

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Atazanavir Krka 150 mg kemény kapszula
Atazanavir Krka 200 mg kemény kapszula
Atazanavir Krka 300 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Atazanavir Krka 150 mg kemény kapszula

150 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).

Ismert hatású segédanyag:

79,43 mg laktóz-monohidrát kemény kapszulánként.

Atazanavir Krka 200 mg kemény kapszula

200 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).

Ismert hatású segédanyag:

105,91 mg laktóz-monohidrát kemény kapszulánként.

Atazanavir Krka 300 mg kemény kapszula

300 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).

Ismert hatású segédanyag:

158,86 mg laktóz-monohidrát kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

Atazanavir Krka 150 mg kemény kapszula

1-es méretű kemény zselatin kapszula. A kapszulatest fehér vagy csaknem fehér színű, a kapszulasapka barnás-narancs színű. A kapszulasapka nyomtatott fekete A150 jelzéssel jelölt. A kapszula sárgásfehér – sárga-fehér port tartalmaz.

Atazanavir Krka 200 mg kemény kapszula

0-ás méretű kemény zselatin kapszula. A kapszulatest és -sapka barnás-narancs színű. A kapszulasapka nyomtatott fekete A200 jelzéssel jelölt. A kapszula sárgásfehér – sárga-fehér port tartalmaz.

Atazanavir Krka 300 mg kemény kapszula

00-ás méretű kemény zselatin kapszula. A kapszul test fehér vagy csaknem fehér színű, a kapszulasapka sötétbarna színű. A kapszulasapka nyomtatott fehér A300 jelzéssel jelölt. A kapszula sárgásfehér – sárga-fehér port tartalmaz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Atazanavir Krka kapszula alacsony dóziszú ritonavirrel együtt adva HIV-1 fertőzött felnőttek és 6 éves vagy annál idősebb gyermekgyógyászati betegek kezelésére javallott más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban (lásd 4.2 pont).

A rendelkezésre álló, felnőtt betegektől származó virológiai és klinikai adatok alapján a több proteáz-gátlóra is rezisztens törzsekkel (≥ 4 PI mutáció) fertőzött betegeknél nem várható kedvező hatás.

Előzetes kezelésben részesült felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél az Atazanavir Krka terápia kiválasztása az egyedi vírus rezisztencia vizsgálat, valamint a beteg kezelési anamnézise alapján történjék (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a HIV fertőzés kezelésében jártas szakorvosnak kell indítania.

Adagolás

Felnőttek

Az Atazanavir Krka kapszula javasolt adagja naponta egyszer 300 mg napi egyszeri 100 mg ritonavirral kombinálva, étkezés közben. A ritonavir az atazanavir farmakokinetikai hatását erősíti (lásd 4.5 és 5.1 pont). (Lásd még 4.4 pont, A ritonavir leállítás, kizárólag korlátozó körülmények között).

Gyermekgyógyászati betegek (6-<18 éves korúak és legalább 15 kg testtömegűek)

Az atazanavir kapszula adagolása gyermekgyógyászati betegeknél a testtömeg figyelembevételével történik, amint azt az 1. táblázat mutatja és a javasolt felnőtt adagot nem szabad meghaladni. Az Atazanavir Krka kapszulát ritonavirral, étkezés közben kell bevenni.

1. táblázat: Adagolás gyermekgyógyászati betegek számára (6-<18 éves korúak és legalább 15 kg testtömegűek) Atazanavir Krka kapszula és ritonavir adása esetén

testtömeg (kg)	Atazanavir Krka, napi egyszeri adag	ritonavir napi egyszeri adag ^a
15-<35	200 mg	100 mg
legalább 35	300 mg	100 mg

^a Ritonavir kapszula, tableta vagy felsőleges oldat.

Gyermekgyógyászati betegek (legalább 3 hónaposak, és legalább 5 kg testtömegűek):

A legalább 3 hónapos, és legalább 5 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek számára ezen gyógyszer más gyógyszerformája áll rendelkezésre (lásd az alternatív készítmény alkalmazási előírását). Amint a betegek képesek rendszeresen lenyelni a kapszulát, javasolt a másik gyógyszerformáról a kapszulára történő átállítás.

A gyógyszerformák közötti átállításkor a dózis módosítása válhat szükségessé. Olvassa el az adott gyógyszerforma adagolási táblázatát (lásd a másik gyógyszerforma alkalmazási előírását).

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás

Adagolás módosítás nem szükséges. Hemodialízisben részesülő betegeknél az Atazanavir Krka és ritonavir kombinációja nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az atazanavir és ritonavir kombinációját májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Az Atazanavir Krka és ritonavir kombinációját óvatosan kell alkalmazni enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél. Mérsékelt ill. súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az Atazanavir Krka és ritonavir kombinációja nem alkalmazható (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

A ritonavirnak a javasolt kezdeti, ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített rezsimből történő elhagyása esetén (lásd 4.4 pont) a hatásfokozó nélküli Atazanavir Krka adagolása az enyhén beszűkült májműködésű betegeknél 400 mg-os dózisban, a közepesen súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegeknél pedig 300 mg-ra lecsökkentett dózisban naponta egyszer, étkezés közben (lásd 5.2 pont)

fenntartható. A hatásfokozó nélküli Atazanavir Krka súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél nem alkalmazható.

Terhesség és szülés utáni időszak

A terhesség 2. és 3. trimeszterében:

Az Atazanavir Krka 300 mg és a 100 mg ritonavir kombináció nem feltétlenül biztosít megfelelő atazanavir-expozíciót, különösen akkor, ha az atazanavir aktivitás vagy az egész rezsím a gyógyszer-rezisztencia miatt esetleg csökken. Mivel csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre és a betegek reakciói változóak, ezért a megfelelő expozíció biztosítása érdekében a terhesség alatt terápiás gyógyszer-monitorozás (TDM) is megfontolható.

Az atazanavir-expozíció további csökkenésének kockázata várható, ha az atazanavirt olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, melyek ismertén csökkentik az expozícióját (pl. tenofovir-dizoproxil vagy H₂-receptor antagonisták).

Ha tenofovir-dizoproxil vagy egy H₂-receptor antagonisták alkalmazása szükséges, akkor az Atazanavir Krka adagját 400 mg-ra kell növelni a 100 mg ritonavir alkalmazása mellett, valamint a TDM is megfontolható (lásd 4.6 és 5.2 pont).

Nem ajánlott az Atazanavir Krka + ritonavir kombináció alkalmazása az olyan terhes betegeknél, akik tenofovir-dizoproxilt és egy H₂-receptor antagonistát is kapnak.

(Lásd 4.4 pont, A ritonavir leállítása, kizárólag korlátozó körülmények között).

Szülés utáni időszak:

A terhesség 2. és 3. trimeszterében bekövetkező lehetséges atazanavir-expozíció csökkenést a szülés utáni első két hónapban az atazanavir-expozíció növekedése követheti (lásd 5.2 pont). Ezért a szülés utáni időszakban a betegeknél gondosan ellenőrizni kell a mellékhatások jelentkezését.

Ebben az időszakban a szülés után lévő betegekre ugyanaz az adagolási ajánlás vonatkozik, mint a nem terhes betegekre, beleértve az egyéb gyógyszerekkel történő együttes alkalmazást, amelyek ismertén hatással vannak az atazanavir-expozícióra (lásd 4.5 pont).

Gyermekgyógyászati betegek (3 hónaposnál fiatalabb)

A biztonságossági aggályok miatt az Atazanavir Krka nem alkalmazható 3 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél, különös tekintettel a Kern-icterus lehetséges kockázatára.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A kapszulákat egészben kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az Atazanavir Krka súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont). Az Atazanavir Krka ritonavirral közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

Szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Rifampicinnel történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

A PDE5-inhibitor szildenafilfíllal történő kombináció, ha kizárólag a pulmonalis artériás hypertonia (PAH) kezelésére alkalmazzák (lásd 4.5 pont). Az erektilis dysfunctio kezelése esetén a szildenafilfíllal történő együttes alkalmazást lásd a 4.4 és 4.5 pontban.

Együttadás olyan gyógyszerekkel, amelyek a citokróm P450 CYP3A4 izoformjának szubsztrátjai és szűk a terápiás ablakuk (pl. kvetiapin, lurazidon, alfuzozin, aztemizol, terfenadin, cizaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolám, szájon át adagolt midazolám (a parenterálisan alkalmazott midazolámmal

kapcsolatos óvintézkedésekért lásd a 4.5 pontot), lomitapid és az ergot alkaloidok, különösen az ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin) (lásd 4.5 pont).

Együttes alkalmazás grazoprevir tartalmú készítményekkel, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dózisú kombinációt is (lásd 4.5 pont).

Glecaprevir/pibrentaszvir fix dózisú kombinációval történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Együttadás olyan készítményekkel, amelyek orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmaznak (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított, hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Atazanavir együttes alkalmazását napi egyszeri 100 mg-ot meghaladó ritonavir dózisokkal klinikailag még nem vizsgálták. A magasabb ritonavir dózisok az atazanavir biztonságosságát befolyásolhatják (kardiális hatások, hyperbilirubinaemia) és ezért adásuk nem javasolt. Kizárólag akkor, amikor az atazanavirt és a ritonavirt efavirenzzel adják együtt, a ritonavir adagjának napi egyszeri 200 mg-ra történő emelése megfontolandó lehet. Ebben az esetben szoros klinikai megfigyelés szükséges (lásd alább Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel).

Egyéb betegségekben is szenvedő betegek

Májkárosodás: Az atazanavir elsődlegesen a májban metabolizálódik, károsodott májfunkciójú betegeknél emelkedett plazma koncentrációkat figyeltek meg (lásd 4.2 és 4.3 pont). Az atazanavir kezelés biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták súlyos májbetegségben szenvedő betegeken. Krónikus hepatitis B, illetve C fertőzésben szenvedő, kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegek fokozottan veszélyeztetettek a súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű mellékhatások kialakulása szempontjából. Hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése során kérjük, vegye figyelembe a gyógyszerek alkalmazási előírásait is (lásd 4.8 pont).

Fennálló májműködési zavar esetén –beleértve a krónikus aktív hepatitist– gyakrabban fordulnak elő májenzim eltérések a kombinált antiretrovirális kezelés alatt. A betegeket az általános orvosi gyakorlatnak megfelelően megfigyelés alatt kell tartani. Amennyiben ezen betegeknél a májbetegség rosszabbodik, a kezelés felfüggesztését vagy megszakítását meg kell fontolni.

Vesekárosodás: Beszűkült vesefunkciójú betegeknél adagolás módosítás nem szükséges. Azonban hemodialízisben részesülő betegeknél az Atazanavir Krka nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A QT-távolság megnyúlása: Klinikai vizsgálatokban a PR intervallum tünetmentes meghosszabbodását figyelték meg atazanavir kezelés során, mely dózisfüggő volt. Óvatosan kell eljárni olyan gyógyszerek esetében, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a PR időt. Az olyan betegeknél, akiknél ismert átvezetési zavar áll fenn, (másodfokú, vagy magasabb atrioventricularis vagy teljes szár-blokk) az Atazanavir Krka-t óvatosan kell alkalmazni, és csak akkor, ha az előnyök meghaladják a kockázatot (lásd 5.1 pont). Különös óvatossággal kell eljárni az Atazanavir Krka és egyéb olyan gyógyszerkészítmények együttes rendelésekor, melyek képesek megnövelni a QT-intervallumot, és/vagy az olyan betegek esetén, akik kórelőzményében rizikófaktorok szerepelnek (bradycardia, megnyúlt kongenitális QT, elektrolit egyensúlyzavar). (lásd 4.8 és 5.3 pont)

Hemofiliás betegek: A és B típusú hemofiliás betegek proteáz-inhibitor kezelése során fokozott vérzékenységről számoltak be, mint pl. spontán bőr haematoma és haemarthros. Néhány betegnek kiegészítő VIII-as faktort adtak. Az esetek több mint felében a proteáz-inhibitor kezelést folytatták, illetve ha megszakították, akkor újrakezdték. Feltételezhető, hogy van kapcsolat, de a pontos hatásmechanizmus még nem tisztázott. Ezért a hemofiliás betegeket tájékoztatni kell a fokozott vérzés

lehetőségéről.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Klinikai vizsgálatokban az atazanavir (ritonavirrel vagy ritonavir nélkül) dyslipidaemiát kisebb mértékben indukált, mint más hasonló gyógyszerek.

Hyperbilirubinaemia

Az atazanavirt szedő betegek között előfordult az indirekt (nem konjugált) bilirubin-szint reverzibilis emelkedése, amelynek oka az UDP-glucuronosil transzferáz (UGT) enzim gátlása (lásd 4.8 pont). Máj transzamináz-enzimek emelkedésénél, amely emelkedett bilirubin szinttel jár, atazanavirt szedő betegeknél, egyéb kórokat is keresni kell. Atazanavir Krka helyett egyéb antiretrovirális kezelés alkalmazását kell mérlegelni, ha a sárgaság vagy a sclera icterusa elfogadhatatlan a betegnek. Az atazanavir adagjának csökkentése nem javasolt, mert a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet.

Az indinavir esetében is fennállhat az indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemia az UGT gátlása miatt. Az atazanavir és az indinavir kombinációját még nem vizsgálták és így ezen gyógyszerek együttes adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A ritonavir leállítása, kizárólag korlátozó körülmények között

A javasolt standard kezelés a ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített Atazanavir Krka, ami optimális farmakokinetikai paramétereket és virológiai szuppressziót előidéző szintet biztosít. A ritonavir elhagyása a hatásfokozóval kiegészített Atazanavir Krka rezsimből nem javasolt, de felnőtt betegeknél mérlegelhető napi egyszeri, étkezés közben adott 400 mg-os adag mellett, kizárólag az alábbi, kombinált korlátozó körülmények között:
nincs korábbi virológiai sikertelenség,
az aktuális adagolási rend mellett az utolsó 6 hónap során nem kimutatható vírusterhelés,
az aktuális adagolási rendre HIV rezisztencia-asszociált mutációkat (RAM) nem hordozó vírustörzsek.

A ritonavir nélkül adott Atazanavir Krka alkalmazása nem mérlegelhető a tenofovir-dizoproxil, illetve olyan egyéb, egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket tartalmazó fő rezsimmel kezelt betegeknél, amelyek csökkentik az atazanavir biohasznosulását (lásd 4.5 pont, A ritonavirnak a javasolt, hatásfokozóval kiegészített atazanavir rezsimből történő elhagyása esetén), vagy a felismert, kétséges compliance esetén.

A ritonavir nélkül adott Atazanavir Krka nem alkalmazható terhes betegeknél, tekintettel arra, hogy az szuboptimális expozíciót okozhat, ami különösen aggályos az anyai fertőzés és a vertikális transzmisszió szempontjából.

Cholelithiasis

Atazanavirt kapó betegeknél cholelithiasisról számoltak be (lásd 4.8 pont). Néhány beteg kórházi ellátást igényelt további kezelés céljából, és néhányánál szövődmények fordultak elő. Amennyiben a cholelithiasis okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek, megfontolandó lehet a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy az abbahagyása.

Krónikus vesebetegség

A forgalomba hozatal követő surveillance során krónikus vesebetegségről számoltak be ritonavirrel vagy ritonavir nélkül alkalmazott, atazanavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél. Egy nagy, prospektív, megfigyeléses vizsgálat összefüggést mutatott ki a krónikus vesebetegség előfordulási gyakoriságának növekedése és az atazanavir/ritonavirt tartalmazó rezsím kumulatív expozíciója között olyan

HIV-fertőzött betegeknél, akik normál eGFR-értékkel rendelkeztek a kezelés kezdetén. Ezt az összefüggést a tenofovir-dizoproxil-expozíciótól függetlenül figyelték meg. A betegek veseműködésének rendszeres monitorozását a kezelés teljes időtartama alatt folytatni kell (lásd 4.8 pont).

Nephrolithiasis

Atazanavirt kapó betegeknél nephrolithiasisról számoltak be (lásd 4.8 pont). Néhány beteg kórházi ellátást igényelt további kezelés céljából, és néhánynál szövődmények fordultak elő. Néhány esetben a nephrolithiasis akut veseelégtelenséggel vagy a vese csökkent működésével járt. Amennyiben a nephrolithiasis okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek, megfontolandó lehet a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy az abbahagyása.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel szemben gyulladáshos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART megkezdését követő első néhány hét vagy hónap alatt figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáshos tünetet megfelelően ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosis eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknél tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

Bőrkiütés és az azzal összefüggő szindrómák

A kiütések rendszerint enyhe vagy közepesen súlyos maculo-papuláris eruptiók, amelyek az atazanavir-kezelés elkezdése utáni első 3 hétben jelentkeznek.

Az atazanavirt kapó betegeknél Stevens-Johnson szindrómáról (SJS), erythema multiforméról, toxikus bőrkiütésekről és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütésekről (DRESS-szindrómáról) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a panaszokról és tünetekről, és gondosan monitorozni kell a bőrreakciókat. Az Atazanavir Krka adását abba kell hagyni, ha súlyos bőrkiütés alakul ki.

Ezek az események úgy kezelhetők a legjobban, ha korán diagnosztizálásra kerülnek, és azonnal abbahagyják a feltételezett gyógyszerek alkalmazását. Ha a betegnél az Atazanavir Krka alkalmazásával összefüggő SJS vagy DRESS alakul ki, akkor az Atazanavir Krka adása nem kezdhető újra.

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

Az Atazanavir Krka atorvasztatinnal történő kombinációja nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az Atazanavir Krka és a nevirapin vagy efavirenz együttes adása nem javasolt (lásd 4.5 pont). Amennyiben az Atazanavir Krka és egy nem nukleozid reverz transzkriptáz gátló (NNRTI) együttes adására van szükség, mind az Atazanavir Krka adagjának 400 mg-ra, mind a ritonavir adagjának 200 mg-ra történő emelése megfontolandó lehet efavirenzzel kombinálva, szoros klinikai megfigyelés mellett.

Az atazanavirt elsősorban a CYP3A4 metabolizálja. Az Atazanavir Krka együttes alkalmazása a CYP3A4 indukcióját okozó gyógyszerekkel nem ajánlott (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Az erectilis dysfunctio kezelésére alkalmazott PDE5-inhibitorok: különös óvatosság szükséges Atazanavir Krka-t szedő betegek esetén, ha az erectilis dysfunctio kezelésére PDE5-inhibitorokat (szildenafil, tadalafil vagy vardenafil) rendelnek. Az Atazanavir Krka-nak és ezeknek a gyógyszereknek az együttes adása várhatóan jelentősen megemeli ezek koncentrációját, ami a PDE5-gátlással összefüggő mellékhatásokat, például hypotóniát, látászavarokat és priapizmust eredményezhet (lásd 4.5 pont).

Ritonavirrel kombinált Atazanavir Krka és vorikonazol együttes adása nem javasolt, kivéve, ha az előny/kockázat értékelése nem indokolja a vorikonazol alkalmazását.

A betegek többségénél a vorikonazol és az atazanavir esetében egyaránt az expozíció csökkenése várható. A funkcionális CYP2C19 alléllal nem rendelkező betegek egy kis részénél a vorikonazol lényegesen magasabb expozíciója várható (lásd 4.5 pont).

Az Atazanavir Krka/ritonavir és flutikazon vagy más CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok együttes adása nem ajánlott, kivéve ha a kezeléssel származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót (lásd 4.5 pont).

Az Atazanavir Krka és a szalmeterol együttes adása a szalmeterollal összefüggő kardiovaszkuláris nemkívánatos események előfordulásának növekedését eredményezheti. A szalmeterol és Atazanavir Krka együttes adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az atazanavir abszorpciója csökkenhet azokban az esetekben, amikor a gyomor pH-ja megemelkedik, függetlenül annak okától.

Az Atazanavir Krka és a proton-pumpa gátlók együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont). Amennyiben az Atazanavir Krka és egy proton-pumpa gátló kombinációja elkerülhetetlen, szoros klinikai megfigyelés és az Atazanavir Krka adagjának 400 mg-ra történő emelése javasolt, 100 mg ritonavirrel kombinálva. A proton-pumpa gátlók adagja ne lépje túl a 20 mg omeprazolnak megfelelő adagot.

Egyéb, nem norgesztimátot vagy noretindront tartalmazó, progesztogén tartalmú hormonális fogamzásgátlók vagy orális fogamzásgátlók és az Atazanavir Krka együttes alkalmazását még nem vizsgálták, ezért ez kerülendő (lásd 4.5 pont).

Gyermekek és serdülők

Biztonságosság

A PR intervallum tünetmentes meghosszabbodása gyermekgyógyászati betegeknél gyakoribb volt mint felnőtteknél. Tünetmentes első- és másodfokú AV-blokkot jelentettek gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 4.8 pont).

Óvatosan kell eljárni olyan gyógyszerek esetében, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a PR időt. Az olyan gyermekgyógyászati betegeknél, akiknél ismert átvezetési zavar áll fenn, (másodfokú, vagy magasabb atrioventricularis vagy teljes szár-blokk) az Atazanavir Krka-t óvatosan kell alkalmazni, és csak akkor, ha az előnyök meghaladják a kockázatot. Ajánlott a szív monitorozása a klinikai eredmények alapján (pl. bradycardia).

Hatásosság

Az atazanavir/ritonavir kombináció nem hatásos a rezisztenciát okozó, számos mutációt hordozó vírustörzsek esetén.

Segédanyagok

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes laktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban, glükóz-galaktóz

malabszorbeióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az Atazanavir Krka és a ritonavir együttes alkalmazása során a gyógyszerinterakcióban a ritonavir dominálhat, mivel a ritonavir hatékonyabb CYP3A4-gátló, mint az atazanavir. Az Atazanavir Krka és a ritonavir együttes alkalmazása előtt a ritonavirre vonatkozó alkalmazási előírást figyelembe kell venni.

Az atazanavir metabolizmusa a májban történik a CYP3A4 által. Az atazanavir gátolja a CYP3A4-t. Ezért az Atazanavir Krka-t ellenjavallt olyan gyógyszerekkel együtt szedni, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai és szűk a terápiás ablakuk: kvetiapin, lurazidon, alfuzozin, aztemizol, terfenadin, cizaprid, pimozyd, kinidin, bepridil, triazolám, szájon át alkalmazott midazolám és az ergot alkaloidok, különösen az ergotamin és a dihidroergotamin (lásd 4.3 pont).

A grazoprevir és elbasvir megemelkedett plazmakoncentrációja és a grazoprevir koncentrációjának megemelkedésével összeköthető lehetséges ALT-szint-emelkedés miatt az atazanavir együttes alkalmazása grazoprevir tartalmú készítményekkel, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dózisú kombinációt is ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A glecaprevir és pibrentaszvir jelentősen megemelkedett plazmakoncentrációja következtében, az ALT-szint-emelkedés kockázatának lehetséges fokozódása miatt az atazanavir együttes alkalmazása glecaprevir/pibrentaszvir fix dózisú kombinációval ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Egyéb kölsönhatások

Az atazanavir és egyéb gyógyszerek közötti kölsönhatásokat a lenti táblázat sorolja fel (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi). Ahol rendelkezésre áll, a 90%-os konfidencia-intervallum zárójelben került feltüntetésre. A 2. táblázatban bemutatott vizsgálatokat, ha megjegyzésként más nem szerepel, egészséges önkénteseken végezték. Sok vizsgálatot végeztek egyéb antiretrovirális terápia nélkül alkalmazott atazanavirral, amely nem az atazanavir javasolt adagolási rendje (lásd 4.4 pont).

Ha a ritonavir leállítása korlátozott körülmények között (lásd 4.4 pont) orvosilag indokolt, különös figyelmet kell fordítani az atazanavir azon kölsönhatásaira, amelyek különbözhetnek a ritonavir hiánya esetén (lásd az adatokat alább, a 2. táblázatban).

2. táblázat: Interakciók az atazanavir és egyéb gyógyszerek között

Gyógyszer terápiás terület szerint	Kölsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
HEPATITIS C ELLENES SZEREK		
Napi egyszeri 200 mg grazoprevir (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)	Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir c_{max} ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir c_{min} ↑23% (↑13% ↑134%) Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir c_{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir c_{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) A grazoprevir koncentrációk nagymértékben megemelkedtek az atazanavir/ritonavirral történő együttes alkalmazáskor.	A grazoprevir jelentősen megemelkedett plazmakoncentrációja és a hozzá köthető lehetséges ALT-szint-emelkedés miatt az atazanavir együttes alkalmazása elbasvir/grazoprevir tartalmú készítményekkel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

<p>Napi egyszeri 50 mg elbasvir (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir c_{max} ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir c_{min} ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir c_{max}: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir c_{min}: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Az elbasvir koncentrációk megemelkedtek az atazanavir/ritonavirral történő együttes alkalmazáskor.</p>	
<p>400 mg szofoszbuvir /100 mg velpataszvir /100 mg voxilaprevir, egyszeri adag* (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)</p>	<p>Szofoszbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Szofoszbuvir c_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpataszvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpataszvir c_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir c_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*A farmakokinetikai kölcsönhatás hiányának határértékei 70-143%</p> <p>Az atazanavir és ritonavir expozíciójára gyakorolt hatást még nem vizsgálták. Várt: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Az atazanavir/ritonavir és a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kölcsönhatásának mechanizmusa az OATP1B-, P-gp- és CYP3A-gátlás.</p>	<p>Az atazanavir és voxilaprevir tartalmú készítmények együttes alkalmazása várhatóan növeli a voxilaprevir koncentrációját. Az atazanavir együttes alkalmazása voxilaprevirt tartalmazó terápiával nem javasolt.</p>
<p>Napi egyszeri 300 mg glecaprevir/120 mg pibrentaszvir (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)</p>	<p>Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir c_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir c_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentaszvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentaszvir c_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentaszvir c_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Az atazanavir és ritonavir hatását a glecaprevir és a pibrentaszvir első adagjára jelentették.</p>	<p>A glecaprevir és pibrentaszvir jelentősen megemelkedett plazmakoncentrációja következtében, az ALT-szint-emelkedés kockázatának lehetséges fokozódása miatt az atazanavir együttes alkalmazása glecaprevir/pibrentaszvir fix dózisos kombinációval ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>

ANTIRETROVIRÁLIS KÉSZÍTMÉNYEK		
<i>Proteáz-gátlók:</i> az atazanavir és a ritonavir, valamint egyéb proteáz-gátlók együttes alkalmazását még nem vizsgálták, de feltételezhető, hogy egyéb proteáz-gátlók expozícióját megemelné. Ezért együttes alkalmazásuk nem javasolt.		
<p>Napi egyszeri 100 mg ritonavir (napi egyszeri 300 mg atazanavir)</p> <p>A vizsgálatokat HIV-fertőzött betegekkel végezték.</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir c_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir c_{min}: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* Egy kombinált analízisben 300 mg atazanavirt 100 mg ritonavirrel kombinálva (n = 33) hasonlítottak össze 400 mg atazanavirrel ritonavir nélkül alkalmazva (n = 28). Az atazanavir és a ritonavir kölcsönhatásának mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.</p>	<p>A napi egyszeri 100 mg ritonavir fokozza az atazanavir farmakokinetikáját.</p>
Indinavir	<p>Az indinavir az UGT gátlása miatt indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemiát okozhat.</p>	<p>atazanavir és indinavir együttdása nem javasolt (lásd 4.4 pont).</p>
<i>Nukleozid/nukleotid reverz transzkriptáz gátlók (NRTI-k)</i>		
<p>Napi kétszeri 150 mg lamivudin + napi kétszeri 300 mg zidovudin (napi egyszeri 400 mg atazanavir)</p>	<p>Nem figyeltek meg a lamivudin és a zidovudin koncentrációira gyakorolt jelentős hatást.</p>	<p>Ezen adatok alapján és mivel a ritonavirnek várhatóan nincs jelentős hatása az NRTI-k farmakokinetikájára, ezen gyógyszerek és az atazanavir együttes alkalmazásakor nem várható, hogy jelentősen megváltozna az együtt alkalmazott gyógyszerek expozíciója.</p>
Abakavir	<p>Az abakavir és az atazanavir együttes alkalmazásakor nem várható, hogy jelentősen megváltozna az abakavir expozíciója.</p>	

<p>200 mg didanozin (puffert tartalmazó tabletták) /40 mg sztavudin, mindkettő egyszeri adag (400 mg atazanavir, egyszeri adag)</p>	<p>Atazanavir, egyidejű alkalmazása ddI+d4T-vel (éhgymorra) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir c_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir c_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, 1 órával a ddI+d4T után adagolva (éhgymorra) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir c_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir c_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Az atazanavir koncentrációja nagymértékben csökkent, amikor didanozinnal (puffert tartalmazó tabletták) és sztavudinnal együttesen alkalmazták. A kölcsönhatás mechanizmusa az atazanavir csökkent oldhatósága, amely a megemelkedett pH-val, az antacida jelenlétével magyarázható a didanozin tartalmú, puffert tartalmazó tablettákban. Nem figyeltek meg a didanozin és a sztavudin koncentrációira gyakorolt jelentős hatást.</p>	<p>A didanozint éhgymorra kell bevenni, 2 órával az étkezés közben bevett atazanavir után. A sztavudin és az atazanavir együttes alkalmazásakor nem várható, hogy jelentősen megváltozna a sztavudin expozíciója.</p>
<p>400 mg egyszeri adag didanozin (bélben oldódó kapszulák) (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>Didanozin (étkezés közben) Didanozin AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanozin c_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanozin c_{min} ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Nem figyeltek meg az atazanavir koncentrációira gyakorolt jelentős hatást, amikor bélben oldódó didanozinnal együttesen alkalmazták, azonban étkezés közben történő alkalmazása csökkentette a didanozin koncentrációit.</p>	

<p>Napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p> <p>300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát 245 mg tenofovir-dizoproxilal egyenértékű.</p> <p>A vizsgálatokat HIV-fertőzött betegekkel végezték.</p>	<p>Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanavir c_{max} ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavir c_{min} ↓23% (↓43% ↑2%) *</p> <p>* Számos klinikai vizsgálatból származó adat összesített analízise során a 300/100 mg atazanavir/ritonavir kombinációt 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együttesen adva (n = 39) hasonlították össze a 300/100 mg atazanavir/ritonavir kombinációval (n = 33).</p> <p>Az atazanavir- és ritonavir-kezelés hatásosságát tenofovir-dizoproxil-fumaráttal kombinálva a 045-ös számú klinikai vizsgálatban előzetes kezelésben részesült betegeknél, és a 138-as számú klinikai vizsgálatban előzetes kezelésben nem részesült betegeknél igazolták (lásd 4.8 és 5.1 pont). Az atazanavir és a tenofovir-dizoproxil-fumarát kölcsönhatásának mechanizmusa nem ismert.</p>	<p>Amikor tenofovir-dizoproxil-fumaráttal alkalmazzák egyidejűleg, javasolt, hogy a 300 mg atazanavirt 100 mg ritonavirral és 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumaráttal adják (mindet egyszeri dózisban, étkezés közben).</p>
<p>Napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p> <p>300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát 245 mg tenofovir-dizoproxilal egyenértékű.</p>	<p>Tenofovir-dizoproxil-fumarát AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir-dizoproxil-fumarát c_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir-dizoproxil-fumarát c_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>A betegek szoros megfigyelése szükséges a tenofovir-dizoproxil-fumaráttal összefüggésbe hozható mellékhatások miatt, beleértve a vesebetegségeket is.</p>
<p><i>Nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k)</i></p>		
<p>Napi egyszeri 600 mg efavirenz (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>Atazanavir (délután): mindegyik étkezés közben adva Atazanavir AUC ↔0%(↓9% ↑10%)* Atazanavir c_{max} ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanavir c_{min} ↓42%(↓51% ↓31%)*</p>	<p>Az efavirenz és atazanavir együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).</p>

<p>Napi egyszeri 600 mg efavirenz (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 200 mg ritonavir)</p>	<p>Atazanavir (délután): mindegyik étkezés közben adva Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir c_{max} ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir c_{min} ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Efavirenz adása nélkül, naponta egyszer, este történő atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg kezeléshez viszonyítva. Az atazanavir c_{min}-értékének csökkenése kedvezőtlenül befolyásolhatja az atazanavir hatásosságát. Az efavirenz és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim indukciója. ** Korábbi adatok összehasonlítása alapján.</p>	
<p>Naponta kétszer 200 mg nevirapin (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p> <p>A vizsgálatokat HIV-fertőzött betegekkel végezték.</p>	<p>Nevirapin AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapin c_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapin c_{min} ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanavir c_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanavir c_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>* Nevirapin adása nélkül atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg kezeléshez viszonyítva. Az atazanavir C_{min}-értékének csökkenése kedvezőtlenül befolyásolhatja az atazanavir hatásosságát. A nevirapin és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim indukciója.</p>	<p>A nevirapin és atazanavir együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).</p>
<p><i>Integráz inhibitorok</i></p>		
<p>Naponta kétszer 400 mg raltegravir (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑41% Raltegravir c_{max} ↑24% Raltegravir c_{12hr} ↑77%</p> <p>A mechanizmus az UGT1A1 gátlás.</p>	<p>A raltegravir dózisának módosítása nem szükséges.</p>
<p>ANTIBIOTIKUMOK</p>		

<p>Napi kétszeri 500 mg klaritromicin (napi egyszeri 400 mg atazanavir)</p>	<p>Klaritromicin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromicin c_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromicin c_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klaritromicin 14-OH klaritromicin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromicin c_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromicin c_{min} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir c_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir c_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>A klaritromicin adagjának csökkentése a 14-OH klaritromicin szubterápiás koncentrációját eredményezheti. A klaritromicin és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.</p>	<p>Az adag csökkentésére vonatkozóan nem adható ajánlás; ezért az atazanavi és klaritromicin együttes alkalmazásakor fokozott elővigyázatosság szükséges.</p>
<p>GOMBAELLENES KÉSZÍTMÉNYEK</p>		
<p>Napi egyszeri 200 mg ketokonazol (napi egyszeri 400 mg atazanavir)</p>	<p>Nem figyeltek meg az atazanavir koncentrációira gyakorolt jelentős hatást.</p>	<p>Ketokonazol és itrakonazol körütekintően kell alkalmazni ritonavirrel kombinált atazanavirral. Nagy dózisú ketokonazol és itrakonazol (> 200 mg/naponta) alkalmazása nem javasolt.</p>
<p>Itrakonazol</p>	<p>Az itrakonazol, csakúgy, mint a ketokonazol, egy potens inhibitor, valamint a CYP3A4-enzim szubsztrátja is.</p>	
	<p>Egyéb támogatott proteáz-gátlókkal és ketokonazzal végzett vizsgálatok eredményei alapján, amelyben a ketokonazol AUC-értéke háromszoros emelkedést mutatott, a ritonavirrel kombinált atazanavir várhatóan megemeli a ketokonazol, illetve az itrakonazol koncentrációit.</p>	

<p>Naponta kétszer 200 mg vorikonazol (naponta egyszer 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir)</p> <p>Legalább egy funkcionális CYP2C19 alléllal rendelkező betegek.</p>	<p>Vorikonazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazol c_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazol c_{min} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir c_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir c_{min} ↓20% (↓28 % ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir c_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir c_{min} ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>A legalább egy funkcionális CYP2C19 alléllal rendelkező betegek többségénél a vorikonazol és az atazanavir esetében egyaránt az expozíció csökkenése várható.</p>	<p>Ritonavirrel kombinált atazanavir és vorikonazol együttes alkalmazása nem javasolt, kivéve, ha a terápiás előny/kockázat arány értékelése igazolja a vorikonazol alkalmazását (lásd 4.4 pont).</p> <p>Amikor vorikonazol-kezelés szükséges, meg kell határozni a beteg CYP2C19 genotípusát, ha kivitelezhető.</p> <p>Ezért abban az esetben, ha a kombináció elkerülhetetlen, a CYP2C19 státuszának megfelelően az alábbi javaslatok érvényesek:</p> <p>- a legalább egy funkcionális CYP2C19 alléllal rendelkező betegek esetében mind a vorikonazol (klinikai jelek), mind az atazanavir (virologiai válasz) esetében ajánlott a hatásosság megszűnésének gondos klinikai nyomon követése.</p>
<p>Naponta kétszer 50 mg vorikonazol (naponta egyszer 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir)</p> <p>Funkcionális CYP2C19 alléllal nem rendelkező betegek.</p>	<p>Vorikonazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonazol c_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazol c_{min} ↑765% (↑571% ↑1020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir c_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir c_{min} ↓31% (↓46 % ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir c_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir c_{min} ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>A funkcionális CYP2C19 alléllal nem rendelkező betegek egy kis részénél a vorikonazol lényegesen magasabb expozíciója várható.</p>	<p>- a funkcionális CYP2C19 alléllal nem rendelkező betegeknél a vorikonazzal összefüggő nemkívánatos események gondos klinikai és laboratóriumi nyomon követése ajánlott.</p> <p>Ha a genotípus meghatározása nem oldható meg, el kell végezni a biztonságosság és hatásosság teljes körű nyomon követését.</p>
<p>Napi egyszeri 200 mg flukonazol (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>A ritonavirrel kombinált atazanavir és flukonazol együttes alkalmazása nem módosította jelentősen az atazanavir és a flukonazol koncentrációit.</p>	<p>A flukonazol és az atazanavir együttes alkalmazásakor adagolás módosítás nem szükséges.</p>
<p>MYCOBAKTÉRIUM-ELLENES KÉSZÍTMÉNYEK</p>		

<p>Rifabutin 150 mg heti kétszer (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>Rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutin c_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutin c_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-dezacetil-rifabutin c_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-dezacetil-rifabutin c_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Napi egyszeri 150 mg rifabutin monoterápiával összehasonlítva. Az össz-rifabutin és 25-O-dezacetil-rifabutin AUC: ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Az előző vizsgálatokban az atazanavir farmakokinetikai adatai nem változtak meg a rifabutin hatására.</p>	<p>Atazanavirral történő együttes adása esetén a rifabutin ajánlott dózisa hetente 3-szor 150 mg a beállítási napokon (pl. hétfő-szerda-péntek). A rifabutin-expozíció várható megnövekedése következtében a rifabutinhoz kapcsolódó mellékhatások, pl. a neutropenia és uveitis miatt fokozott ellenőrzés szükséges. A rifabutin dózis további heti 2-szer 150 mg-ra történő csökkentése javasolt a beállítási napokon azoknál a betegeknél, akik nem tolerálták a heti 3-szor 150 mg-os dózist. Figyelembe kell venni, hogy a rifabutin heti 2-szer 150 mg-os adagolása nem biztos, hogy lehetővé teszi a rifabutin optimális expozícióját, ami a rifamicin rezisztencia kialakulásához és a kezelés sikertelenségéhez vezethet. Nem szükséges az atazanavir adagolás módosítása.</p>
<p>Rifampicin</p>	<p>A rifampicin egy erős CYP3A4-induktor, és kimutatták, hogy az atazanavir AUC-értékének 72%-os csökkenését okozza, ami a virológiai válasz elmaradásához és rezisztencia kialakulásához vezethet. A csökkent expozíció kivédésére irányuló kísérletek során – a ritonavirrel kombinált atazanavir vagy más proteáz-gátlók dózisainak emelésekor – nagyobb gyakorisággal észleltek hepaticus reakciókat.</p>	<p>Az atazanavir rifampicinnel történő együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
<p>ANTIPSYCHOTICUMOK</p>		
<p>Kvetiapin</p>	<p>Mivel az atazanavir gátolja a CYP3A4-t, a kvetiapin koncentrációja várhatóan emelkedik.</p>	<p>A kvetiapin és az atazanavir együttadása ellenjavallt, mivel az atazanavir a kvetiapinnal összefüggő toxicitás fokozódását eredményezheti. A megnövekedett kvetiapin plazmakoncentráció kómához vezethet (lásd 4.3 pont).</p>
<p>Lurazidon</p>	<p>Az atazanavir a CYP3A4 gátlása révén várhatóan megemeli a lurazidon plazmaszintjét.</p>	<p>A lurazidon és az atazanavir együttadása ellenjavallt, mivel ez a lurazidonnal összefüggő toxicitás fokozódását eredményezheti (lásd 4.3 pont).</p>
<p>SAVCSÖKKENTŐK</p>		
<p><i>H₂-receptor antagonisták</i></p>		
<p>Tenofovir-dizoproxil nélkül</p>		

Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél, az ajánlott napi egyszeri 300/100 mg-os adagnál.		Tenofovir-dizoproxilt nem szedő betegeknél 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir kombinációjának H ₂ -receptor antagonistákkal történő együttes adásakor az adag ne lépje túl a napi kétszeri 20 mg famotidinnak megfelelő adagot. Amennyiben egy H ₂ -receptor antagonistista magasabb dózisára van szükség (pl. napi kétszeri 40 mg famotidin vagy ezzel ekvivalens), akkor az atazanavir/ritonavir adagjának 300/100 mg-ról 400/100 mg-ra történő emelése megfontolható.
Napi kétszeri 20 mg famotidin	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir c _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir c _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Napi kétszeri 40 mg famotidin	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir c _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir c _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt egészséges önkénteseknél, egy megemelt napi egyszeri 400/100 mg-os adagnál.		
Napi kétszeri 40 mg famotidin	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir c _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir c _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumaráttal (245 mg tenofovir-dizoproxillal egyenértékű)		
Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél, az ajánlott napi egyszeri 300/100 mg-os adagnál.		A tenofovir-dizoproxilt szedő betegeknél , ha az atazanavirt/ritonavirt mind tenofovir-dizoproxillal, mind pedig egy H ₂ -receptor antagonistával adják egyidejűleg, az atazanavir adagjának 400 mg-ra történő emelése javasolt, 100 mg ritonavirrel kombinálva. A naponta kétszer 40 mg famotidinnal ekvivalens dózist nem szabad túllépni.
Napi kétszeri 20 mg famotidin	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir c _{max} ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir c _{min} ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Napi kétszeri 40 mg famotidin	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir c _{max} ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir c _{min} ↓25% (↓47% ↑7%)*	
Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél, egy megemelt, napi egyszeri 400/100 mg-os adagnál.		
Napi kétszeri 20 mg famotidin	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir c _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir c _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Napi kétszeri 40 mg famotidin	Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir c _{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir c _{min} ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	

	<p>* Napi egyszeri 300 mg-os atazanavir és 100 mg-os ritonavir, valamint 300 mg-os tenofovir-dizoproxil-fumarát kezeléshez, mint egyszeri dózishoz viszonyítva, étellel együtt. Napi egyszeri 300 mg-os atazanavir és 100 mg-os ritonavir kezeléshez viszonyítva, <i>tenofovir-dizoproxil nélkül</i>, az atazanavir koncentrációinak további, kb. 20%-os csökkenése várható.</p> <p>A kölcsönhatás mechanizmusa az atazanavir csökkent oldhatóságán alapszik, mivel a H₂-blokkolók hatására a gyomor pH-ja megemelkedik.</p>	
<i>Protonpumpa-gátlók</i>		
<p>Napi egyszeri 40 mg omeprazol (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>Atazanavir (délelőtt): 2 órával az omeprazol után Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir c_{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir c_{min} ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>A protonpumpa-gátlók együttes alkalmazása atazanavirral és ritonavirrel nem javasolt. Amennyiben a kombináció elkerülhetetlen, szoros klinikai megfigyelés és az atazanavir adagjának 400 mg-ra történő emelése javasolt, 100 mg ritonavirrel kombinálva. A protonpumpa-gátlók adagja ne lépje túl a 20 mg omeprazolnak megfelelő adagot (lásd 4.4 pont).</p>
<p>Napi egyszeri 20 mg omeprazol (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>Atazanavir (délelőtt): 1 órával az omeprazol után Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavir c_{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavir c_{min} ↓31% (↓46% ↓12%) *</p> <p>* Napi egyszeri 300 mg-os atazanavir és 100 mg-os ritonavir kezeléshez viszonyítva. Az AUC-, a c_{max}-, és a c_{min}-értékeiben bekövetkezett csökkenés nem mérséklődött, amikor az atazanavir és a ritonavir emelt adagját (naponta egyszer 400/100 mg) az omeprazoltól időben 12 órával elkülönítve alkalmazták. Bár nem tanulmányozták, hasonló eredmények várhatóak más protonpumpa-gátlókkal. Az atazanavir hatásosságát negatívan befolyásolhatja az atazanavir-expozíciójában bekövetkezett csökkenés. A kölcsönhatás mechanizmusa az atazanavir csökkent oldhatóságán alapszik, mivel a protonpumpa-gátlók hatására megemelkedik a gyomor pH-ja.</p>	
<i>Savkötők</i>		

Savkötők és puffert tartalmazó gyógyszerek	Az atazanavir csökkent plazmakoncentrációja a megemelkedett gyomor pH következménye lehet, ha savkötőket, beleértve a puffert tartalmazó gyógyszereket, adnak az atazanavir mellett.	Az atazanavirt a savkötők vagy a puffert tartalmazó gyógyszerek alkalmazása előtt 2 órával vagy utána 1 órával kell bevenni.
ALFA-1-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTA		
Alfuzozin	Megemelkedhet az alfuzozin koncentrációja, ami hypotóniához vezethet. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	Az alfuzozin és az atazanavir együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
ANTIKOAGULÁNSOK		
Apixabán Rivaroxabán	Az apixabán és a rivaroxabán koncentrációja megemelkedhet, amely a vérzés kockázatának fokozódását eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 és a P-gp atazanavir/ritonavir által történő gátlása. A ritonavir erős CYP3A4- és P-gp-inhibitor. A REYATAZ CYP3A4-inhibitor. A P-gp REYATAZ által történő potenciális gátlása nem ismert és nem zárható ki.	Az apixabán vagy a rivaroxabán együttadása atazanavirrel és ritonavirrel nem javasolt.
Dabigatrán	A dabigatrán koncentrációja megemelkedhet, amely a vérzés kockázatának fokozódását eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a P-gp gátlása. A ritonavir erős P-gp-inhibitor. A P-gp atazanavir által történő potenciális gátlása nem ismert és nem zárható ki.	A dabigatrán együttadása atazanavirrel és ritonavirrel nem javasolt.
Edoxabán	Az edoxabán koncentrációja megemelkedhet, amely a vérzés kockázatának fokozódását eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a P-gp atazanavir/ritonavir által történő gátlása. A ritonavir erős P-gp-inhibitor. A P-gp atazanavir által történő potenciális gátlása nem ismert és nem zárható ki.	Körültekintően kell eljárni, amikor az atazanavirt edoxabánnal alkalmazzák. Kérjük, a megfelelő dózis ajánlásokért olvassa el az edoxabán alkalmazási előírásának 4.2 és 4.5 pontját az edoxabán P-gp-inhibitorokkal történő együttes alkalmazására vonatkozóan.
<i>K-vitamin antagonisták</i>		

Warfarin	Az atazanavirral történő együttes alkalmazás növeli vagy csökkenti a warfarin-koncentrációkat	Az atazanavir-kezelés ideje alatt a Nemzetközi normalizált arány (International Normalised Ratio – INR) gondos monitorozása javasolt, különösen a terápia kezdetén.
ANTIEPILEPTIKUMOK		
Karbamazepin	Az atazanavir a CYP3A4 gátlása révén megemelheti a karbamazepin plazmaszintjét. A karbamazepin indukáló hatása következtében az atazanavir-expozíció csökkenése nem zárható ki.	A karbamazepin és az atazanavir kombináció együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. A karbamazepin szérum koncentrációját szükség szerint ellenőrizni, és adagolását ennek megfelelően módosítani kell. A betegek virológiai válaszát fokozott figyelemmel kell ellenőrizni.
Fenitoin, fenobarbitál	A ritonavir a CYP2C9 és CYP2C19 indukciója következtében csökkentheti a fenitoin és/vagy fenobarbitál plazmaszintjét. A fenitoin/fenobarbitál indukáló hatása következtében az atazanavir-expozíció csökkenése nem zárható ki.	A fenitoin és fenobarbitál valamint az atazanavir/ritonavir kombináció együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. az atazanavir/ritonavir fenitoinnal vagy fenobarbitállal történő együttes alkalmazásakor a fenitoin vagy fenobarbitál dózismódosítása válhat szükségessé. A betegek virológiai válaszát fokozott figyelemmel kell ellenőrizni.
Lamotrigin	A lamotrigin és az atazanavir/ritonavir együttes alkalmazása az UGT1A4 indukciója következtében csökkentheti a lamotrigin plazmakoncentrációját.	A lamotrigin és az atazanavir /ritonavir kombináció együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. A lamotrigin koncentrációját szükség szerint ellenőrizni, és adagolását ennek megfelelően módosítani kell.
DAGANATELLENES ÉS IMMUNSZUPRESSZÍV SZEREK		
<i>Daganatellenes szerek</i>		
Irinotekán	Az atazanavir gátolja az UGT-t és zavarhatja az irinotekán metabolizmusát, amely az irinotekán toxicitásának fokozódását eredményezheti.	Amennyiben az atazanavirt irinotekánnal együttesen alkalmazzák, a betegeknél gondosan ellenőrizni kell az irinotekán okozta nemkívánatos eseményeket.
<i>Immunosuppresszív szerek</i>		

Ciklosporin, Takrolimusz Szirolimusz	Ezen immunszuppresszív szerek koncentrációja a CYP3A4-enzim gátlása miatt megemelkedhet az atazanavirral történő együttes alkalmazás során.	A plazmaszintek stabilizálódásáig ezen gyógyszerek terápiás koncentrációjának gyakoribb ellenőrzése szükséges.
KARDIOVASZKULÁRIS KÉSZÍTMÉNYEK		
<i>Antiarrhythmias szerek</i>		
Amiodaron, Szisztémás lidokain, Kinidin	Ezen antiarrhythmias szerek koncentrációja megemelkedhet az atazanavirral történő együttes alkalmazás során. Az amiodaron vagy a szisztémás lidokain és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A-enzim gátlása. A kinidin szűk terápiás ablakkal rendelkezik, és az atazanavir potenciális CYP3A-enzim gátló hatása miatt ellenjavallt.	Fokozott óvatosság szükséges és a terápiás koncentráció ellenőrzése ajánlott, amennyiben lehetséges. Kinidinnel történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Kalcium-csatorna blokkolók</i>		
Bepredil	Az atazanavirt nem szabad olyan gyógyszerekkel kombinálni, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai és szűk a terápiás ablakuk.	Bepredillel történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Napi egyszeri 180 mg diltiazem (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem c_{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem c_{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Dezacetil-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Dezacetil-diltiazem c_{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Dezacetil-diltiazem c_{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Nem figyeltek meg az atazanavir koncentrációira gyakorolt jelentős hatást. Az atazanavir monoterápiás alkalmazásához képest megnövekedett a maximális PR intervallum. A diltiazem és az atazanavir/ritonavir kombináció együttes alkalmazását még nem vizsgálták. A diltiazem és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.	A kezelés kezdetén a diltiazem adagjának 50%-os csökkentése javasolt, ezt követően szükség szerinti dózisztitrálással, az EKG monitorozása mellett.
Verapamil	Az atazanavir a CYP3A4-enzim gátlása következtében megemelheti a verapamil szérumkoncentrációját.	Fokozott óvatosság szükséges, ha a verapamilt az atazanavirral együttesen alkalmazzák.
KORTIKOSZTEROIDOK		

<p>50 µg intranazális flutikazon-propionát naponta négyszer, hét napon át (napi kétszeri 100 mg ritonavir kapszula)</p>	<p>A flutikazon-propionát vérszintje jelentősen megemelkedett, míg az intrinsic kortizolszintek körülbelül 86%-kal csökkentek (90%-os konfidencia intervallum: 82%–89%). Nagyobb hatás várható a flutikazon-propionát belélegzésekor. Ritonavir és inhalációs vagy intranazális flutikazon-propionát kezelésben részesülő betegeknél, szisztémás kortikoszteroid hatásokat jelentettek, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót is, és ez más, a P450 3A által metabolizált kortikoszteroidok (pl. budezonid) esetében is előfordulhat. A magas szisztémás flutikazon-expozíciónak a ritonavir plazmaszintjére gyakorolt hatásai nem ismertek. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.</p>	<p>A ritonavirrel kombinált atazanavir és ezen glükokortikoidok együttadása nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó potenciális előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát (lásd 4.4 pont). A lokális és a szisztémás hatások fokozott ellenőrzése mellett a glükokortikoid adagjának csökkentése, vagy egy olyan glükokortikoidra történő áttérés lehet szükséges, amely nem a CYP3A4 szubsztrátja (pl. beklometazon). Ezen felül a glükokortikoid kezelés megszüntetését az adagok fokozatos csökkentésével hosszabb idő alatt lehet végrehajtani.</p>
<p>ERECTILIS DYSFUNCTIONIO</p>		
<p><i>PDE5-inhibitorok</i></p>		
<p>Szildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>A sildenafil, tadalafil és vardenafil metabolizmusában a CYP3A4 játszik szerepet. Atazanavirral együtt adva a PDE5-inhibitor koncentrációja megemelkedhet és a PDE5-inhibitorral kapcsolatos nemkívánatos események előfordulása gyakoribb lehet, beleértve a vérnyomásesést, a látászavarokat és a priapizmust is. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása.</p>	<p>A betegeket figyelmeztetni kell ezekre a lehetséges mellékhatásokra, amennyiben erectilis dysfunctio kezelésére PDE5-inhibitor alkalmaznak atazanavir alkalmazása mellett (lásd 4.4 pont). A sildenafil és az atazanavir együttes adására vonatkozó további információkat lásd a PULMONALIS ARTÉRIÁS HYPERTONIA-ra vonatkozó részben, ebben a táblázatban.</p>
<p>GYÓGNÖVÉNY-KÉSZÍTMÉNYEK</p>		
<p>Lyukaslevelű orbáncfű (Hypericum perforatum)</p>	<p>Atazanavir lyukaslevelű orbáncfűvet tartalmazó készítményekkel történő együttadásakor az atazanavir plazmakoncentrációja várhatóan lényegesen csökken. Ez a hatás feltételezhetően a CYP3A4 indukcióján alapszik. Fennáll a terápiás hatás elvesztésének és a rezisztencia kialakulásának a veszélye (lásd 4.3 pont).</p>	<p>Atazanavir és lyukaslevelű orbáncfűvet tartalmazó készítmények együttes alkalmazása ellenjavallt.</p>
<p>HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK</p>		

<p>Etinil-ösztadiol 25 µg + norgesztimát (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>Etinil-ösztadiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinil-ösztadiol c_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etinil-ösztadiol c_{min} ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgesztimát AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgesztimát c_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgesztimát c_{min} ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Bár az etinil-ösztadiol koncentrációja az atazanavir monoterápiás alkalmazása miatt megemelkedett, mivel az atazanavir gátolja mind az UGT-t, mind a CYP3A4-t, az atazanavir/ritonavir végső hatása a ritonavir indukciós hatásának következtében az etinil-ösztadiol-szint csökkenése.</p> <p>A progesztin-expozíció növekedése az ezzel összefüggő mellékhatásokhoz vezethet (pl. inzulin rezisztencia, dyslipidaemia, acne, pecsételő vérzés), ami valószínűleg hatással van a compliance-re.</p>	<p>Ha egy orális fogamzásgátlót és a ritonavirrel kombinált atazanavirt együttesen alkalmazzák, javasolt, hogy az orális fogamzásgátló legalább 30 µg etinil-ösztadiolt tartalmazzon, és a beteget figyelmeztessék ennek a fogamzásgátló adagolási rendnek a szigorú betartására. Egyéb, nem norgesztimátot tartalmazó progesztogén tartalmú hormonális fogamzásgátlók vagy orális fogamzásgátlók és a ritonavirrel kombinált atazanavir együttes alkalmazását még nem vizsgálták, ezért ez kerülendő. Fogamzásgátlásra egyéb, megbízható módszer javasolt.</p>
<p>35 µg etinil-ösztadiol + noretindron (400 mg atazanavir, naponta egyszer)</p>	<p>Etinil-ösztadiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Etinil-ösztadiol c_{max} ↑15% (↓1% ↑32%) Etinil-ösztadiol c_{min} ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindron AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindron c_{max} ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindron c_{min} ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>A progesztin-expozíció növekedése ezzel összefüggő mellékhatásokhoz vezethet (pl. inzulinrezisztencia, dyslipidaemia, acne és pecsételő vérzés), így esetleg befolyásolhatja a compliance-t.</p>	
<p>LIPIDSZINT-MÓDOSÍTÓ GYÓGYSZEREK</p>		
<p><i>HMG-CoA reduktáz gátlók</i></p>		
<p>Szimvasztatin Lovasztatin</p>	<p>A szimvasztatin és a lovasztatin metabolizmusa nagymértékben CYP3A4 függő, atazanavirral együtt alkalmazva koncentrációjuk megemelkedhet.</p>	<p>Az atazanavir és a szimvasztatin vagy a lovasztatin együttes adása ellenjavallt a myopathia – beleértve a rhabdomyolysist is – megemelkedett kockázata miatt (lásd 4.3 pont).</p>

Atorvasztatin	A myopathia kockázata – beleértve a rhabdomyolysist is – megemelkedhet atorvasztatinnal történő alkalmazás során is, amelynek metabolizmusában szintén a CYP3A4 játszik szerepet.	Az atazanavir atorvasztatinnal történő együttadása nem javasolt. Ha az atorvasztatin alkalmazása elengedhetetlenül szükséges, az atorvasztatint a lehető legkisebb adagban kell alkalmazni, a mellékhatások szoros ellenőrzése mellett (lásd 4.4 pont).
Pravasztatin Fluvasztatin	Noha vizsgálatokat nem végeztek, fennáll a lehetősége annak, hogy proteáz-inhibitorokkal történő együttes adás esetén megnő a pravasztatin- vagy a fluvasztatin-expozíció. A pravasztatin nem a CYP3A4 által metabolizálódik. A fluvasztatin részben a CYP2C9 által metabolizálódik.	Körültekintés szükséges.
<i>Egyéb lipidszint-módosító gyógyszerek</i>		
Lomitapid	A lomitapid metabolizmusa nagymértékben CYP3A4 függő, atazanavirrel és ritonavirrel együtt alkalmazva koncentrációja megemelkedhet.	A lomitapid atazanavirrel és ritonavirrel történő együttadása ellenjavallt a jelentősen emelkedett transzamináz-szintek és a hepatotoxicitás lehetséges kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
INHALÁCIÓS BÉTA-AGONISTÁK		
Szalmeterol	Az atazanavirral történő együttes adás a szalmeterol koncentráció emelkedését és a szalmeterollal összefüggő nemkívánatos események előfordulásának növekedését eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.	Az atazanavir és a szalmeterol együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
ÓPIÁTOK		
Buprenorfin, naponta egyszer, stabil fenntartó adag (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	Buprenorfin AUC ↑67% Buprenorfin c_{max} ↑37% Buprenorfin c_{min} ↑69% Norbuprenorfin AUC ↑105% Norbuprenorfin c_{max} ↑61% Norbuprenorfin c_{min} ↑101% A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 és az UGT1A1-enzimek gátlása. Az atazanavir koncentrációit (amikor ritonavirrel adják) nem befolyásolták jelentős mértékben.	Atazanavir mellé adott ritonavirral történő együttes alkalmazás a szedáció és a kognitív hatások miatt klinikai megfigyelést igényel. Szükséges lehet a buprenorfin adagjának csökkentése.

<p>Metadon, stabil fenntartó adag (napi egyszeri 400 mg atazanavir)</p>	<p>Nem figyeltek meg a metadon koncentrációira gyakorolt jelentős hatást. Tekintettel arra, hogy az alacsony dózisu ritonavir alkalmazásával (naponta kétszer 100 mg) nem mutattak ki a metadon koncentrációira gyakorolt jelentős hatást, így ezen adatok alapján nem várható kölcsönhatás, ha a metadont atazanavirral együtt alkalmazzák.</p>	<p>Adagolás módosítás nem szükséges, ha a metadont atazanavirral együtt alkalmazzák.</p>
<p>PULMONALIS ARTÉRIÁS HYPERTONIA</p>		
<p><i>PDE5-inhibitorok</i></p>		
<p>Szildenafil</p>	<p>Az atazanavirral történő együttes adása a PDE5-inhibitor koncentráció emelkedését és a PDE5-inhibitorral összefüggő nemkívánatos események előfordulásának növekedését eredményezheti.</p> <p>A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy ritonavir által történő gátlása.</p>	<p>A sildenafil esetében nem határozták meg azt a pulmonalis artériás hipertonia kezelésére való biztonságos és hatásos dózist, amely atazanavir együttes adása esetén alkalmazható. A sildenafil ellenjavallt, ha a pulmonalis artériás hipertonia kezelésére alkalmazzák (lásd 4.3 pont).</p>
<p>SZEDATÍVUMOK</p>		
<p><i>Benzodiazepinek</i></p>		
<p>Midazolám Triazolám</p>	<p>A midazolámot és a triazolámot a CYP3A4 nagymértékben metabolizálja. Az atazanavirral történő együttes alkalmazásuk nagymértékben megemelheti ezen benzodiazepinek koncentrációját. Az atazanavir és benzodiazepinek együttes alkalmazásával interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Más CYP3A4-inhibitorok esetén megfigyelt adatok alapján a midazolám jelentősen magasabb plazmakoncentrációja várható, ha a midazolámot orálisan alkalmazzák. Egyéb proteáz-inhibitorokkal történő parenterális midazolám együttes adagolásából származó adatok arra utalnak, hogy a midazolám plazmaszintje akár 3-4-szeresére emelkedhet.</p>	<p>Az atazanavir egyidejű alkalmazása triazolámmal vagy orálisan alkalmazott midazolámmal ellenjavallt (lásd 4.3 pont), de óvatosan kell eljárni az atazanavir és a parenterális midazolám együttes alkalmazásakor is. Amennyiben az atazanavirt parenterális midazolámmal együtt alkalmazzák, azt intenzív osztályon vagy hasonló kórházi részlegben kell végezni, amely légzésdepresszió és/vagy elhúzódo szedáció esetén szoros klinikai megfigyelést és megfelelő orvosi ellátást biztosít. A midazolám adagolás módosítása megfontolandó, különösen akkor, ha egynél több midazolám dózis beadása szükséges.</p>

A ritonavirnak a javasolt, hatásfokozóval kiegészített atazanavir rezsimből történő elhagyása esetén (lásd 4.4 pont)

Ugyanazok az ajánlások alkalmazandók a gyógyszerkölcsönhatások esetén, kivéve azt:

- hogy az egyidejű alkalmazás nem javasolt tenofovirral, karbamazepinnel, fenitoinnal, fenobarbitállal, protonpumpa-inhibitorokkal és buprenorfinnal.
- hogy az egyidejű alkalmazás nem javasolt famotidinnel, de ha az szükséges, az atazanavirt ritonavir nélkül vagy 2 órával a famotidin után, vagy 12 órával előtte kell adni. A famotidin

egyszeri adagja nem haladhatja meg a 20 mg-ot, és a famotidin teljes napi dózisa nem haladhatja meg a 40 mg-ot.

- hogy mérlegelni kell,
 - hogy az apixabán, dabigatrán vagy rivaroxabán együttadása ritonavir nélkül alkalmazott atazanavirrel hatással lehet az apixabán, dabigatrán vagy rivaroxabán koncentrációira.
 - hogy a vorikonazol és a ritonavir nélkül adott atazanavir egyidejű alkalmazása befolyásolhatja az atazanavir koncentrációkat.
 - hogy a flutikazon és a ritonavir nélkül adott atazanavir egyidejű alkalmazása az önmagában adott flutikazonhoz képest növelheti a flutikazon-koncentrációt.
 - hogy, ha egy szájon át szedhető fogamzásgátlót és a ritonavir nélkül adott atazanavirt egyidejűleg alkalmazzák, akkor javasolt, hogy az orális fogamzásgátló ne tartalmazzon 30 µg-nál több etinilösztadiolt.
 - hogy nem szükséges a lamotrigin dózisének módosítása.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat (300-1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt malformatív toxicitást. Állatkísérletek nem igazoltak reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont). A ritonavirral kombinált Atazanavir Krka alkalmazása kizárólag akkor fontolható meg a terhesség alatt, ha a potenciális előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat.

Az atazanavir/ritonavir AI424-182. sz. klinikai vizsgálatában (300/100 mg vagy 400/100 mg) kombinációként zidovudint/lamivudint adtak 41 terhes nőnek a második vagy harmadik trimeszterben. A 20, 300/100 mg atazanavir/ritonavir kezelést kapó nő közül hat (30%), a 21, 400/100 mg atazanavir/ritonavir kezelést kapó nő közül pedig 13 (62%) esetén fordult elő 3-4. fokú hyperbilirubinaemia. Az AI424-182. sz. klinikai vizsgálatban tejsavas acidózisos eseteket nem figyeltek meg.

A vizsgálatban 40 csecsemő adatait értékelték, akik profilaktikus antiretrovirális kezelést kaptak (ami nem tartalmazott atazanavirt) és a szüléskor és/vagy a szülést követő első 6 hónapban HIV-1 DNS-re negatívak voltak. A 300/100 mg atazanavir/ritonavir kezelést kapó nők által világra hozott 20 csecsemő közül három (15%), a 400/100 mg atazanavir/ritonavir kezelést kapó nők által világrahozott 20 csecsemő közül pedig négy (20%) esetében tapasztaltak 3-4. fokú bilirubinszintet. Patológiás sárgaság nem igazolódott, és a vizsgálatban résztvevő 40 csecsemő közül hat részesült fototerápiában maximum 4 napon át. Az újszülötteknél nem számoltak be magicterus előfordulásáról.

Az adagolási ajánlások tekintetében lásd a 4.2 pontot, a farmakokinetikai adatokat pedig lásd az 5.2 pontban.

Nem ismert, hogy terhesség alatt az anyának adott, ritonavirral kombinált atazanavir fokozza-e a fiziológiás hyperbilirubinaemiát továbbá, hogy újszülötteknél és csecsemőknél magicterushoz vezet-e. A szülést közvetlenül megelőző periódusban a fokozott ellenőrzés megfontolandó.

Szoptatás

Az atazanavirt kimutatták a humán anyatejben. Általános érvényű szabály, hogy a HIV fertőzött anyák ne szoptassák gyermeküket a HIV fertőzés továbbadásának elkerülése céljából.

Termékenység

Egy patkányokon elvégzett nem klinikai termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatban az atazanavir módosította az oestrus ciklust, de nem volt hatással a párzásra, illetve a termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegeket tájékoztatni kell, hogy az atazanavirt tartalmazó készítményekkel kezelt betegeknél szédülésről számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az atazanavir biztonságosságát más antiretrovirális szerekkel kombinált kezelése során kontrollos klinikai vizsgálatokban 1806 olyan felnőtt betegen vizsgálták, akik naponta egyszer 400 mg atazanavirt (1151 beteg, átlagosan 52 hétig, maximum 152 héten át) vagy naponta egyszer 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir kombinációját (655 beteg, 96 hétig, maximum 108 héten át) kapták.

A mellékhatások megegyeztek a napi egyszer 400 mg atazanavirral kezelt betegek és a napi egyszer 300 mg atazanavirral és 100 mg ritonavirrel kezelt betegek körében, ez alól kivétel volt a sárgaság és az emelkedett összbilirubin szint, amelyeket gyakrabban jelentettek a ritonavir és atazanavir kombinált kezelése során.

Azoknál a betegeknél, akik naponta egyszer 400 mg, illetve 300 mg atazanavirt kaptak 100 mg ritonavirrel kombinálva, a leggyakrabban jelentett bármilyen súlyosságú mellékhatások – amelyek valószínűleg kapcsolatba hozhatók az atazanavir és egy vagy több NRTI kezelésével – a hányinger (20%), a hasmenés (10%) és a sárgaság (13%) voltak. Azoknál a betegeknél, akik 300 mg atazanavirt kaptak 100 mg ritonavirrel kombinálva, a sárgaság előfordulásának gyakorisága 19% volt. A legtöbb esetben sárgaságot a kezelés indítása utáni néhány napon belül illetve az azt követő néhány hónapos időszakban jelentettek (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követő surveillance során krónikus vesebetegségről számoltak be ritonavirrel vagy ritonavir nélkül alkalmazott, atazanavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél. Egy nagy, prospektív, megfigyeléses vizsgálat összefüggést mutatott ki a krónikus vesebetegség előfordulási gyakoriságának növekedése és az atazanavir/ritonavirt tartalmazó rezsim kumulatív expozíciója között olyan HIV-fertőzött betegeknél, akik normál eGFR-értékkel rendelkeztek a kezelés kezdetén. Ezt az összefüggést a tenofovir-dizoproxil-expozíciótól függetlenül figyelték meg. A betegek veseműködésének rendszeres monitorozását a kezelés teljes időtartama alatt folytatni kell (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az atazanavir mellékhatásainak értékelése a klinikai vizsgálatokból és a forgalmazás utáni tapasztalatokból származó biztonságossági adatokon alapszik. A gyakoriság a következő szabályok szerint került meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: túlérzékenység
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés, anorexia, étvágyfokozódás
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	nem gyakori: depresszió, dezorientáció, szorongás, insomnia, alvászavarok, különös álmok
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	gyakori: fejfájás; nem gyakori: perifériás neuropathia, ájulás, amnesia, szédülés, aluszékonyosság, dysgeusia
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek:</i>	gyakori: sclera icterus
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos</i>	nem gyakori: torsade de pointes ^a

<i>tünetek:</i>	ritka: QTc-intervallum megnyúlása ^a , ödéma, palpitáció
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: hypertonia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: dyspnoe
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	gyakori: hányás, hasmenés, hasi fájdalom, hányinger, dyspepsia; nem gyakori: pancreatitis, gastritis, hasi distensio, stomatitis aphthosa, flatulencia, szájszárazság
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	gyakori: sárgaság; nem gyakori: hepatitis, cholelithiasis ^a , cholestasis ^a ; ritka: hepatosplenomegalia, cholecystitis ^a
<i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei:</i>	gyakori: kiütés; nem gyakori: erythema multiforme ^{a,b} , toxikus bőrképzések ^{a,b} , eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütések (DRESS-szindróma) ^{a,b} , angioödéma ^a , urticaria, alopecia, pruritus; ritka: Stevens-Johnson szindróma ^{a,b} , vesiculobullös kiütés, ekcéma, vazodilatáció
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	nem gyakori: izom atrophia, arthralgia, izomfájdalom; ritka: myopathia
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: nephrolithiasis ^a , haematuria, proteinuria, pollakisuria, interstitialis nephritis, krónikus vesebetegség ^a ; ritka: vesetáji fájdalom
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	nem gyakori: gynecomastia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	gyakori: fáradtság; nem gyakori: mellkasi fájdalom, rossz közérzet, láz, asthenia; ritka: járászavarok

^a Ezeket a mellékhatásokat a forgalomba hozatal követő felügyelet alatt ismerték fel, ugyanakkor a gyakoriságok statisztikai számításból származnak, mely a randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban és más, rendelkezésre álló klinikai vizsgálatokban atazanavir-expozíciónak kitett betegek összesített számán alapul (n = 2321).

^b A további részleteket lásd az A kiválasztott mellékhatások leírása részben.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Bőrkiütés és az azzal összefüggő szindrómák

A kiütések rendszerint enyhe vagy közepesen súlyos maculo-papuláris eruptiók, amelyek az atazanavir-kezelés elkezdése utáni első 3 hétben jelentkeznek.

Az atazanavir alkalmazásával kapcsolatban Stevens-Johnson szindrómáról (SJS), erythema multiforméről, toxikus bőrkiütésekről és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütésekről (DRESS-szindrómáról) számoltak be (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi vizsgálati eredmények eltérései

Az egyik leggyakrabban jelentett laboratóriumi eltérés azoknál a betegeknél, akik atazanavir és egy vagy több NRTI kombinációs kezelésében részesültek, az emelkedett összbilirubinszint volt, túlnyomórészt emelkedett indirekt [nem konjugált] bilirubin formájában (87% 1, 2, 3, vagy 4-es fokú). 3-as vagy 4-es fokú összbilirubinszint emelkedést 37%-ban találtak (6% 4-es fokú). Előzetes antiretrovirális kezelésben részesült betegeknél, akik a medián 95 hetes időtartam alatt naponta egyszer 300 mg atazanavirt és 100 mg ritonavirt kaptak, a betegek 53%-ánál figyeltek meg 3-4 fokú összbilirubinszint emelkedést. Előzetes kezelésben nem részesült betegeknél, akik a medián 96 hetes időtartam alatt naponta egyszer 300 mg atazanavirt és 100 mg ritonavirt kaptak, a betegek 48%-ánál figyeltek meg 3-4 fokú összbilirubinszint emelkedést (lásd 4.4 pont).

További jelentős (3-as vagy 4-es fokú) laboratóriumi eltérések, amelyekről a betegek $\geq 2\%$ -ánál számoltak be atazanavir és egy vagy több NRTI kombinációját tartalmazó kezelés során: emelkedett kreatin kináz (7%), emelkedett alanin aminosztransferáz/szérum glutamin-piruvat transzamináz (ALT/SGPT) (5%), alacsony fehérvérsejtszám (5%), emelkedett aszpartat aminosztransferáz/szérum glutamin-oxaloacetát transzamináz (AST/SGOT) (3%), és emelkedett lipáz (3%).

Az atazanavirral kezelt betegek 2%-ánál fordult elő egyszerre 3-4 fokú ALT/AST és 3-4 fokú összbilirubin-szint emelkedés.

Gyermekek és serdülők

Az AI424-020 klinikai vizsgálatban azoknál a 3 hónaposnál idősebb és 18 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél, akik vagy belsőleges por vagy kapszula gyógyszerformát kaptak, az atazanavirral végzett kezelés átlagos időtartama 115 hét volt. Ebben a vizsgálatban a biztonságossági profil általában hasonló volt a felnőtteknél tapasztaltnál. Tünetmentes elsőfokú (23%) és másodfokú (1%) atrioventricularis blokkot jelentettek a gyermekgyógyászati betegek esetén. A leggyakrabban jelentett laboratóriumi eltérés az atazanavir-kezelést kapó gyermekgyógyászati betegeknél az összbilirubinszint emelkedése volt (a normálérték felső határának $\geq 2,6$ -szerese, 3-4 fokú), ami a betegek 45%-ánál fordult elő.

Az AI424-397 és az AI424-451 klinikai vizsgálatokban a 3 hónaposnál idősebb és 11 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél az atazanavir belsőleges porral végzett kezelés átlagos időtartama 80 hét volt. Halálesetről nem számoltak be. Ezekben a vizsgálatokban a biztonságossági profil általában hasonló volt a korábbi gyermekgyógyászati és felnőtt betegeknél végzett vizsgálatokban tapasztaltakkal. Az atazanavir belsőleges port kapó gyermekgyógyászati betegeknél leggyakrabban jelentett laboratóriumi eltérések az összbilirubinszint emelkedése (a normálérték felső határának $\geq 2,6$ -szerese, 3.-4. fokú; 16%) és az emelkedett amilázszint (3.-4. fokú, 33%) volt, rendszerint nem pancreas eredettel. Ezekben a vizsgálatokban emelkedett alanin-aminotranszferáz szintről gyakrabban számoltak be gyermekgyógyászati betegeknél, mint felnőtteknél.

Egyéb speciális betegcsoportok

Hepatitis B és/vagy hepatitis C vírusfertőzésben is szenvedő betegek

A napi egyszer 400 mg atazanavirral kezelt 1151 beteg közül 177 beteg, a napi egyszer 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir kombinációjával kezelt 655 beteg közül 97 beteg szenvedett krónikus hepatitis B vagy C fertőzésben. A hepatitiszrel fertőzött betegek között alapállapotban többen fordult

elő máj transzamináz-szint emelkedés, mint azoknál a betegeknél, akiknek nem volt krónikus vírusos hepatitis fertőzése. A bilirubin-szint emelkedés gyakoriságában nem figyeltek meg különbséget a két csoport között. A hepatitis vagy a transzamináz emelkedésből adódó kezelések gyakorisága a fertőzött betegekben hasonló volt az atazanavirral illetve az egyéb módon kezelt csoportban (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az atazanavir akut túlادagolásával kapcsolatos humán tapasztalatok korlátozottak. Egészséges önkénteseknél egyszeri 1200 mg-os dózissal nem okozott kellemetlen tüneteket. Nagy adagok alkalmazása során, amelyek a gyógyszer expozíció növekedését eredményezik, sárgaság, mely az indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemia következménye (a májfunkciós tesztek változása nélkül) vagy a PR intervallum megnyúlása figyelhető meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Az atazanavir túlادagolás kezelésének tartalmaznia kell az általános életműködések támogatását, beleértve a vitális jelek és az elektrokardiogram (EKG) monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Amennyiben szükséges, a fel nem szívódott atazanavir eltávolítása hánytatással vagy gyomormosással elérhető. Orvosi szén is használható a fel nem szívódott gyógyszer eltávolítására. Az atazanavir túlادagolásnak nincs specifikus antidotuma. Mivel az atazanavir nagyrészt a májban metabolizálódik és jelentős részben fehérjéhez kötött, a gyógyszer jelentős mértékű eltávolításában a dialízis nem valószínű, hogy hatékony.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, proteáz-inhibitorok, ATC kód: J05AE08

Hatásmechanizmus

Az atazanavir egy HIV-1 proteáz-inhibitor (PI) azapeptid. A vegyület szelektíven gátolja a vírus Gag-Pol proteinek vírus specifikus feldolgozását a HIV-1-gyel fertőzött sejtekben, így megakadályozza az érett virionok kialakulását és a további sejtek megfertőződését.

In vitro vírusellenes aktivitás: az atazanavir HIV-1 (beleértve az összes vizsgált szubtypust (clade-t) és HIV-2 ellenes hatást mutat sejt kultúrában.

Rezisztencia

Antiretrovirális kezelésben nem részesült felnőtt betegek

Klinikai vizsgálatokban antiretrovirális kezelésben nem részesült, egyéb antiretrovirális terápia nélkül, atazanavirrel kezelt betegeknél az I50L szubsztitúció – néha az A71V változással kombinációban – az atazanavirra legjellemzőbb rezisztencia szubsztitúció. Az atazanavir rezisztencia-szintek a 3,5-szeres és 29-szeres tartomány között voltak más proteáz-gátlók iránti fenotípusos keresztrezisztenciára utaló jel nélkül. Klinikai vizsgálatokban antiretrovirális kezelésben nem részesült, támogatott atazanavirrel kezelt betegeknél az I50L szubsztitúció nem fejlődött ki egyetlen betegnél sem kiindulási PI szubsztitúciók nélkül. N88S szubsztitúciót ritkán figyeltek meg az atazanavir kezelésre virológiai választ nem mutató betegeknél (ritonavirrel vagy ritonavir nélkül). Amennyiben az N88S más proteáz szubsztitúciókkal együtt fordul elő, csökkenhet az atazanavir iránti érzékenység, klinikai vizsgálatokban az N88S önmagában nem mindig vezetett az atazanavir iránti fenotípusos rezisztencia kialakulásához és nem befolyásolta számottevően a klinikai hatékonyságot.

3. táblázat: Előzetes kezelésben nem részesült betegeknél jelentkező *de novo* szubsztitúciók,

akiknél az atazanavir + ritonavir terápia eredménytelen (96 hetes 138 számú vizsgálat)

Gyakoriság	de novo PI szubsztitúció (n=26) ^a
>20%	egyik sem
10-20%	egyik sem

^a Párba tartozó genotípussal rendelkező betegek száma, virológiailag sikertelennek minősítve (HIV RNS \geq 400 kópia/ml).

Az atazanavir/ritonavir és a lopinavir/ritonavir kezelésben részesült, virológiai választ nem mutató betegeknél öt (5/26), illetve hét (7/26) betegnél fejlődött ki az M184I/V szubsztitúció.

Antiretrovirális kezelésben részesült felnőtt betegek

Az antiretrovirális kezelésben részesült betegeknél, a 009, 043 és 045 számú vizsgálatokból, 100 olyan betegből származó izolátumban, akiknél az atazanavir vagy atazanavir + ritonavir, illetve atazanavir + szakvinavir terápiát virológiailag sikertelennek értékelték, atazanavir rezisztencia kialakulását állapították meg. 60 olyan betegből származó izolátumban, akiket atazanavirrel, illetve atazanavir + ritonavir kombinációjával kezeltek 18 (30%) izolátumban találták meg az I50L fenotípust, amelyet korábban az antiretrovirális kezelésben nem részesült betegeknél írtak le.

4. táblázat: Előzetes kezelésben részesült betegeknél jelentkező de novo szubsztitúciók, akiknél az atazanavir + ritonavir terápia eredménytelen (48 hetes, 045 számú vizsgálat)

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

^a Párba tartozó genotípussal rendelkező betegek száma, virológiailag sikertelennek minősítve (HIV RNS \geq 400 kópia/ml).

^b Tíz betegnél fordult elő atazanavir + ritonavir iránti kiindulási fenotípusos rezisztencia (fold change [FC]>5,2). Az FC érzékenységet sejtkultúrában PhenoSense™ módszerrel határozták meg a vad típusú referenciához viszonyítva (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Egyik de novo szubsztitúció (lásd 4. táblázat) sem specifikus az atazanavirre és a 045 számú vizsgálat, előzetes kezelésben részesült populációjában az atazanavir + ritonavir iránti rezisztencia újbóli felbukkanását tükrözheti.

Az antiretrovirális terápián már átesett betegek között megfigyelt rezisztencia főleg a proteáz-gátlók rezisztenciájának kialakulásában résztvevő, az előzőekben leírt jelentősebb és csekélyebb rezisztencia szubsztitúciókból tevődik össze.

Klinikai eredmények**Antiretrovirális kezelésben nem részesült felnőtt betegek**

A 138. számú, nemzetközi, randomizált, nyílt, multicentrikus, prospektív klinikai vizsgálatban korábban kezelésben nem részesült beteget vontak be atazanavir (300 mg naponta egyszer) + ritonavir (100 mg naponta egyszer), illetve lopinavir (400 mg naponta kétszer) + ritonavir (100 mg naponta kétszer) kombinációs kezelésre, mindegyiket fix dóziszú tenofovir–dizoproxil–fumarát + emtricitabin (300/200 mg-os tabletták naponta egyszer) kezeléssel kiegészítve. Az atazanavir/ritonavir kar hasonló (nem rosszabb) antivirális aktivitást mutatott a lopinavir/ritonavir karhoz viszonyítva, a HIV-RNS <50 kópia/ml értékekkel rendelkező betegek arányait összehasonlítva a 48. héten (5. táblázat). A 96 hetes kezelés eredményeinek analízise alapján bizonyított az antivirális hatás tartóssága (5. táblázat).

5. táblázat: Hatékonysági eredmények a 138. számú vizsgálatban^a

Paraméter	atazanavir/ritonavir ^b (300 mg/100 mg naponta egyszer) n= 440		lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg naponta kétszer) n= 443	
	48. hét	96. hét	48. hét	96. hét
HIV RNS <50 kópia/ml, %				
Összes beteg ^d	78	74	76	68
Becsült különbség [95% CI] ^d		48. hét: 1,7% [-3,8%, 7,1%] 96. hét: 6,1% [0,3%, 12,0%]		
„Per protocol” analízis ^e	86	91	89	89

	(n=392 ^f)	(n=352)	(n=372)	(n=331)
Becsült különbség ^c [95% CI]		48. hét: -3% [-7,6%, 1,5%] 96. hét: 2,2% [-2,3%, 6,7%]		
HIV RNS <50 kópia/ml, % kiindulási jellemzők alapján ^d				
HIV RNS <100 000 kópia/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kópia/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4 sejtszám <50 sejt/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50-100 sejt/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100-200 sejt/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 sejt/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
HIV RNS átlagos eltérés a kiindulási értéktől, log₁₀ kópia/ml				
Összes beteg	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
A CD4 sejtszám átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől, sejt/mm³				
Összes beteg	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 átlagos eltérés a kiindulási értéktől, sejt/mm ³ kiindulási jellemzők alapján				
HIV RNS <100 000 kópia/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kópia/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a Az átlagos kiindulási CD4 sejtszám 214 sejt/mm³ volt (2-810 sejt/mm³ tartományban) és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS szint 4,94 log₁₀ kópia/ml (2,6-5,88 log₁₀ kópia/ml tartományban).

^b Atazanavir/RTV és tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin kombinációja (fix dózis 300 mg/200 mg tableta naponta egyszer).

^c Lopinavir/RTV és tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin kombinációja (fix dózis 300 mg/200 mg tableta naponta egyszer).

^d Intent-to-treat analízis, a hiányzó értékeket eredménytelennek tekintették.

^e Per protocol analízis: a vizsgálatot be nem fejezőket és azokat a betegeket, akiknél a vizsgálati protokolltól való eltérés nagyfokú volt kizárták.

^f Értékelhető betegek száma.

A ritonavirnak a hatásfokozóval kiegészített atazanavir rezsimből történő elhagyására vonatkozó adatok (lásd még 4.4 pont)

136-os vizsgálat (INDUMA)

Egy 300 mg atazanavirral + naponta egyszer 100 mg ritonavirral és két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral, 26 - 30 hetes indukciós fázis után végzett nyílt elrendezésű, randomizált, összehasonlító vizsgálatban a napi egyszeri 400 mg, hatásfokozó nélküli Atazanavir Krka-nak és két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitornak egy 48 hetes fenntartó fázisban (n = 87) hasonló vírusellenes hatásossága volt, mint az atazanavir + ritonavir és két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitornak (n = 85) HIV-fertőzött betegeknél, és teljes egészében szuppresszálták a HIV replikációját, amit azoknak a betegeknek az arányával értékelték, akiknél a HIV-RNS < 50 kópia/ml volt: a hatásfokozó nélküli atazanavirt és két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor kapó betegek 78%-a, szemben az atazanavir + ritonavir és két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor kapók 75%-ával.

A hatásfokozó nélküli atazanavir csoportban 11 betegnél (13%), és az atazanavir + ritonavir csoportban 6 betegnél (7%) volt virológiai rebound. A hatásfokozó nélküli atazanavir csoportban 4 betegnél és az atazanavir + ritonavir csoportban 2 betegnél volt a HIV-RNS > 500 kópia/ml a fenntartó fázis alatt. Egyik csoport betegénél sem mutatkozott proteáz-inhibitor-rezisztencia kialakulása. A lamivudin- és emtricitabin-rezisztenciáért felelős, a reverz transzkriptázban lévő M184V szubsztitúciót mutattak ki a hatásfokozó nélküli atazanavir-csoport 2 betegénél, és az atazanavir + ritonavir-csoport 1 betegénél.

Kevesebb volt a kezelés abbahagyása a hatásfokozó nélküli atazanavir-csoportban (1 beteg, szemben az atazanavir + ritonavir-csoport 4 betegével). Kevesebb hyperbilirubinaemia és icterus volt a hatásfokozó nélküli atazanavir-csoportban, mint az atazanavir + ritonavir-csoportban (sorrendben 18 és 28 beteg).

Antiretrovirális kezelésben részesült felnőtt betegek

A 045. számú vizsgálat egy randomizált, multicentrikus vizsgálat, amely a következő kezeléseket hasonlította össze: atazanavir/ritonavir (300/100 mg naponta egyszer), atazanavir/szakvinavir (400/1200 mg naponta egyszer), és lopinavir + ritonavir (400/100 mg fix dózisú kombinációja naponta kétszer), mindegyiket tenofovir–dizoproxil (lásd 4.5 és 4.8 pont) és egy NRTI kombinációval alkalmazva olyan betegeknek, akiknél 2 vagy több előzetes, legalább egy PI-t, NRTI-t és NNRTI-t tartalmazó kezelés virológiailag sikertelen volt. A randomizált betegeknek az előzetes antiretrovirális kezelés átlagos időtartama 138 hét volt a PI, 281 hét az NRTI és 85 hét az NNRTI kezelés esetében. Alapállapotban a betegek 34%-a PI-t és 60%-a NNRTI-t kapott. Az atazanavir + ritonavir kezelt karban 120 beteg közül 15 (13%), a lopinavir + ritonavir kezelt karban 123 beteg közül 17 (14%) betegnél állt fenn 4 vagy több L10, M46, I54, V82, I84 és L90 PI szubsztitúció. A vizsgálatban résztvevő betegek 32%-ánál fordult elő kettőnél kevesebb NRTI szubsztitúcióval rendelkező vírus törzs.

A vizsgálat elsődlegesen a HIV RNS szint változását vizsgálta az idő függvényében a kiindulási értékhez viszonyítva 48 hét alatt (6. táblázat).

6. táblázat: Hatékonysági eredmények a 48.^a és a 96. héten (045. számú vizsgálat)

Paraméter	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg naponta egyszer) n= 120		LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg naponta kétszer) n= 123		Idő átlagolt különbség ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI ^d]	
	48. hét	96. hét	48. hét	96. hét	48. hét	96. hét
HIV RNS átlagos eltérés a kiindulási értéktől, log₁₀ kópia/ml						
Összes beteg	-1,93 (n=90 ^e)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV RNS <50 kópia/ml, %^f (reagáló/értékelhető)						
Összes beteg	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV RNS <50 kópia/ml kiválasztott kiindulási PI szubsztitúciók alapján,^{f, g} % (reagáló/értékelhető)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
A CD4 sejt szám átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől, sejt/mm³						
Összes beteg	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

^a Az átlagos kiindulási CD4 sejt szám 337 sejt/mm³ volt (14-1543 sejt/mm³ tartományban) és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS-szint 4,4 log₁₀ kópia/ml (2,6-5,88 log₁₀ kópia/ml).

^b ATV/RTV és tenofovir–dizoproxil–fumarát/emtricitabin kombinációja (fix dózis 300 mg/200 mg tabletta naponta egyszer).

^c LPV/RTV és tenofovir–dizoproxil–fumarát/emtricitabin kombinációja (fix dózis 300 mg/200 mg tabletta naponta egyszer).

^d Konfidencia intervallum.

^e Értékelhető betegek száma.

^f Intent-to-treat analízis, a hiányzó értékeket eredménytelennek tekintették. A LPV/RTV-kezelésre reagálók közül azokat a betegeket, akik a kezelést a 96. hét előtt befejezték, kizárták a 96-hetes analízisből. A betegek aránya a következő volt: HIV RNS < 400 kópia/ml az ATV/RTV-ra 53% és 43%, a LPV/RTV-ra pedig 54% és 46% a 48., illetve a 96. héten.

^g A kiválasztott szubsztitúciók az alábbi pozíciókban bekövetkező bármely változást magukban foglalták L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 és L90 (0-2, 3, 4 vagy több) kiinduláskor.

NA = Nem értelmezhető.

A 48 hetes kezelés alatt a HIV RNS-szinteknek a kiindulási értékektől való átlagos eltérései hasonlóak voltak az atazanavir + ritonavir és a lopinavir + ritonavir karon (nem rosszabb). Ezzel megegyező eredményeket kaptak az utolsó megfigyelés alatt végrehajtott elemzési módszerrel (idő átlagolt különbség 0,11, 97,5% konfidencia intervallum [-0,15, 0,36]). A kezelés szerinti analízis alapján, a hiányzó értékeket nem számítva a < 400 kópia/ml (< 50 kópia/ml) HIV RNS-sel rendelkező betegek aránya az atazanavir + ritonavir karban 55% (40%), lopinavir + ritonavir karban 56% (46%) volt.

A 96 hetes kezelés alatt az átlagos HIV RNS megváltozása az alaphelyzettől az atazanavir + ritonavir és a lopinavir + ritonavir kombinációban a vizsgált esetekben megfelelt a non-inferiority kritériumnak. Ezzel megegyező eredményt kaptak az utolsó mért értékkel történő pótlás módszere analízisével. A kezelt adatokat értékelve, a hiányzó adatokat kizárva, a betegek aránya a következő volt: < 400 kópia/ml (< 50 kópia/ml) az atazanavir + ritonavir 84% (72%) a lopinavir + ritonavir pedig 82%

(72%). Fontos megjegyezni, hogy a 96 hetes analízis idején a betegek 48%-a maradt bent a vizsgálatban.

Az atazanavir + szakvinavir kezelés rosszabbnak bizonyult a lopinavir + ritonavir kezeléshez viszonyítva.

Gyermekek és serdülők

Az atazanavir farmakokinetikai, biztonságossági, tolerálhatósági és hatásossági értékelése egy nyílt, multicentrikus AI424-020 elnevezésű, 3 hónapostól 21 éves korú betegeken végzett vizsgálat adatain alapszik. Összességében a vizsgálatok során 182 gyermekgyógyászati beteget vizsgáltak (közülük 81 retrovírus-ellenes kezelésben korábban még nem részesült és 101 retrovírus-ellenes terápiában már részesült), akik atazanavirt kaptak naponta egyszer (kapszula vagy por formájában) ritonavirrel vagy anélkül, két NRTI-vel kombinálva.

A vizsgálatból származó klinikai adatok nem elegendőek ahhoz, hogy az atazanavir kapszula (ritonavirrel vagy anélkül történő) alkalmazását 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél alátámasszák.

A 7. táblázatban azok a hatásossági adatok szerepelnek, amelyeket annál a 6 évesnél idősebb és 18 évesnél fiatalabb, 41 gyermekgyógyászati betegnél figyeltek meg, akik az atazanavir kapszulát ritonavirrel együtt kapták. A kezelésben korábban nem részesült gyermekgyógyászati betegek esetén az átlagos kiindulási CD4 sejt szám 344 sejt/mm³ (2-800 sejt/mm³ tartományban) és a kiindulási átlagos plazma HIV-1 RNS 4,67 log₁₀ kópia/ml (3,70-5,00 log₁₀ kópia/ml tartományban) volt. A kezelésben korábban már részesült gyermekgyógyászati betegek esetén az átlagos kiindulási CD4 sejt szám 522 sejt/mm³ (100-1157 sejt/mm³ tartományban) és a kiindulási átlagos plazma HIV-1 RNS 4,09 log₁₀ kópia/ml (3,28-5,00 log₁₀ kópia/ml tartományban) volt.

7. táblázat: Hatásossági eredmények (6-<18 éves korú gyermekgyógyászati betegek esetén) a 48. héten (az AI424-020 vizsgálatban)

Paraméter	Korábban kezelést nem kapott betegek, atazanavir kapszula/ritonavir (300 mg/100 mg napi egyszer) n=16	Korábban kezelést már kapott betegek, atazanavir kapszula/ritonavir (300 mg/100 mg napi egyszer) n=25
HIV RNS <50 kópia/ml, %^a		
Összes beteg	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNS <400 kópia/ml, %^a		
Összes beteg	88 (14/16)	32 (8/25)
A CD4 sejt szám átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől, sejt/mm³		
Összes beteg	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
HIV RNS <50 kópia/ml kiválasztott kiindulási PI szubsztitúciók alapján,^c % (reagáló/értékelhető^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Intent-to-treat analízis, a hiányzó értékeket sikertelen kezelésnek vették.

^b Értékelhető betegek száma.

^c Jelentősebb PI szubsztitúciók: L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; csekélyebb PI szubsztitúciók: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Beleértve a kiindulási rezisztencia adatokkal rendelkező betegeket.

NA = Nem értelmezhető.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az atazanavir farmakokinetikáját egészséges felnőtt önkénteseken és HIV fertőzött betegeken vizsgálták; jelentős különbség volt megfigyelhető a két csoport között. Az atazanavir farmakokinetikája nem lineáris.

Felszívódás: HIV fertőzött betegeken (n= 33, kombinált vizsgálatok során) ismételt dóziszú 100 mg ritonavirrel kombinált 300 mg atazanavir adagolását követően (naponta egyszer, étkezés mellett), az atazanavir mértani átlag (CV%) c_{max} értéke 4466 ng/ml (42%) volt kb. 2,5 órával a c_{max} elérése előtt. A mértani átlag az atazanavir c_{min} és AUC értékére vonatkozóan 654 ng/ml (76%), illetve 44185 ng•h/ml (51%) volt.

A HIV-fertőzött betegeknél (n = 13) a napi egyszeri 400 mg atazanavir étkezés közbeni, többszöri adagolása (ritonavir nélkül) 2298 (71) ng/ml-es atazanavir c_{max} geometriai átlagot (CV%) idézett elő, és a c_{max} -ig eltelt idő megközelítőleg 2,0 óra volt. Az atazanavir c_{min} és AUC geometriai átlaga (CV%) sorrendben 120 (109) ng/ml és 14874 (91) ng•h/ml volt.

Ételek hatása: az atazanavir és ritonavir kombináció táplálékkal való együttes alkalmazása az atazanavir biohasznosulását optimalizálja. Egyszeri 100 mg ritonavirrel kombinált 300 mg atazanavir alkalmazása, könnyű étkezés mellett az AUC 33%-os és a c_{max} , valamint a 24-órás atazanavir-koncentráció 40%-os emelkedését eredményezte az éhgyomri állapothoz viszonyítva. Magas zsírtartalmú étkezéssel való együttes alkalmazás nem befolyásolta az atazanavir AUC értékét az éhgyomri állapothoz képest, és a c_{max} értékének eltérése 11%-on belül volt az éhgyomri értékekhez viszonyítva. Magas zsírtartalmú étkezést követően a 24-órás atazanavir-koncentráció kb. 33%-kal emelkedett a késleltetett felszívódás következtében; a medián T_{max} 2 órától 5 órára nőtt. A ritonavirrel kombinált atazanavir akár könnyű étkezés mellett, vagy magas zsírtartalmú étkezés során történő adagolásakor az AUC és a C_{max} érték variabilitási koefficiense kb. 25%-kal csökkent az éhgyomri állapothoz képest. A biológiai hasznosíthatóság fokozása és a variabilitás csökkentése érdekében az atazanavirt étkezés közben kell bevenni.

Eloszlás: az atazanavir 100 és 10 000 ng/ml közötti koncentráció tartományban kb. 86%-ban kötődik a humán szérum proteinekhez. Az atazanavir mind az alfa-1-acid glycoprotein-hez (AAG), mind az albuminhoz hasonló mértékben kötődik (89% és 86%, 1000 ng/ml koncentrációnál). Egy HIV fertőzött betegeken végzett ismételt dóziszú vizsgálatban, amelyben a kezelést napi egyszeri 400 mg atazanavirrel végezték, könnyű étkezés mellett, 12 héten keresztül, az atazanavir kimutatható volt a cerebrospinalis folyadékban és az ondóban is.

Biotranszformáció: emberben és *in vitro* humán máj mikroszómákon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az atazanavir metabolizmusát elsődlegesen a CYP3A4-izoenzim végzi oxidált metabolitokká. A metabolitok ezután az epébe választódnak ki szabad vagy glucuronidált metabolitok formájában. További kevésbé jelentős metabolizmus az N-dealkilálás és a hidrolízis. Az atazanavir két kevésbé jelentős metabolitját a vérből kimutatták. Egyik metabolit sem mutatott *in vitro* vírusellenes aktivitást.

Elimináció: egyszeri adag 400 mg ^{14}C -atazanavir bevétele után az összradioaktivitás 79%-a a székletben és 13%-a a vizeletben volt kimutatható. A gyógyszer széklettel és vizelettel változatlan formában ürülő mennyisége kb. 20% és 7% volt. A vizelettel változatlan formában történő kiválasztás átlagértéke 7% volt napi egyszeri, 800 mg gyógyszer 2 hetes adagolását követően. HIV fertőzött felnőtt betegeknél (n = 33, kombinált vizsgálatok során) az atazanavir átlagos féléletideje egy adagolási intervallumon belül 12 óra volt az egyensúlyi állapotban, könnyű étkezés mellett, napi egyszeri 100 mg ritonavirrel kombinált 300 mg-os adag bevitelét követően.

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás: egészséges egyéneknél a gyógyszer adag kb. 7%-a ürült változatlan formában a vesén keresztül. Az atazanavir és ritonavir kombinációjáról nincsenek farmakokinetikai adatok veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ismételt dóziszú, napi egyszeri 400 mg atazanavir (ritonavir nélküli) alkalmazását vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő, felnőtt betegeknél (n = 20), beleértve azokat is, akik hemodialízisben részesültek. Habár ennek a vizsgálatnak voltak korlátai (pl. a nem kötött-gyógyszerkoncentrációkat nem vizsgálták), az eredmények azt sugallják, hogy az atazanavir farmakokinetikai paraméterei a normális vesefunkciójú betegekhez viszonyítva a hemodialízisben részesülő betegeknél 30-50%-kal csökkentek. A csökkenés mechanizmusa nem ismert (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás: az atazanavir metabolizmusa és kiválasztása elsődlegesen a májban történik. Az atazanavirt (ritonavir nélkül) közepesen súlyos - súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegeknel vizsgálták egyszeri 400 mg-os adag után (14, Child-Pugh B stádiumú beteg és 2, Child-Pugh C stádiumú beteg). Az átlagos $AUC_{(0-\infty)}$ 42%-kal nagyobb volt a beszűkült májműködésű betegeknel, mint az egészséges alanyoknál. Beszűkült májműködésű betegeknel az atazanavir átlagos felezési ideje 12,1 óra volt, szemben az egészséges önkénteseknel észlelt 6,4 órával. A májkárosodás hatását az atazanavir farmakokinetikájára vonatkozóan még nem vizsgálták egy 300 mg-os atazanavir dózis ritonavirrel kombinált alkalmazását követően. Az atazanavir koncentrációja ritonavirrel vagy ritonavir nélkül alkalmazva várhatóan emelkedik olyan betegeknel, akiknek májkárosodása mérsékelt vagy súlyos (lásd 4.2, 4.3, és 4.4 pont).

Életkor/Nem: az atazanavir farmakokinetikáját 59 egészséges férfin és nőn vizsgálták (29 fiatalabb, 30 idősebb). Nem volt jelentős farmakokinetikai különbség az életkor vagy a nem alapján.

Rassz: fázis II klinikai vizsgálatokból származó minták farmakokinetikai elemzése nem mutatta ki, hogy a rassz befolyásolta volna az atazanavir farmakokinetikáját.

Terhesség:

Az atazanavir kapszulát és ritonavirt szedő HIV-fertőzött terhes nőktől származó farmakokinetikai adatokat a 8. táblázatban kerülnek bemutatásra.

8. táblázat: A ritonavirrel együtt alkalmazott atazanavir egyensúlyi farmakokinetikája HIV-fertőzött terhes nőknél, étkezés után

	300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir		
Farmakokinetikai paraméter	2. trimeszter (n=9)	3. trimeszter (n=20)	Szülés után ^a (n=36)
C_{max} ng/ml Mértani (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Mértani (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C_{min} ng/ml ^b Mértani (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Az atazanavir csúcskoncentrációja és AUC-értéke az eredmények alapján kb. 26-40%-kal magasabb a szülés utáni időszakban (4-12 hét), mint a nem terhes, HIV-fertőzött betegeknel utólagosan megfigyelt értékek. Az atazanavir völgykoncentrációja kb. 2-szer magasabb volt a szülés utáni időszakban, mint a nem terhes, HIV-fertőzött betegeknel utólagosan megfigyelt értékek.

^b A C_{min} a 24 órával az adag bevétele után mért koncentráció.

Gyermekek és serdülők

A testtömegre történő normalizálás esetén megfigyelhető egy a nagyobb clearance irányába mutató tendencia a fiatalabb gyermekeknel. Ennek eredményeképpen nagyobb csúcs/völgy arányokat figyeltek meg, ugyanakkor a geometriai átlag atazanavir-expozíciók (c_{min} , c_{max} és AUC) a gyermekgyógyászati betegeknel várhatóan hasonlóak a felnőtteknel megfigyelthez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egerekben, patkányokon és kutyákon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban az atazanavirrel összefüggésbe hozható elváltozások általában a májra korlátozódtak és rendszerint enyhe vagy közepes fokú szérumbilirubin-szint és májenzim emelkedést, hepatocellularis vakuolizációt és hypertrophiát és kizárólag nőstény egerekben májsejt nekrozist találtak. Egerekben (hímek), patkányokban és kutyákban az atazanavir szisztémás hatásai olyan dózisoknál, amelyek májváltozásokat idéztek elő, hasonlóak voltak az emberben, napi egyszeri 400 mg dózis beadását követően megfigyelthez. A nőstény egerekben létrejövő májsejt nekrozis olyan adag mellett alakult ki, amely 12-szeresen meghaladja a normál humán 400 mg-os adagot. A szérumbilirubin- és glükóz

szint kissé vagy enyhén emelkedett patkányokban, de egerekben és kutyákban nem.

In vitro vizsgálatokban a klónozott humán cardialis kálium-csatorna, a hERG a humán c_{max} értéknél mért szabad gyógyszer koncentráció harmincszorosának megfelelő atazanavir koncentrációnál (30 μ M) 15%-kal gátlódott. Az atazanavir hasonló koncentrációja 13%-kal növelte meg az akciós potenciál időtartamát (APD₉₀) Purkinje rostokon nyulakban végzett vizsgálatban. EKG eltéréseket (sinus bradycardia, PR intervallum megnyúlása, QT intervallum megnyúlása, QRS komplexum kiszélesedése) csak egy kutyákon végzett, kezdeti, 2 hetes per os toxicitási vizsgálat során figyeltek meg. További 9 hónapos per os toxicitási vizsgálatokban nem tapasztaltak gyógyszerrel kapcsolatos EKG eltéréseket. Ezen preklinikai adatok klinikai jelentősége nem ismert. A lehetséges, embereknél jelentkező kardiális hatásokat nem lehet kizárni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A PR intervallum megnyúlásának lehetőségét figyelembe kell venni túladagolások esetén (lásd 4.9 pont).

Patkányokon végzett termékenységi és korai magzati fejlődési vizsgálatok során az atazanavir megváltoztatta a nemi ciklust, de nem befolyásolta a párosodást és a termékenységet. Teratogén hatás sem patkányokban, sem nyulakban nem volt megfigyelhető olyan adag alkalmazásakor, amely az anyára már toxikus volt. Vemhes nyulak halott vagy haldokló magzatain a gyomor és a belek nagyfokú károsodását figyelték meg olyan adagok esetén, amelyek 2-4-szeresen haladták meg a magzati fejlődési vizsgálatban alkalmazott maximális adagot. Patkányokban a pre- és postnatalis fejlődés vizsgálata során az atazanavir átmeneti súlycsökkenést okozott az utódoknál, ha az anya toxikus adagot kapott. Az atazanavir szisztémás expozíciója olyan dózisoknál, amely az anyánál toxicitást eredményezett körülbelül megegyezett vagy kissé magasabb volt az embernél napi egyszeri 400 mg-os dózis alkalmazásakor megfigyelthez.

Az atazanavir az Ames tesztben negatív volt, de *in vitro* kromoszóma rendellenességet okozott metabolikus aktiváció jelentében, illetve annak hiányában is. *In vivo* vizsgálatokban patkányokban az atazanavir nem okozott mikronucleusokat a csontvelőben, DNS károsodást a duodenumban, illetve soron kívüli DNS repair-t a májban figyeltek meg olyan plazma és szöveti koncentrációnál, amely meghaladta az *in vitro* elasztogen adagot.

Egerekben és patkányokon végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatok során a jóindulatú májadenómák gyakoribb előfordulásának növekedését figyelték meg kizárólag nőstény egerekben. A jóindulatú májadenóma gyakoribb előfordulása nőstény egerekben valószínűleg másodlagos volt a citotoxikus májkárosodás mellett, amely májsejt nekrozis formájában manifesztálódott és úgy tartják, hogy a humán terápiában alkalmazott dózisoknál nincs jelentősége. Hím egerekben és patkányokban nem volt karcinogen.

Az atazanavir egy *in vitro* irritáció vizsgálat során a marhák corneájának homályosságát fokozta, amely jelzi, hogy szemmel történő közvetlen kontaktus esetén irritáló hatású lehet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatöltet

laktóz-monohidrát
krospovidon (A típusú)
magnézium-sztearát

Kapszulahéj, Atazanavir Krka 150 mg kemény kapszula

Kapszulatest

titánium-dioxid (E171)
zselatin

Kapszulasapka

titánium-dioxid (E171)

sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
zselatin
festék:
sellak
fekete vas-oxid (E172)
kálium-hidroxid

Kapszulahéj, Atazanavir Krka 200 mg kemény kapszula

Kapszulatest

titánium-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
zselatin

Kapszulasapka

titánium-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
zselatin
festék:
sellak
fekete vas-oxid (E172)
kálium-hidroxid

Kapszulahéj, Atazanavir Krka 300 mg kemény kapszula

Kapszulatest:

titánium-dioxid (E171)
zselatin

Kapszulasapka:

titánium-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172)
zselatin
festék:
sellak
titán-dioxid (E171)
kálium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

A felhasználhatósági időtartam a tartály első felbontását követően 2 hónap, legfeljebb 25 °C-on tárolva.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a gyógyszer tartályát tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Atazanavir Krka 150 mg és 200 mg kemény kapszula

60 kemény kapszulát tartalmazó nagy denzitású polietilén (HDPE) tablettá tartály, prolipropilén, nedvességmegkötő betéttel ellátott gyermekbiztonsági zárókupakkal, dobozban.

Atazanavir Krka 300 mg kemény kapszula

30 vagy 90 (3 × 30) kemény kapszulát tartalmazó nagy denzitású polietilén (HDPE) tablettá tartály, prolipropilén, nedvességmegkötő betéttel ellátott gyermekbiztonsági zárókupakkal, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

150 mg kemény kapszula:

60 kemény kapszula: EU/1/19/1353/001

200 mg kemény kapszula:

60 kemény kapszula: EU/1/19/1353/002

300 mg kemény kapszula:

30 kemény kapszula: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) kemény kapszula: EU/1/19/1353/004

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. március 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic Safety Update Report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Atazanavir Krka 150 mg kemény kapszula

atazanavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

Bővebb információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

60 kemény kapszula

5. ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A felhasználhatósági időtartam a tartály első felbontását követően 2 hónap, legfeljebb 25 °C-on tárolva.

Felbontás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a gyógyszer tartályát tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1353/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Atazanavir Krka 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Atazanavir Krka 150 mg kemény kapszula

atazanavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

Bővebb információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

60 kemény kapszula

5. ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A felhasználhatósági időtartam a tartály első felbontását követően 2 hónap, legfeljebb 25 °C-on tárolva.

Felbontás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a gyógyszer tartályát tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1353/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Atazanavir Krka 200 mg kemény kapszula

atazanavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

Bővebb információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

60 kemény kapszula

5. ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A felhasználhatósági időtartam a tartály első felbontását követően 2 hónap, legfeljebb 25 °C-on tárolva.

Felbontás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a gyógyszer tartályát tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1353/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Atazanavir Krka 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Atazanavir Krka 200 mg kemény kapszula

atazanavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

Bővebb információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

60 kemény kapszula

5. ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A felhasználhatósági időtartam a tartály első felbontását követően 2 hónap, legfeljebb 25 °C-on tárolva.

Felbontás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a gyógyszer tartályát tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1353/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Atazanavir Krka 300 mg kemény kapszula

atazanavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

Bővebb információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

30 kemény kapszula

90 (3×30) kemény kapszula

5. ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A felhasználhatósági időtartam a tartály első felbontását követően 2 hónap, legfeljebb 25 °C-on tárolva.

Felbontás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a gyógyszer tartályát tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1353/003 30 kemény kapszula

EU/1/19/1353/004 90 (3×30) kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Atazanavir Krka 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Atazanavir Krka 300 mg kemény kapszula

atazanavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

Bővebb információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

30 kemény kapszula

5. ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A felhasználhatósági időtartam a tartály első felbontását követően 2 hónap, legfeljebb 25 °C-on tárolva.

Felbontás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a gyógyszer tartályát tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1353/003 30 kemény kapszula

EU/1/19/1353/004 90 (3×30) kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Atazanavir Krka 150 mg kemény kapszula
Atazanavir Krka 200 mg kemény kapszula
Atazanavir Krka 300 mg kemény kapszula
atazanavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak,

mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Atazanavir Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Atazanavir Krka szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Atazanavir Krka-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Atazanavir Krka-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Atazanavir Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Atazanavir Krka egy vírusellenes (antiretrovirális) gyógyszer. Az úgynevezett *proteáz-gátlók* csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek úgy befolyásolják a Human Immunhiány Vírus (HIV) fertőzést, hogy gátolnak egy fehérjét, ami a HIV szaporodásához szükséges. Csökkenti a szervezetben a HIV mennyiségét, és ennek következtében erősíti az immunrendszert. Így az Atazanavir Krka csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

Az Atazanavir Krka kapszula felnőttek és 6 éves vagy annál idősebb gyermekek esetén alkalmazható. Kezelőorvosa Atazanavir Krka-t írt fel, mert Ön HIV-vel fertőzött, amely a Szerzett Immunhiányos Betegséget (AIDS) okozza. Az Atazanavir Krka-t általában egyéb HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt használják. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, hogy az Atazanavir Krka mely gyógyszerekkel való kombinációja a legjobb az Ön számára.

2. Tudnivalók az Atazanavir Krka szedése előtt

Ne szedje az Atazanavir Krka-t

- **ha allergiás** az atazanavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **ha közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenved.** Kezelőorvosa meg fogja vizsgálni, hogy májkárosodása mennyire súlyos, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e az Atazanavir Krka-t.
- **ha bármelyik gyógyszert szedi az alábbiak közül:** lásd még „Egyéb gyógyszerek és az Atazanavir Krka” című fejezetet
 - rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazott antibiotikum)
 - asztemizol vagy terfenadin (gyakran használják allergia tüneteinek kezelésére, vény nélkül is kaphatóak); cizaprid (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyásának kezelésére, néha gyomorégésnek nevezik); pimoqid (skizofrénia, tudathasadás kezelésére); kinidin vagy bepridil (szívritmuszavarok kezelésére); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (fejfájás kezelésére); és alfuzozin

- (prosztatata/dűlmirigy-megnagyobbodás kezelésére)
- kvetiapin (skizofrénia, a bipoláris zavar és a major depressziós zavar kezelésére), lurazidon (skizofrénia kezelésére)
- orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövénykészítmény) tartalmazó gyógyszerek
- triazolám és szájon át alkalmazandó (orális) midazolám (mely segít Önnek az alvásban és/vagy enyhíti szorongását)
- lomitapid, szimvasztatin és lovasztatin (koleszterinszint-csökkentők)
- grazoprevir tartalmú készítmények, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dóziszú kombinációt és a glecaprevir/pibrentasvir fix dóziszú kombinációt is (krónikus hepatitisz C fertőzés kezelésére alkalmazzák)

Ne szedje a szildenafil hatóanyagot Atazanavir Krka-val együtt, ha a szildenafil a tüdő artériás magas vérnyomásának kezelésére (pulmonális artériás hipertónia) alkalmazza. A szildenafil merevedési zavarok (erektilis diszfunkció) kezelésére is alkalmazzák. Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Ön a merevedési zavar kezelésére szildenafil szed.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek közül bármelyik vonatkozik Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Atazanavir Krka nem gyógyítja a HIV-fertőzést. A HIV-fertőzéshez társuló fertőzések vagy egyéb betegségek továbbra is kialakulhatnak Önnél. E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

Egyes betegeknek különösen óvatosan kell eljárniuk az Atazanavir Krka szedése előtt vagy alatt. Az Atazanavir Krka szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, és gondoskodjon arról, hogy kezelőorvosa tudja:

ha vírusos májgyulladásban (hepatitisz B vagy C fertőzés) szenved

ha Önnél epekövekre utaló panaszok vagy tünetek alakulnak ki (fájdalom a has jobb oldalán)

ha A vagy B típusú vérzékenysége van

ha művesekezésre van szüksége.

Az Atazanavir Krka hatással lehet az Ön veseműködésére.

Az atazanavirt szedő betegeknél vesekő előfordulását jelentették. Amennyiben vesekőre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek Önnél (vesetáji fájdalom, vér a vizeletben, fájdalmas vizeletürítés), azonnal értesítse kezelőorvosát.

Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek a szervezet immunológiai védekező mechanizmusát diagnosztikus vagy terápiás eszköz, vagy gyógyszer károsította, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Az opportunistá fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt)

alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezői közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Hiperbilirubinémia (normálisnál több epefesték a vérben) előfordult atazanavirt szedő betegeknél. Ennek jelei lehetnek a bőr vagy a szem enyhén sárgás elszíneződése. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Az atazanavirt szedő betegeknél súlyos bőrkiütésről, köztük Stevens-Johnson szindrómáról számoltak be. Ha bőrkiütése alakul ki, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Amennyiben szívverésének ritmusában változást észlel, kérjük jelezze kezelőorvosának. Az Atazanavir Krka-t kapó gyermekeknél szükség lehet a szív monitorozására. Erről gyermekének kezelőorvosa fog dönteni.

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 3 hónaposnál fiatalabb és 5 kg-nál alacsonyabb testtömegű **gyermekeknek**. Az Atazanavir Krka 3 hónaposnál fiatalabb és 5 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél történő alkalmazását a súlyos szövődmények kockázata miatt nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Atazanavir Krka

Az Atazanavir Krka nem szedhető együtt bizonyos gyógyszerekkel. Ezek a gyógyszerek a 2. pont elején, a „*Ne szedje az Atazanavir Krka-t*” című fejezetben található felsorolva.

Egyes gyógyszereket nem szedhet az Atazanavir Krka-val. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos az alábbiakat megemlíteni:

- HIV fertőzés kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek (pl. indinavir, nevirapin és efavirenz)
- szofosbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (hepatitisz C kezelésére)
- szildenafil, vardenafil vagy tadalafil (férfi impotencia kezelésére (merevedési zavar))
- ha Ön a terhesség megelőzésére fogamzásgátló tablettát szed az Atazanavir Krka mellett, ügyeljen arra, hogy a fogamzásgátlóját pontosan a kezelőorvos utasítása szerint vegye be, és ne hagyjon ki egyetlen adagot sem.
- minden gyógyszer, ami a gyomorsav termelődéssel kapcsolatos betegségek kezelésére használatos (például a savkötők, amelyeket egy órával az Atazanavir Krka beszedése előtt vagy az Atazanavir Krka beszedése után 2 órával kell bevenni, a H₂-blokkolók, például a famotidin és a protonpumpa-gátlók, például az omeprazol)
- vérnyomáscsökkentő, pulzuscsökkentő vagy szívritmus-szabályozó gyógyszerek (amiodaron, diltiazem, szisztémásan adott lidokain, verapamil)
- atorvasztatin, pravasztatin és fluvasztatin (koleszterinszint-csökkentők)
- szalmeterol (aszma kezelésére)
- ciklosporin, takrolimusz és sziirolimusz (a szervezet immunrendszerét gyengítő gyógyszerek)
- egyes antibiotikumok (rifabutin, klaritromicin)
- ketokonazol, itraconazol, vorikonazol (gombaellenes szer)
- apixabán, dabigatrán, rivaroxabán és warfarin (véralvadásgátló, a vérrögképződés csökkentésére alkalmazzák)
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, lamotrigin (epilepszia elleni szerek)
- irinotekán (rák kezelésére)
- nyugtatószerek (pl. injekcióban alkalmazott midazolám)
- buprenorfin (kábitószer függőség és fájdalom kezelésére).

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba léphet a ritonavirral, azzal a gyógyszerrel, melyet az Atazanavir Krka-val szed. Fontos, hogy jelezze kezelőorvosának, ha flutikazon, vagy budezonidot szed (allergiás tünetek, vagy asztma kezelésére orron át, vagy inhalációban).

Az Atazanavir Krka egyidejű bevétele étellel és itallal

Fontos, hogy az Atazanavir Krka-t étkezés (főétkezés vagy tízórai/uzsonna) közben vegye be, mert ezzel elősegíti a gyógyszer felszívódását a szervezetében.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az Atazanavir Krka hatóanyaga, az atazanavir kiválasztódik az emberi anyatejbe. Az Atazanavir Krka-t szedő betegek nem szoptathatnak. Ajánlott, hogy a HIV-vel fertőzött anyák ne szoptassák csecsemőjüket, mert a vírus az anyatejjel terjedhet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szédül, vagy bizonytalanság érzete van, ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket, és azonnal forduljon kezelőorvosához.

Az Atazanavir Krka laktózt-monohidrátot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (pl. tejcukor, más néven laktóz) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Atazanavir Krka-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Így biztos lehet abban, hogy a gyógyszer teljes mértékben hatásos, és ezáltal csökkenti a vírus kezeléssel szembeni ellenállóképességének kialakulását.

Felnőtteknek az Atazanavir Krka kapszula ajánlott adagja naponta egyszer 300 mg, 100 mg ritonavirrel naponta egyszer, étkezés közben, egyéb HIV-ellenes gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva. Kezelőorvosa módosíthatja az Atazanavir Krka adagját a HIV-ellenes kezelés függvényében.

6-<18 éves korú gyermekek számára: a megfelelő adagolást gyermeke kezelőorvosa fogja megállapítani a gyermek testtömege alapján. Az Atazanavir Krka kapszula gyermek-adagját a testtömeg alapján számolják, ahogy azt az alábbi táblázat mutatja. Naponta egyszer, étkezés közben, 100 mg ritonavirrel kell bevenni:

Testtömeg (kg)	Atazanavir Krka napi egyszeri adagolása (mg)	Ritonavir napi egyszeri adagolása* (mg)
15-<35	200	100
legalább 35	300	100

*Ritonavir kapszula, tableta vagy felsőleges oldat használható.

A gyógyszer más gyógyszerformában is elérhető lehet legalább 3 hónapos és legalább 5 kg testtömegű gyermekeknél történő alkalmazásra (az alternatív gyógyszerformákért lásd az Alkalmazási előírás megfelelő pontját). Amint a betegek képesek rendszeresen lenyelni a kapszulát, javasolt az egyéb gyógyszerformákról az Atazanavir Krka kapszulára történő átállás.

A felsőleges por és kapszula gyógyszerformák között történő átállításkor változhat az adag. Kezelőorvosa a gyermek testtömege alapján fogja meghatározni a helyes adagot.

Az Atazanavir Krka kapszulát étellel (főétkezés vagy tízórai/uzsonna) kell bevenni. A kapszulát egészben kell lenyelni.

Ne nyissa fel a kapszulát!

Ha az előírtnál több Atazanavir Krka-t vett be

A bőr és/vagy a szemek besárgulása (sárgaság), valamint szívritmuszavar (QTc-megnyúlás) fordulhat elő, ha Ön vagy gyermeke túl sok Atazanavir Krka-t vesz be.
Ha az előírtól véletlenül több Atazanavir Krka kapszulát vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy forduljon segítségért a legközelebbi kórházhoz.

Ha elfelejtette bevenni az Atazanavir Krka-t

Amennyiben kihagyott egy adagot, úgy pótolja azt, amilyen hamar csak lehet étkezés közben, majd az előírt időben vegye be a következő adagot! Amennyiben már majdnem a következő adag bevétele következne, akkor ne vegye be az elfelejtett adagot! Várjon és vegye be a következő adagot az előírt időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Atazanavir Krka szedését

Ne hagyja abba az Atazanavir Krka szedését mielőtt ezt megbeszélné kezelőorvosával!

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A HIV-fertőzés kezelésekor nem mindig könnyű megállapítani, hogy a mellékhatásokat az Atazanavir Krka okozza-e vagy egyéb gyógyszerek, amelyeket szed, illetve maga a HIV-fertőzés. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha egészségi állapotában bármilyen szokatlan változást észlel.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél az alábbi súlyos mellékhatások bármelyike kialakul:

Bőrkiütésről és viszketésről számoltak be, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. A bőrkiütés rendszerint 2 héten belül elmúlik, anélkül, hogy bármit változtatni kellene az Ön Atazanavir Krka-kezelésén. Más tünetekkel társulva súlyos bőrkiütés alakulhat ki, ami súlyos lehet. Hagyja abba az Atazanavir Krka szedését, és azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél súlyos bőrkiütések vagy influenzaszerű betegség tüneteivel kísért bőrkiütések, hólyagok, láz, szájüregi fekélyek, izom- vagy ízületi fájdalmak, az arc duzzanata, a szem kivörösődéssel járó gyulladása (kötőhártya-gyulladás), fájdalmas, meleg vagy vörös duzzanatok (csomók) alakulnak ki.

Gyakran számoltak be a bőr és a szemfehérje besárgulásáról, amit a vérben lévő bilirubin magas szintje okoz. Ez a mellékhatás rendszerint nem veszélyes a felnőtteknél és a 3 hónaposnál idősebb csecsemőknél, de súlyos probléma tünete is lehet. Ha az Ön bőre vagy a szemfehérje besárgul, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Esetenként megváltozhat a szívverése (a szívritmus megváltozása). Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha szédül, bizonytalanság érzése van vagy hirtelen elájul. Ezek súlyos szívbetegség tünetei lehetnek.

Ritkán májbetegség fordulhat elő. Az Atazanavir Krka elkezdése előtt és a kezelés alatt kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeztetnie. Ha Önnél májbetegsége van, beleértve a hepatitisz B vagy C fertőzést is, előfordulhat, hogy a májbetegsége súlyosbodását tapasztalja. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha sötét (tea színű) lesz a vizelete, viszketés, a bőr vagy a szemfehérje besárgulása, hasi fájdalom, halvány színű széklet vagy hányinger alakul ki Önnél.

Az Atazanavir Krka-t szedő embereknél ritkán epehólyag problémák fordulnak elő. Az epehólyag betegségek tüneteinek közé tartozhat a felhas közepén vagy jobb oldalán kialakuló fájdalom, a hányinger, a hányás, a láz vagy a bőr vagy a szemfehérje besárgulása.

Az Atazanavir Krka hatással lehet az Ön veseműködésére.

Az Atazanavir Krka-t szedő embereknél ritkán vesekövesség fordul elő. Azonnal beszéljen

kezelőorvosával, ha Önnél a vesekövesség tünetei alakulnak ki, melyek közé tartozhat a deréktáji vagy alhasi fájdalom, a véres vizelet vagy a vizeletürítés közben jelentkező fájdalom.

Az Atazanavir Krka-val kezelt betegeknél a következő egyéb mellékhatásokat jelentették:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás
- hányás, hasmenés, hasi fájdalom, (kellemetlen, fájó érzés a gyomorban), hányinger, emésztési zavar (indigestio)
- kimerültség (rendkívüli fáradtság)

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- környéki idegrendszeri tünetek (zsibbadás, gyengeség, bizsergés vagy kéz- és lábfájdalom)
- túlérzékenység (allergiás reakció)
- aszténia (szokatlan fáradtság vagy gyengeség)
- testtömeg csökkenés, testtömeg növekedés, anorexia (étvágy elvesztése), étvágy fokozódás
- depresszió, szorongás, alvászavarok
- zavartság, amnézia (emlékezet vesztes), szédülés, aluszékonyság (álmoság), szokatlan álmok
- időleges eszméletvesztés (ájulás), hipertenzió (magas vérnyomás)
- nehézlégzés (diszpnoe)
- pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás), gasztritisz (gyomornyálkahártya gyulladás), aftás szájnyálkahártya-gyulladás (fekélyek a szájbán, ajaksömör), ízérzési zavarok (ízérzékelés csökkenése), gyomor- és bélgázképződés (puffadás), szájszárazság, haspuffadás
- angioödéma (a bőr és egyéb szövetek, leggyakrabban az ajkak vagy a szemhéjak súlyos duzzanata)
- kopaszság (szokatlan hajhullás, vagy hajlevékonyodás), pruritusz (viszketés)
- izom atrófia (izomsorvadás), artralgia (ízületi fájdalom), mialgia (izmok fájdalma)
- intersticiális nefritisz (vesegyulladás), hematuria (vér a vizeletben), proteinuria (túlzott fehérjevizelet), pollakiuria (gyakori vizelet)
- ginekomasztia (mell kóros megnagyobbodása férfiakon)
- mellkasi fájdalom, gyengélkedés (általános rossz közérzet), láz
- álmatlanság (alvászavarok)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- járászavar (szokatlan módon történő járás)
- ödéma (duzzanat)
- hepatoszplenomegalia (máj és lép megnagyobbodás)
- izombántalom (izmok fájdalma, nem testmozgásból eredő izom érzékenység és gyengeség)
- vesefájdalom

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Atazanavir Krka-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén, a dobozon vagy a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a gyógyszer tartályát tartsa jól lezárva.

A felhasználhatósági időtartam a tartály első felbontását követően 2 hónap, legfeljebb 25 °C-on tárolva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Atazanavir Krka?

- A készítmény hatóanyaga az atazanavir.
Atazanavir Krka 150 mg kemény kapszula
150 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).
Atazanavir Krka 200 mg kemény kapszula
200 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).
Atazanavir Krka 300 mg kemény kapszula
300 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).
- Egyéb összetevők:
Kapszulatöltet: laktóz-monohidrát, kroszpovidon (A típusú) és magnézium-sztearát. Lásd 2. pont „Az Atazanavir Krka laktóz-monohidrátot tartalmaz”.

Kapszulahéj, Atazanavir Krka 150 mg kemény kapszula:

Kapszulatest: titánium-dioxid (E171) és zselatin.

Kapszulasapka: titánium-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), zselatin és festék (sellak, fekete vas-oxid (E172), kálium-hidroxid).

Kapszulahéj, Atazanavir Krka 200 mg kemény kapszula:

Kapszulatest: titánium-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172) és zselatin.

Kapszulasapka: titánium-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), zselatin és festék (sellak, fekete vas-oxid (E172), kálium-hidroxid).

Kapszulahéj, Atazanavir Krka 300 mg kemény kapszula:

Kapszulatest: titánium-dioxid (E171) és zselatin.

Kapszulasapka: titánium-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), zselatin és festék (sellak, titánium-dioxid (E171), kálium-hidroxid).

Milyen az Atazanavir Krka külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Atazanavir Krka 150 mg kemény kapszula:

Kemény zselatinkapszula (kapszula), '1'-es méretű. A kapszulatest fehér vagy csaknem fehér, a kapszulasapka barnás-narancs színű. A kapszulasapka nyomtatott, fekete színű 'A150' felirattal van ellátva. A kapszulatöltet sárgás-fehértől sárgáig-fehérig terjedő színű por.

Atazanavir Krka 200 mg kemény kapszula:

Kemény zselatinkapszula (kapszula), '0'-ás méretű. A kapszulatest és a kapszulasapka barnás-narancs színű. A kapszulasapka nyomtatott fekete színű 'A200' felirattal van ellátva. A kapszulatöltet sárgás-fehértől sárgáig-fehérig terjedő színű por.

Atazanavir Krka 300 mg kemény kapszula:

Kemény zselatinkapszula (kapszula), '00'-ás méretű. A kapszulatest fehér vagy csaknem fehér, a kapszulasapka sötét barna színű. A kapszulasapka nyomtatott fehér színű 'A300' felirattal van ellátva. A kapszulatöltet sárgás-fehértől sárgáig-fehérig terjedő színű por.

Az Atazanavir Krka 150 mg és 200 mg kemény kapszula 60 db kemény kapszulát tartalmazó tartályban és dobozban kerül forgalomba.

Az Atazanavir Krka 300 mg kemény kapszula 30 db vagy 90 db (3 × 30 db) kemény kapszulát tartalmazó tartályban és dobozban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártók

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel, forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Consilient Health Limited
Tel: + 353 (0)1 2057760

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.