Инструкция по применению
Симанод капсулы 300 мг 30 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: Фармасинтез
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Атазанавир
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 300 мг



Описание

Твердые желатиновые капсулы №00, корпус белого цвета, крышечка желтого цвета. Содержимое капсул - смесь порошка и гранул белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Действующее вещество

Атазанавир

Состав

На 1 капсулу: Действующее вещество: атазанавир - 300 мг в виде атазанавира сульфата - 341,70 мг. Вспомогательные вещества: кросповидон - 33,0 мг, лактозы моногидрат - 162,0 мг натрия стеарилфумарат - 3,30 мг. Состав твердых желатиновых капсул: корпус капсулы: титана диоксид - 2,0000 мг, желатин - до 100 мг, крышечка капсулы: титана диоксид - 2,6000 мг, краситель хинолиновый желтый - 0,4343 мг, краситель солнечный закат желтый - 0,0057 мг, желатин - до 100 мг.

Форма выпуска

Капсулы

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 (Cmax) атазанавира в плазме устанавливается примерно через 27 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 Атазанавир на 86% связывается с белками сыворотки крови при этом степень связывания с белками не зависит от концентрации. В аналогичной степени атазанавир связывается с #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-дезалкилирования и гидролиза. Выведение После однократного введения 14C-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 T1/2 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 при совместном приеме и без ритонавира может увеличиться у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени. 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 не известен. Возраст/пол Не отмечено клинически значимых отличий фармакокинетических параметров в зависимости от возраста и пола пациента. Беременные женщины Значения максимальной равновесной концентрации (Cmax) и площади под фармакокинетической кривой (AUCs) 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

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

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 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. Атазанавир назначается детям в комбинации с ритонавиром (в форме капсул или таблеток). Оба препарата следует принимать одновременно один раз в день во время еды. Расчет доз атазанавира для детей по массе тела Масса тела (кг)/Доза препарата атазанавира (мг)/Доза ритонавира (мг): 15-35 кг/200 мг/100 мг, >35 кг/300 мг/100мг. 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 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 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. Тенофовир: 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.

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 атазанавир/ритонавир у пациентов с печеночной недостаточностью 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 менее 15 кг - для дозировки 150 мг и 200 мг (атазанавир/ритонавир), детский возраст до 13 лет (атазанавир).

Применение при беременности и кормлении грудью

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.

Побочные действия

Взрослые Наиболее частыми побочными реакциями любой степени тяжести отмечавшимися при применении атазанавира и одного или нескольких нуклеозидных нуклеотидных и 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%). 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 2% больных ("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 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 (> 26 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

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 292 г препарата (доза в 73 раза превышающая рекомендованную дозу 400 мг) сопровождался бессимптомной блокадой обеих ножек пучка Гиса и удлинением интервала PR. 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 PR). 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 препаратами

Поскольку атазанавир метаболизируется в печени при участии изофермента CYP3A4, при одновременном применении с другими препаратами, метаболизирующимися данным изоферментом (в т.ч. блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами ГМГ-

КоА-редуктазы и ингибиторами ФДЭ 5, включая силденафил, тадалафил, варденафил) возможно повышение концентрации в плазме крови одного из компонентов. Это может привести к усилению и пролонгированию терапевтического и побочного действия ингибитора ФДЭ 5. При одновременном применении атазанавира с индукторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. с рифампином) может привести к уменьшению концентрации атазанавира в плазме крови и уменьшению его эффективности. Рифампицин снижает активность большинства ингибиторов протеазы примерно на 90%. При одновременном применении атазанавира с ингибиторами изофермента CYP3A4 возможно повышение концентрации атазанавира в плазме крови. Эфавиренз уменьшает действие атазанавира при одновременном применении. Предполагается, что невирапин, как индуктор CYP3A4, способен уменьшать действие атазанавира (одновременное применение не рекомендуется). Индинавир способен вызывать гипербилирубинемию, поэтому одновременное применение с атазанавиром не рекомендуется. При одновременном применении с атазанавиром эффективность саквинавира уменьшается. При одновременном применении с ритонавиром концентрация атазанавира в плазме крови повышается. Антациды (и препараты, содержащие антациды) снижают кислотность желудочного сока, поэтому абсорбция атазанавира уменьшается. При одновременном применении с атазанавиром возможно повышение концентраций в плазме крови лидокаина (для системного применения), амиодарона (требуется особая осторожность и контроль терапевтических концентраций данных препаратов), хинидина (применение комбинации атазанавир+ритонавир с хинидином противопоказано). При одновременном применении возможно повышение токсичности иринотекана вследствие замедления его метаболизма. Не рекомендуется одновременное применение с симвастатином и ловастатином. Атазанавир может усиливать действие дилтиазема и его метаболита дезацетил дилтиазема (рекомендуется снижение дозы дилтиазема на 50% и контроль ЭКГ). При одновременном применении с бепридилом возможно потенцирование развития тяжелых и/или угрожающих жизни реакций (применение комбинации атазанавир+ритонавир с бепридилом противопоказано). Под влиянием атазанавира возможно усиление действия аторвастатина, церивастатина и повышение риска развития миопатии, включая рабдомиолиз (требуется особая осторожность при одновременном применении). Блокаторы гистаминовых H2-рецепторов и ингибиторы протонной помпы уменьшают концентрацию атазанавира в плазме крови, что может привести к снижению его терапевтической эффективности или развитию резистентности. При одновременном применении с циклоспорином, такролимусом, сиролимусом возможно повышение концентраций иммунодепрессантов в плазме крови (рекомендуется мониторинг их терапевтических концентраций). При одновременном применении с кларитромицином наблюдается повышение концентрации последнего в плазме крови,

что может вызвать увеличение интервала QT (требуется снижение дозы антибиотика на 50%). При одновременном применении с атазанавиром эффективность рифабутина повышается (рекомендуется уменьшение дозы рифабутина до 75%). Кетоконазол и итраконазол могут повышать концентрации атазанавира и ритонавира в плазме крови. При одновременном применении с варфарином имеется риск тяжелого и/или угрожающего жизни кровотечения вследствие усиления активности варфарина (рекомендуется контроль МНО).

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 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 (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. 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 Mycobacteriumavium пневмония вызванная Pneumocystis carinii Pneumocystis jiroveciили туберкулез) которые могут привести к развитию серьезных клинических последствий или ухудшению состояния больного. 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) 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 рекомендуется поскольку это может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности. 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 атрио-вентрикулярная 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 атрио-вентрикулярная 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 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 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. 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 концентрации ингибиторов фосфодиэстеразы-5 и усиление их побочных эффектов связанных с ингибированием фосфодиэстеразы-5 (например гипотензия приапизм нарушения зрения). 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 в виду 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 средствамисодержащими 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 остеонскроза. Лактоза Пациентам с дефицитом лактазы редкой наследственной

непереносимостью лактозы глюкозо-галактозной мальабсорбцией применение препарата Симанод противопоказано. Дети 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 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). Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Специальных исследований по изучению влияния атазанавира на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводилось.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.