимости обращения за медицинской помощью при развитии таких признаков, как боль и ломота в суставах, скованность или затруднение движений в суставах.

Дети

Отсутствуют рекомендации по режиму дозирования препарата АТАЗАНАВИР-ТЛ в дозировке 300 мг у детей с массой тела менее 35 кг.

Безопасность

Профиль безопасности атазанавира у детей с массой тела 35 кг и выше сопоставим с таковым у взрослых пациентов.

Бессимптомное удлинение интервала PR у детей и подростков регистрировали чаще, чем у взрослых.

У детей и подростков регистрировали бессимптомную АВ-блокаду I и II степени (см. раздел «Побочное действие»). Следует соблюдать осторожность при применении препаратов, способных вызывать удлинение интервала QT. У детей и подростков с ранее диагностированными нарушениями проводимости (II или более высокая степень АВ-блокады или блокады ножек пучка Гиса) препарат АТАЗАНАВИР-ТЛ следует применять с осторожностью и только в том случае, если польза превышает риск. Рекомендован контроль функции сердца, исходя из клинических проявлений (например, брадикардия).

Эффективность

Комбинация атазанавир + ритонавир была неэффективна против вирусных штаммов с многочисленными мутациями резистентности.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат АТАЗАНАВИР-ТЛ содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией противопоказано принимать этот препарат.

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 6 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 60 капсул (для дозировок 150 мг и 200 мг), по 30 капсул (для дозировки 300 мг) в банку полимерную для лекарственных средств (из полиэтилена или полипропилена), укупоренную

крышкой полимерной для лекарственных средств (из полиэтилена или полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку (для всех дозировок), 10 контурных ячейковых упаковок по 6 капсул или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул (для дозировок 150 мг и 200 мг), 5 контурных ячейковых упаковок по 6 капсул или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 капсул (для дозировки 300 мг) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «Технология лекарств»

141400, Российская Федерация, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

Производитель/предприятие, принимающее претензии от потребителей

АО «Р-Фарм»

150061, Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20

E-mail: info@rpharm.ru