

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Atazanavir Mylan 150 mg kemény kapszula  
Atazanavir Mylan 200 mg kemény kapszula  
Atazanavir Mylan 300 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### 150 mg kapszula

150 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).

### 200 mg kapszula

200 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).

### 300 mg kapszula

300 mg atazanavir kapszulánként (szulfát formájában).

### Ismert hatású segédanyag(ok)

#### 150 mg kapszula

Kapszulánként 84 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz

#### 200 mg kapszula

Kapszulánként 112 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz

#### 300 mg kapszula

Kapszulánként 168 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

### 150 mg kapszula

Az Atazanavir Mylan 150 mg kapszula fehér-halványsárga színű porral töltött, hozzávetőlegesen 19,3 mm hosszú, zöldeskék és kék színű, átlátszatlan kemény zselatin kapszula.

A kapszulán hosszában a fekete színnel nyomtatott „MYLAN” felirat olvasható az „AR150” felirat felett a kapszulatestön és a kapszulatesten.

### 200 mg kapszula

Az Atazanavir Mylan 200 mg kapszula fehér-halványsárga színű porral töltött, hozzávetőlegesen 21,4 mm hosszú, kék és zöldeskék színű, átlátszatlan kemény zselatin kapszula. A kapszulán hosszában a fekete színnel nyomtatott „MYLAN” felirat olvasható az „AR200” felirat felett a kapszulatestön és a kapszulatesten.

## 300 mg kapszula

Az Atazanavir Mylan 300 mg kapszula fehér-halványsárga színű porral töltött, hozzávetőlegesen 23,5 mm hosszú, piros és zöldeskék színű, átlátszatlan kemény zselatin kapszula. A kapszulán hosszában a fekete színnel nyomtatott „MYLAN” felirat olvasható az „AR300” felirat felett a kapszulatetőn és a kapszulatesten.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

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

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

Előzetes kezelésben részesült felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél az Atazanavir Mylan 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 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 leállítása, kizárólag korlátozó körülmények között).

*Gyermekgyógyászati betegek (6-<18 éves korig és legalább 15 kg testtömegűek):* Az Atazanavir Mylan kapszula adagolása gyermekgyógyászati betegeknél a testtömeg figyelembevételével történik, amint azt az 1. táblázat mutatja és a javasolt felnőtt adagot nem szabad meghaladni. Az Atazanavir Mylan kapszulát ritonavirrel, étkezés közben kell bevenni.

<b>1. táblázat: Adagolás gyermekgyógyászati betegek számára (6-&lt;18 éves korig és legalább 15 kg testtömegűek) Atazanavir Mylan kapszula és ritonavir adása esetén</b>		
<b>testtömeg (kg)</b>	<b>Atazanavir Mylan napi egyszeri adag</b>	<b>ritonavir napi egyszeri adag<sup>a</sup></b>
15-<35	200mg	100 mg
$\geq 35$	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Ritonavir kapszula, tableta vagy belsőleges oldat.

Gyermekgyógyászati betegek (legalább 3 hónaposak, és legalább 5 kg testtömegűek): A legalább 3 hónapos, és legalább 5 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek számára a gyógyszer más formáilétezhetnek (lásd az alternatív gyógyszerformák alkalmazási előírását). Amint a betegek képesek rendszeresen lenyelni a kapszulát, javasolt más gyógyszerformákról kapszulára történő átállítás.

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

### Speciális betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

Adagolás módosítás nem szükséges. Hemodialízisben részesülő betegeknél az Atazanavir Mylan 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 Mylan és ritonavir kombinációját óvatosan kell alkalmazni enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél. Mérsékelt ill. súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az atazanavir Mylan 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 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 súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél nem alkalmazható.

### Terhesség és szülés utáni időszak

#### *A terhesség 2. és 3. trimeszterében*

Az atazanavir 300 mg és a 100 mg ritonavir kombináció nem feltétlenül biztosít megfelelő atazanavir-expozíciót, különösen akkor, ha az atazanavir aktivitás vagy az egész rezsim 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 terápia 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 H<sub>2</sub>-receptor antagonisták).

- Ha tenofovir-dizoproxil vagy egy H<sub>2</sub>-receptor antagonisták alkalmazása szükséges, akkor az atazanavir 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 és ritonavir kombináció alkalmazása az olyan terhes betegeknél, akik tenofovir-dizoproxil és egy H<sub>2</sub>-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 Mylan 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 Mylan súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont). Az Atazanavir Mylan ritonavirral közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél ellenjavallt (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

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

Rifampicinnel történő együttadása (lásd 4.5 pont).

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

Együttadása olyan gyógyszerekkel, amelyek a citokróom P450 CYP3A4 izoformájának 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 4.5 pont) és az ergot alkaloidok, különösen az ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin) (lásd 4.5 pont).

Együttes alkalmazás grazoprevir tartalmú készítményekkel, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dózisz kombinációt is (krónikus hepatitis C kezelésére alkalmazott) (lásd 4.5 pont).

Együttadása olyan termékekkel, 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 dózissal klinikailag még nem vizsgálták. A magasabb ritonavir dózissal 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

##### *Beszűkült májműködés*

Az atazanavir elsődlegesen a májban metabolizálódik, károsodott májfunkciójú betegeknél emelkedett plazma koncentrációkat figyeltek meg (lásd 4.2 és 4.3 pont). Az atazanavirkezelés 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.

#### *Beszűkült vesefunkció*

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

#### *A QT-távolság megnyúlása*

Klinikai vizsgálatokban a PR intervallum tünetmentes meghosszabbodását figyelték meg atazanavirkezelés 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 Mylan-t óvatosan kell alkalmazni, és csak akkor, ha az előnyök meghaladják a kockázatot (lásd 5.1 pont). Különös óvatossággal kell eljárni az Atazanavir Mylan és egyéb olyan gyógyszerkészítmények együttes rendelésekor, melyek képesek megnövelni a QT-intervallumot, és/vagy az olyan betegeknél, 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 újakezdték. 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 Atazanavir Mylan szedő betegeknél, egyéb kórokat is keresni kell. Atazanavir Mylan 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. Azatazanavir és az indinavir kombinációját még nem vizsgálták és így ezen gyógyszerek együttes adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

#### A ritonavir leállítása, kizárólagkorlátozó körülmények között

A javasolt standard kezelés a ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített atazanavir, ami optimális farmakokinetikai paramétereket és virológiai szuppressziót előidéző szintet biztosít.

A ritonavir elhagyása a hatásfokozóval kiegészített atazanavirrezsimből nem javasolt, de felnőtt betegeknek 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 atazanavirkalmazása nem mérlegelhető a tenofovir-dizoproxil, illetve olyan egyéb, egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket tartalmazó fő rezsimmal kezelt betegeknek, 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 nem alkalmazható terhes betegeknek, tekintettel arra, hogy az szuboptimális expozíciókat okozhat, ami különösen aggályos az anyai infekció és a vertikális transzmisszió szempontjából.

#### Cholelithiasis

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

#### Krónikus vesebetegség

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

#### Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladáso 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 gyulladáso tünetet megfelelően ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitisz) 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 betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

### Bőrkiütés és az azzal összefüggő szindrómák

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

Azatazanavirt kapó betegeknél Stevens-Johnson szindrómáról (SJS), erythema multiforméről, 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. Azatazanavir 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 azatazanavir alkalmazásával összefüggő SJS vagy DRESS alakul ki, akkor azatazanavir adása nem kezdhető újra.

### Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

Azatazanavir Mylan atorvasztatinnal történő kombinációja nem javasolt (lásd 4.5 pont).

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

Azatazanavirt elsősorban a CYP3A4 metabolizálja. Azatazanavir Mylan együttes alkalmazása a CYP3A4 indukcióját okozó gyógyszerekkel nem ajánlott (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Az erektilis dysfunctio kezelésére alkalmazott PDE5-inhibitorok: különös óvatosság szükséges Azatazanavir Mylan-t szedő betegek esetén, ha az erektilis dysfunctio kezelésére PDE5-inhibitorokat (szildenafilfil, tadalafil vagy vardenafil) rendelnek. Azatazanavir Mylan-nek és ezeknek a gyógyszereknek az együttes adása várhatóan jelentősen megemeli ezek koncentrációját, ami a PDE5-gátlással összefüggő nemkívánatos hatásokat, például hypotóniát, látászavarokat és priapizmust eredményezhet (lásd 4.5 pont).



Ritonavirrel kombinált Atazanavir Mylan 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).

AzAtazanavir Mylan/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).

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

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

AzAtazanavir Mylan és a proton-pumpa gátlók együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont). Amennyiben azAtazanavir Mylan és egy proton-pumpa gátló kombinációja elkerülhetetlen, szoros klinikai megfigyelés és azatazanavir 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 norgesztimátotvagy noretindront tartalmazó, progesztogén tartalmú hormonális fogamzásgátlók vagy orális fogamzásgátlók és azatazanavir együttes alkalmazását még nem vizsgálták, ezért ez kerülendő (lásd 4.5 pont).

#### Gyermekek

##### *Biztonságosság*

A PR intervallum tünetmentes meghosszabbodása gyermekkorú betegeknél gyakoribb volt mint felnőtteknél. Tünetmentes első- és másodfokú AV-blokkot jelentettek gyermekkorú betegeknél (lásd 4.8 pont). Óvatosan kell eljárni olyan gyógyszerek esetében, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a PR időt. Az olyan gyermekkorú betegeknél, akiknél ismert átvezetési zavar áll fenn, (másodfokú, vagy magasabb atrioventricularis vagy teljes szár-blokk) azAtazanavir Mylan-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*

Ritka örökletes rendellenességekben, úgymint galaktóz-intoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a készítményt.

#### **4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók**

Azatazanavir és a ritonavir együttes alkalmazása során a gyógyszerinterakcióban a ritonavir dominálhat, mivel a ritonavir hatékonyabb CYP3A4-gátló, mint az atazanavir. AzAtazanavir Mylan 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 Mylan-t ellenjavallt olyan gyógyszerekkel együtt szedni, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai és szűk a terápiás szélességük: kvetiapin, lurazidon, alfuzozin, aztemizol, terfenadin, cizaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, 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 megemelésével összeköthető lehetséges ALT-szint-emelkedés miatt a Atazanavir Mylan együttes alkalmazása grazoprevir tartalmú készítményekkel, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dózisz kombinációt is (krónikus hepatitis C kezelésére alkalmazott) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

#### Egyéb kölcsönhatások

Az atazanavir és egyéb gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat 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 atazanavirrel, 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 kölcsönhatásaira, 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	Kölcsönhatás	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<b>HEPATITIS C ELLENES SZEREK</b>		
<b>Napi egyszeri 200 mg grazoprevir</b> (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)	Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)  Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C <sub>max</sub> : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C <sub>min</sub> : ↑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 Mylan együttes alkalmazása elbasvir/grazoprevir tartalmú készítményekkel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

<p><b>Napi egyszeri 50 mg elbasvir</b> (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C<sub>max</sub>: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C<sub>min</sub>: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Az elbasvir koncentrációk</p>	
<p><b>ANTIRETROVIRÁLIS KÉSZÍTMÉNYEK</b></p>		
<p><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>		
<p><b>Napi egyszeri 100 mg ritonavir</b> (napi egyszeri 300 mg atazanavir)</p> <p>A vizsgálatokat HIV-fertőzött betegekkel végezték.</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* Egy kombinált analízisben 300 mg atazanavirt 100 mg ritonavirral kombinálva (n= 33) hasonlítottak össze 400 mg atazanavirral 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>
<p><b>Indinavir</b></p>	<p>Az indinavir az UGT gátlása miatt indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemiát okozhat.</p>	<p>Atazanavir és indinavir együttadása nem javasolt (lásd 4.4 pont).</p>
<p><i>Nukleozid/nukleotid reverz transzkriptáz gátlók (NRTI-k)</i></p>		
<p><b>Napi kétszeri 150 mg lamivudin + napi kétszeri 300 mg zidovudin</b> (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>
<p><b>Abakavir</b></p>	<p>Az abakavir és az atazanavir együttes alkalmazásakor nem várható, hogy jelentősen megváltozna az abakavir expozíciója.</p>	

<p><b>200 mg didanozin (puffert tartalmazó tabletták) /40 mg sztavudin, mindkettő egyszeri adag</b> (400 mg atazanavir, egyszeri adag)</p>	<p>Atazanavir, egyidejű alkalmazása ddI+d4T-vel (éhgymorra) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, 1 órával a ddI+d4T után adagolva (éhgymorra) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↔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 azatazanavir együttes alkalmazásakor nem várható, hogy jelentősen megváltozna a sztavudin expozíciója.</p>
<p><b>400 mg egyszeri adag didanozin (bélben oldódó kapszulák)</b> (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>Didanozin (étkezés közben) Didanozin AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanozin C<sub>max</sub> ↓38% (↓48% ↓26%) Didanozin C<sub>min</sub> ↑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><b>Napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát</b> (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p> <p>300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát 245 mg tenofovir-dizoproxilillal egyenértékű.</p> <p>A vizsgálatokat HIV-fertőzött betegekkel végezték.</p>	<p>Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanavir C<sub>max</sub> ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavir C<sub>min</sub> ↓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><b>Napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát</b> (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p> <p>300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát 245 mg tenofovir-dizoproxilillal egyenértékű.</p>	<p>Tenofovir-dizoproxil-fumarát AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir-dizoproxil-fumarát C<sub>max</sub> ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir-dizoproxil-fumarát C<sub>min</sub> ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>A betegek szoros megfigyelése szükséges a tenofovir-dizoproxil-fumaráttal összefüggésbe hozható nemkívánatos hatások miatt, beleértve a vesebetegségeket is.</p>
<p><i>Nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k)</i></p>		
<p><b>Napi egyszeri 600 mg efavirenz</b> (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<sub>max</sub> ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanavir C<sub>min</sub> ↓42%(↓51% ↓31%)*</p>	<p>Az efavirenz és atazanavir együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).</p>

<p><b>Napi egyszeri 600 mg efavirenz</b> (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<sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Efavirenz adása nélkül, naponta egyszer, este történő atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg kezeléshez viszonyítva. Az atazanavir C<sub>min</sub>-értékénekcsökkenése kedvezőtlenül befolyásolhatja az atazanavir hatásosságát. Az efavirenz és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim indukciója. ** Korábbi adatok összehasonlítása alapján.</p>	
<p><b>Naponta kétszer 200 mg nevirapin</b> (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<sub>max</sub> ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanavir C<sub>max</sub> ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanavir C<sub>min</sub> ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>* Nevirapin adása nélkül atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg kezeléshez viszonyítva. Az atazanavir C<sub>min</sub>-értékénekcsökkenése 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><b>Naponta kétszer 400 mg raltegravir</b> (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC↑41% Raltegravir C<sub>max</sub>↑24% Raltegravir C<sub>12hr</sub>↑77%</p> <p>A mechanizmus az UGT1A1 gátlás.</p>	<p>A raltegravir dózisének módosítása nem szükséges.</p>
<p><i>HCV proteáz inhibitorok</i></p>		

<p><b>Naponta háromszori 800 mg boceprevir</b> (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)</p>	<p>boceprevir AUC ↔5% boceprevir C<sub>max</sub> ↔7% boceprevir C<sub>min</sub> ↔18%</p> <p>atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 25% atazanavir C<sub>min</sub> ↓ 49%</p> <p>ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C<sub>max</sub> ↓ 27% ritonavir C<sub>min</sub> ↓ 45%</p>	<p>A ritonavirrel kombinált atazanavir és boceprevir együttes alkalmazása alacsonyabb atazanavir expozíciót eredményezett, ami csökkent hatásossággal és a HIV-kontroll elvesztésével társulhat. Amennyiben szükségesnek ítélik, ez a kombináció megfontolható eseti elbírálás alapján a csökkent HIV-vírus terhelésű és HIV-vírus törzssel fertőzött betegeknél, akiknél nem feltételezhető rezisztencia a HIV-kezelésre. A HIV-szuppresszió fokozott klinikai és laboratóriumi ellenőrzése indokolt.</p>
<b>ANTIBIOTIKUMOK</b>		
<p><b>Napi kétszeri 500 mg klaritromicin</b> (napi egyszeri 400 mg atazanavir)</p>	<p>Klaritromicin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromicin C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromicin C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klaritromicin 14-OH klaritromicin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromicin C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromicin C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↑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 atazanavir és klaritromicin együttes alkalmazásakor fokozott elővigyázatosság szükséges.</p>
<b>GOMBAELLENES KÉSZÍTMÉNYEK</b>		
<p><b>Napi egyszeri 200 mg ketokonazol</b> (napi egyszeri 400 mg atazanavir)</p>	<p>Nem figyeltek meg az atazanavir koncentrációira gyakorolt jelentős hatást.</p>	<p>Ketokonazol és itrakonazol körültekintően kell alkalmazni ritonavirrel kombinált atazanavirral. Nagy dózisu ketokonazol és itrakonazol (&gt; 200 mg/naponta) alkalmazása nem javasolt.</p>
<p><b>Itrakonazol</b></p>	<p>Az itrakonazol, csakúgy, mint a ketokonazol, egy potens inhibitor, valamint a CYP3A4-enzim szubsztrátja is.</p>	

	Egyéb támogatott proteáz-gátlókkal és ketokonazollal végzett vizsgálatok eredményei alapján, amelyben a ketokonazol AUC-értéke háromszoros emelkedést mutatott, a ritonavirrel kombinált atazanavirvárhatóan megemeli a ketokonazol, illetve az itraconazol koncentrációit.	
<p><b>Naponta kétszer 200 mg vorikonazol</b> (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<sub>max</sub> ↓10% (↓22% ↓4%)  Vorikonazol C<sub>min</sub> ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%)  Atazanavir C<sub>max</sub> ↓13% (↓20% ↓4%)  Atazanavir C<sub>min</sub> ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%)  Ritonavir C<sub>max</sub> ↓9% (↓17% ↔0%)  Ritonavir C<sub>min</sub> ↓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 ajánlások érvényesek:</p> <p>- a legalább egy funkcionális CYP2C19 alléllal rendelkező betegek esetében mind a vorikonazol (klinikai jelek), mind az atazanavir (virológiai válasz) esetében ajánlott a hatásosság megszűnésének gondos klinikai nyomon követése.</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><b>Naponta kétszer 50 mg vorikonazol</b> (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<sub>max</sub> ↑438% (↑355% ↑539%)  Vorikonazol C<sub>min</sub> ↑765% (↑571% ↑1020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%)  Atazanavir C<sub>max</sub> ↓19% (↓34% ↔0,2%)  Atazanavir C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%)  Ritonavir C<sub>max</sub> ↓11% (↓24% ↑4%)  Ritonavir C<sub>min</sub> ↓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><b>Napi egyszeri 200 mg flukonazol</b> (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 azatazanavir együttes alkalmazásakor adagolás módosítás nem szükséges.</p>
<b>MYCOBAKTÉRIUM-ELLENES KÉSZÍTMÉNYEK</b>		



<p><b>Rifabutin 150 mg heti kétszer</b> (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>Rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutin C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutin C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-dezacetil-rifabutin C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-dezacetil-rifabutin C<sub>min</sub> ↑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>Atazanavirrel 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 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><b>Rifampicin</b></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 atazanavirrifampicinnel történő együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
<p><b>ANTIPSYCHOTICUMOK</b></p>		
<p><b>Kvetiapin</b></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><b>Lurazidon</b></p>	<p>Az Atazanavir Mylan a CYP3A4 gátlása révén várhatóan megemeli a lurazidon plazmaszintjét.</p>	<p>A lurazidon és az Atazanavir Mylan együttadása ellenjavallt, mivel ez a lurazidonnal összefüggő toxicitás fokozódását eredményezheti (lásd 4.3 pont).</p>
<p><b>SAVCSÖKKENTŐK</b></p>		
<p><i>H<sub>2</sub>-receptor antagonisták</i></p>		
<p><b>Tenofovir nélkül</b></p>		
<p>Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél, az ajánlott napi egyszeri 300/100 mg-os adagnál.</p>	<p><b>Tenofovirt nem szedő betegeknél</b> 300 mg atazanavir és</p>	

<b>Napi kétszeri 20 mg famotidin</b>	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	100 mg ritonavir kombinációjának H <sub>2</sub> -receptor antagonistákkal történő együttes adásakor az adag ne lépje túl a napi kétszeri 20 mg famotidinnak megfelelő adagot. Amennyiben egy H <sub>2</sub> -receptor antagonistista magasabb dóziséra van szükség (pl. napi kétszeri 40 mg famotidin vagy ezzel ekvivalens), akkor azatazanavir/ritonavir adagjának 300/100 mg-ról 400/100 mg-ra történő emelése megfontolható.
<b>Napi kétszeri 40 mg famotidin</b>	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	
Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt egészséges önkénteseknél, egy megemelt napi egyszeri 400/100 mg-os adagnál.		
<b>Napi kétszeri 40 mg famotidin</b>	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>Napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumaráttal (245 mg tenofovir-dizoproxillal egyenértékű)</b>		
Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél, az ajánlott napi egyszeri 300/100 mg-os adagnál.		<b>A tenofovir-dizoproxil-fumarátot szedő betegeknél,</b>  Azatazanavirt/ritonavirt mind tenofovir-dizoproxil-fumaráttal, mind pedig egy H <sub>2</sub> -receptor antagonistával adják egyidejűleg, azatazanavir adagjának 400 mg-ra történő emelése javasolt, 100 mg ritonavirrel kombinálva. A naponta kétszer 40 mg famotidinnal ekvivalens dózist nem szabad túllépni.
<b>Napi kétszeri 20 mg famotidin</b>	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓19% (↓37% ↑5%)*	
<b>Napi kétszeri 40 mg famotidin</b>	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓25% (↓47% ↑7%)*	
Atazanavirrel és ritonavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél, egy megemelt, napi egyszeri 400/100 mg-os adagnál.		
<b>Napi kétszeri 20 mg famotidin</b>	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↑24% (↑10% ↑39%)*	
<b>Napi kétszeri 40 mg famotidin</b>	Atazanavir AUC □2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C <sub>max</sub> □5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C <sub>min</sub> □1,3% (↓10% ↑15%)*	
* 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-fumarát nélkül</i> , az atazanavir koncentrációinak további, kb. 20%-os csökkenése várható.  A kölcsönhatás mechanizmusa az atazanavir csökkent oldhatóságán alapszik, mivel a H <sub>2</sub> -blokkolók hatására a gyomor pH-ja megemelkedik.		

<i>Protonpumpa-gátlók</i>		
<b>Napi egyszeri 40 mg omeprazol</b> (napi egyszeri 400 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	Atazanavir (délelőtt): 2 órával az omeprazol után Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)	A protonpumpa-gátlók együttes alkalmazása atazanavirrel 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).
<b>Napi egyszeri 20 mg omeprazol</b> (napi egyszeri 400 mg atazanavir, napi egyszeri 100 mg ritonavir)	Atazanavir (délelőtt): 1 órával az omeprazol után Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavir C <sub>max</sub> ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavir C <sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓12%) *  * Napi egyszeri 300 mg-os atazanavir és 100 mg-os ritonavir kezeléshez viszonyítva. Az AUC-, a C <sub>max</sub> -, és a C <sub>min</sub> -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.	
<i>Savkötők</i>		
<b>Savkötők és puffert tartalmazó gyógyszerek</b>	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.
<b>ALFA-1-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTA</b>		
<b>Alfuzozin</b>	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).
<b>ANTIKOAGULÁNSOK</b>		

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

<b>Ciklosporin, Takrolimusz Szirolimusz</b>	Ezen immunszuppresszív szerek koncentrációja a CYP3A4 enzim gátlása miatt megemelkedhet azatazanavirreltörténő együttes alkalmazás során.	A plazmaszintek stabilizálódásáig ezen gyógyszerek terápiás koncentrációjának gyakoribb ellenőrzése szükséges.
<b>KARDIOVASZKULÁRIS KÉSZÍTMÉNYEK</b>		
<i>Antiarrhythmias szerek</i>		
<b>Amiodaron, Szisztémás lidokain, Kinidin</b>	Ezen antiarrhythmias szerek koncentrációja megemelkedhet azatazanavirreltörténő együttes alkalmazás során. Az amiodaron vagy a szisztémás lidokain és az atazanavir kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim gátlása. A kinidin szűk terápiás ablakkal rendelkezik, és azatazanavir potenciális CYP3A4-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>		
<b>Bepidil</b>	Azatazanavirt nem szabad olyan gyógyszerekkel kombinálni, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai és szűk a terápiás ablakuk.	Bepidillel történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
<b>Napi egyszeri 180 mg diltiazem (napi egyszeri 400 mg atazanavir)</b>	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C <sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C <sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)  Dezacetil-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Dezacetil-diltiazem C <sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%) Dezacetil-diltiazem C <sub>min</sub> ↑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 azatazanavir/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.
<b>Verapamil</b>	Azatazanavir a CYP3A4-enzim gátlása következtében megemelheti a verapamil szérumkoncentrációját.	Fokozott óvatosság szükséges, ha a verapamilt atazanavirrel együttesen alkalmazzák.
<b>KORTIKOSZTEROIDOK</b>		

<p><b>50 µg intranazális flutikazon-propionát naponta négyszer, hét napon át</b> (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 kezeléssel 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><b>ERECTILIS DYSFUNCTIO</b></p>		
<p><i>PDE5-inhibitorok</i></p>		
<p><b>Szildenafil, tadalafil, vardenafil</b></p>	<p>A sildenafil, tadalafil és vardenafil metabolizmusában a CYP3A4 játszik szerepet. Atazanavirrel 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 atazanaviralkalmazása 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><b>GYÓGYNÖVÉNY-KÉSZÍTMÉNYEK</b></p>		
<p><b>Lyukaslevelű orbáncfű (Hypericum perforatum)</b></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><b>HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK</b></p>		

<p><b>Etinil-ösztadiol 25 µg + norgesztimát</b> (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)</p>	<p>Etinil-ösztadiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinil-ösztadiol C<sub>max</sub> ↓16% (↓26% ↓5%) Etinil-ösztadiol C<sub>min</sub> ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgesztimát AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgesztimát C<sub>max</sub> ↑68% (↑51% ↑88%) Norgesztimát C<sub>min</sub> ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Báraz 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, peccsételő 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 kerüendő. Fogamzásgátlásra egyéb, megbízható módszer javasolt.</p>
<p><b>35 µg etinilösztadiol + noretindron</b> (400 mg atazanavir, naponta egyszer)</p>	<p>Etinilösztadiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Etinilösztadiol C<sub>max</sub> ↑15% (↓1% ↑32%) Etinilösztadiol C<sub>min</sub> ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindron AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindron C<sub>max</sub> ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindron C<sub>min</sub> ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>A progesztin-expozíció növekedése ezzel összefüggő mellékhatásokhoz vezethet (pl. inzulinrezisztencia, dyslipidaemia, acne és peccsételő vérzés), így esetleg befolyásolhatja a compliance-t.</p>	
<p><b>LIPIDSZINT-CSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK</b></p>		
<p><i>HMG-CoA reduktáz gátlók</i></p>		

<b>Szimvasztatin Lovasztatin</b>	A szimvasztatin és a lovasztatin metabolizmusa nagymértékben CYP3A4 függő, atazanavirrel együtt alkalmazva koncentrációjuk megemelkedhet.	Azatazanavir és a szimvasztatin vagy a lovasztatin együttes adása ellenjavallt a myopathia - beleértve a rhabdomyolysist is - megemelkedett kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
<b>Atorvasztatin</b>	A myopathia kockázata - beleértve a rhabdomyolysist is – megemelkedhet atorvasztattal történő alkalmazás során is, amelynek metabolizmusában szintén a CYP3A4 játszik szerepet.	Azatazanavir atorvasztattal 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).
<b>Pravasztatin Fluvasztatin</b>	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.
<b>INHALÁCIÓS BÉTA-AGONISTÁK</b>		
<b>Szalmeterol</b>	Azatazanavirrel 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.	Azatazanavir és a szalmeterol együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
<b>ÓPIÁTOK</b>		
<b>Buprenorfin, naponta egyszer, stabil fenntartó adag,</b> (napi egyszeri 300 mg atazanavir, és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	Buprenorfin AUC ↑67% Buprenorfin C <sub>max</sub> ↑37% Buprenorfin C <sub>min</sub> ↑69%  Norbuprenorfin AUC ↑105% Norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑61% Norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑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><b>Metadon, stabil fenntartó adag</b> (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 atazanavirrel együtt alkalmazzák.</p>	<p>Adagolás módosítás nem szükséges, ha a metadont atazanavirrel együtt alkalmazzák.</p>
<p><b>PULMONALIS ARTÉRIÁS HYPERTONIA</b></p>		
<p><i>PDE5-inhibitorok</i></p>		
<p><b>Szildenafil</b></p>	<p>Az atazanavirrel 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 az atazanavir együttes adása esetén alkalmazható.</p> <p>A sildenafil ellenjavallt, ha a pulmonalis artériás hipertonia kezelésére alkalmazzák (lásd 4.3 pont).</p>
<p><b>SZEDATÍVUMOK</b></p>		
<p><i>Benzodiazepinek</i></p>		
<p><b>Midazolám</b> <b>Triazolám</b></p>	<p>A midazolámot és a triazolámot a CYP3A4 nagymértékben metabolizálja. Az atazanavirrel 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, boceprevirrel, karbamazepinnel, fenitoinnal, fenobarbitállal, protonpumpa-inhibitorokkal és buprenorfinnal.

- hogy az egyidejű alkalmazás nem javasolt famotidinnal, 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 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 dózisának módosítása.

## Gyermekek

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 Mylan 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 világra hozott 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 Mylan fokozza-e a fiziológias 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 azatazanavirt tartalmazó készítményekkel kezelt betegeknél szédülésről számoltak be (lásd 4.8 pont).

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

Azatazanavir 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 atazanavirrel kezelt betegek és a napi egyszer 300 mg atazanavirrel 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 azatazanavir 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 atazanavirt/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 4.4 pont).

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azatazanavir 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.

Immunrendszeri betegségek és tünetek:	nem gyakori: túlérzékenység
---------------------------------------	-----------------------------

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:	nem gyakori: testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés, anorexia, étvágyfokozódás
Pszichiátriai kórképek:	nem gyakori: depresszió, dezorientáció, szorongás, insomnia, alvászavarok, különös álmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek:	gyakori: fejfájás; nem gyakori: perifériás neuropathia, ájulás, amnesia, szédülés, aluszékonyság, dysgeusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek:	gyakori: sclera icterus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:	nem gyakori: torsade de pointes <sup>a</sup> ritka: QTc-intervallum megnyúlása <sup>a</sup> , ödéma, palpitáció
Érbetegségek és tünetek:	nem gyakori: hypertonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:	nem gyakori: dyspnoe
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	gyakori: hányás, hasmenés, hasi fájdalom, hányinger, dyspepsia; nem gyakori: pancreatitis, gastritis, hasi distensio, stomatitis aphosa, flatulencia, szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	gyakori: sárgaság; nem gyakori: hepatitis, cholelithiasis <sup>a</sup> , cholestasis <sup>a</sup> ; ritka: hepatosplenomegalia, cholecystitis <sup>a</sup>
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei:	gyakori: kiütés; nem gyakori: erythema multiforme <sup>a,b</sup> , toxikus bőrkütesek <sup>a,b</sup> , eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütések (DRESS-szindróma) <sup>a,b</sup> , angioödéma <sup>a</sup> , urticaria, alopecia, pruritus; ritka: Stevens-Johnson szindróma <sup>a,b</sup> , vesiculobullosus kiütés, ekcéma, vazodilatáció
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:	nem gyakori: izom atrophia, arthralgia, izomfájdalom; ritka: myopathia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:	nem gyakori: nephrolithiasis <sup>a</sup> , haematuria, proteinurea, pollakisuria; interstitialis nephritis, krónikus vesebetegség; ritka: vesetáji fájdalom
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:	nem gyakori: gynecomastia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:	gyakori: fáradtság; nem gyakori: mellkasi fájdalom, rossz közérzet, láz, asthenia; ritka: járászavarok

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup>A további részleteket lásd 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 oportunist fertőzésekkel szemben gyulladásoos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitisz) 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).

Osteonecrosis 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 azatazanavirkezelés elkezdése utáni első 3 hétben jelentkeznek.

Azatazanavir 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 fokozat). 3-as vagy 4-es fokú összbilirubinszint emelkedést 37%-ban találtak (6% 4-es fokozat). 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%).

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

#### Gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálatokban 3 hónapos kortól 18 év alatti korig vettek részt gyermekgyógyászati betegek, azatazanavirrelvégzett kezelés átlagos időtartama pedig 115 hét volt. Ezekben a vizsgálatokban a biztonságossági profil általában hasonló volt a felnőtteknél tapasztalttal. Tünetmentes elsőfokú (23%) és másodfokú (1%) atrioventricularis blokkot jelentettek a gyermekgyógyászati betegek esetén. A leggyakrabban jelentett laboratóriumi eltérés azatazanavirkezelést 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 betegekkel 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. fokozatú; 16%) és az emelkedett amilázszint (3.-4. fokozatú, 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 atazanavirrel 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 hepatitisz fertőzött betegek között alapállapotban többnél 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 atazanavirrel 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 dóziséig 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 alkalmazású antivirális 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.

<b>3. táblázat: Előzetes kezelésben nem részesült betegeknél jelentkező de novo szubsztitúciók, akiknél az atazanavir + ritonavir terápia eredménytelen (96 hetes 138 számú vizsgálat)</b>	
--	--

Gyakoriság	de novo PI szubsztitúció (n=26) <sup>a</sup>
------------	--

>20%	egyik sem
------	-----------

10-20%	egyik sem
--------	-----------

<sup>a</sup> 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 találtak meg az I50L fenotípust, amelyet korábban az antiretrovirális kezelésben nem részesült betegeknél írtak le.

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

Gyakoriság	de novo PI szubsztitúció (n=35) <sup>a,b</sup>
------------	--

>20%	M36, M46, I54, A71, V82
------	-------------------------

10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90
--------	---

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

<sup>b</sup> Tíz betegnél fordult elő atazanavir + ritonavir iránti kiindulási fenotípusos rezisztencia (fold change [FC]>5.2). Az FC érzékenységet sejt kultúrában 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 dóziséű tenofovir-dizoproxil-fumarát + emtricitabin (300/200 mg-os tabletták naponta egyszer) kezeléssel kiegészítve. Azatazanavir/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 <sup>a</sup>**

Paraméter	Atazanavir/ritonavir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg naponta egyszer) n= 440		lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg naponta kétszer) n= 443	
	48. hét	96. hét	48. hét	96. hét
<b>HIV RNS &lt;50 kópia/ml, %</b>				
Összes beteg <sup>d</sup>	78	74	76	68
Becsült különbség [95% CI] <sup>d</sup>	48. hét: 1,7% [-3,8%, 7,1%] 96. hét: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
„Per protocol” analízis <sup>e</sup>	86 (n=392 <sup>f</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Becsült különbség <sup>e</sup> [95% CI]	48. hét: -3% [-7,6%, 1,5%] 96. hét: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
<b>HIV RNS &lt;50 kópia/ml, % kiindulási jellemzők alapján<sup>d</sup></b>				
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 <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50-100 sejt/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100-200 sejt/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 sejt/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>HIV RNS átlagos eltérés a kiindulási értéktől, log<sub>10</sub> kópia/ml</b>				
Összes beteg	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
<b>CD4 átlagos eltérés a kiindulási értéktől, sejt/mm<sup>3</sup></b>				
Összes beteg	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>CD4 átlagos eltérés a kiindulási értéktől, sejt/mm<sup>3</sup> kiindulási jellemzők alapján</b>				
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)

<sup>a</sup>Az átlagos kiindulási CD4 sejtszám 214 sejt/mm<sup>3</sup> volt (2-810 sejt/mm<sup>3</sup> tartományban) és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS szint 4,94 log<sub>10</sub> kópia/ml (2,6-5,88 log<sub>10</sub> kópia/ml tartományban).

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

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

<sup>d</sup>Intent-to-treat analízis, a hiányzó értékeket eredménytelennek tekintették.

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

<sup>f</sup>Értékelhető betegek száma.

*Aritonavirnak a hatásfokozóval kiegészített atazanavir rezsimből történő elhagyására vonatkozó adatok (lásd még 4.4 pont)136-os vizsgálat (INDUMA)*

Egy 300 mg atazanavirrel+ 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 atazanavirnek két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitornak egy 48 hetes fenntartó fázisban (n = 87) hasonló vírusellenes hatásossága volt, mint azatazanavir + ritonavir és két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitornak (n = 85) HIV-fertőzött betegeknél, és teljes egészében szuppresszálták a HIV replikációját, amit azoknak a betegeknél 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 azatazanavir + ritonavir és két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor kapók 75%-ával.

A hatásfokozó nélküli atazanavir csoportban 11 betegnél (13%), és azatazanavir + ritonavir csoportban 6 betegnél (7%) volt virológiai rebound. A hatásfokozó nélküli atazanavir csoportban 4 betegnél és azatazanavir + 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 atazanavircsoport 2 betegénél, és azatazanavir + ritonavir-csoport 1 betegénél.

Kevesebb volt a kezelés abbahagyása a hatásfokozó nélküli atazanavircsoportban (1 beteg, szemben azatazanavir + ritonavir-csoport 4 betegével). Kevesebb hyperbilirubinaemia és icterus volt a hatásfokozó nélküli atazanavircsoportban, mint azatazanavir + 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 dózisz kombinációja naponta kétszer), mindegyiket tenofovir-dizoproxil-fumarát (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. Azatazanavir + 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.<sup>a</sup> és a 96. héten (045. számú vizsgálat)**

Paraméter	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/100 mg naponta egyszer) n=120		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/100 mg naponta kétszer) n=123		Idő átlagolt különbség ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI <sup>d</sup> ]	
	48. hét	96. hét	48. hét	96. hét	48. hét	96. hét
<b>HIV RNS átlagos eltérés a kiindulási értéktől, log<sub>10</sub> kópia/ml</b>						
Összes beteg	-1,93 (n=90 <sup>e</sup> )	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
<b>HIV RNS &lt;50 kópia/ml, %<sup>f</sup>(reagáló/értékelhető)</b>						
Összes beteg	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>HIV RNS &lt;50 kópia/ml kiválasztott kiindulási PI szubsztitúciók alapján,<sup>f,g</sup> % (reagáló/értékelhető)</b>						
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
<b>CD4 átlagos eltérés a kiindulási értéktől, sejt/mm<sup>3</sup></b>						
Összes beteg	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

<sup>a</sup> Az átlagos kiindulási CD4-sejtszám 337 sejt/mm<sup>3</sup> volt (14-1543 sejt/mm<sup>3</sup> tartományban) és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS-szint 4,4 log<sub>10</sub> kópia/ml (2,6-5,88 log<sub>10</sub> kópia/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV és tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin kombinációja (fix dózis 300 mg/200 mg tableta naponta egyszer).

<sup>c</sup> LPV/RTV és tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin kombinációja (fix dózis 300 mg/200 mg tableta naponta egyszer).

<sup>d</sup> Konfidencia intervallum.

<sup>e</sup> Értékelhető betegek száma.

<sup>f</sup> 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.

<sup>g</sup>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 azatazanavir + 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 azatazanavir + ritonavir karban 55% (40%), lopinavir + ritonavir karban 56% (46%) volt.

A 96 hetes kezelés alatt az átlagos HIV RNS megváltozása az alaphelyzettől azatazanavir + 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 kezelték adatait értékelve, a hiányzó adatokat kizárva, a betegek aránya a következő volt: < 400 kópia/ml (< 50 kópia/ml) azatazanavir + ritonavirra 84% (72%) a lopinavir + ritonavirra pedig 82% (72%). Fontos megjegyezni, hogy a 96 hetes analízis idején a betegek 48%-a maradt bent a vizsgálatban.

Azatazanavir + szakvinavir kezelés rosszabbnak bizonyult a lopinavir + ritonavir kezeléshez viszonyítva.

### Gyermekek

Azatazanavir 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 (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 azatazanavir kapszulát ritonavirrel együtt kapták. A kezelésben korábban nem részesült gyermekgyógyászati betegek esetén az átlagos kiindulási CD4-sejtszám 344 sejt/mm<sup>3</sup> (2-800 sejt/mm<sup>3</sup> tartományban) és a kiindulási átlagos plazma HIV-1 RNS 4,67 log<sub>10</sub> kópia/ml (3,70-5,00 log<sub>10</sub> kópia/ml tartományban) volt. A kezelésben korábban már részesült gyermekgyógyászati betegek esetén az átlagos kiindulási CD4-sejtszám 522 sejt/mm<sup>3</sup> (100-1157 sejt/mm<sup>3</sup> tartományban) és a kiindulási átlagos plazma HIV-1 RNS 4,09 log<sub>10</sub> kópia/ml (3,28-5,00 log<sub>10</sub> kópia/ml tartományban) volt.

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

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
<b>HIV RNS &lt;50 kópia/ml, %<sup>a</sup></b>		
Összes beteg	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNS &lt;400 kópia/ml, %<sup>a</sup></b>		
Összes beteg	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>CD4 átlagos eltérés a kiindulási értéktől, sejt/mm<sup>3</sup></b>		
Összes beteg	293 (n=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )
<b>HIV RNS &lt;50 kópia/ml kiválasztott kiindulási PI szubsztitúciók alapján,<sup>c</sup> % (reagáló/értékelhető<sup>d</sup>)</b>		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

<sup>a</sup> Intent-to-treat analízis, a hiányzó értékeket eredménytelennek tekintették.

<sup>b</sup> Értékelhető betegek száma.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> 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 dózisz 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 féleletideje 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

#### *Beszűkült vesefunkció*

Egészséges egyénekben a gyógyszer adag kb. 7%-a ürült változatlan formában a vesén keresztül. Az atazanavir és ritonavir kombinációjáról nincsenek farmakokinetikai adatok veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Ismételt dózisz, 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).

#### *Beszűkült májműködés*

Az atazanavir metabolizmusa és kiválasztása elsődlegesen a májban történik. Az atazanavirt (ritonavir nélkül) közepesen súlyos - súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegeknél 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 betegeknél, mint az egészséges alanyoknál. Beszűkült májműködésű betegeknél az atazanavir átlagos felezési ideje 12,1 óra volt, szemben az egészséges önkénteseknél 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 betegeknél, 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 mutatjuk be.

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

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

<sup>a</sup>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 betegeknél utólagosan megfigyelt értékek. Az atazanavir völgykoncentrációja kb. 2-szer magasabb volt a szülés utáni időszakban, mint a nem terhes, HIV-fertőzött betegeknél utólagosan megfigyelt értékek.

<sup>b</sup>A C<sub>min</sub> 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 gyermekeknél. Ennek eredményeképpen nagyobb csúcs/völgy arányokat figyeltek meg, ugyanakkor a geometriai átlag atazanavir-expozíciók (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> és AUC) a gyermekgyógyászatibetegknél várhatóan hasonlóak a felnőtteknél megfigyeltékhez.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Egerekben, patkányokon és kutyákon végzett ismételt dóziszú toxikológiai 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 dózisosknál, 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<sub>max</sub> értéknél mért szabad gyógyszer koncentráció harmincszorosának megfelelő atazanavir koncentrációnál (30 µM) 15%-kal gátlódott. Az atazanavir hasonló koncentrációja 13%-kal

növelte meg az akciós potenciál időtartamát (APD<sub>90</sub>) 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* clastogen adagot.

Egerekben és patkányokon végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatok során a jóindulatú májadenómák 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 manifestálódott 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**

#### A kapszula tartalma

Laktóz-monohidrát  
Kroszpovidon  
Magnézium-sztearát

#### A 150 mg-os kapszula teteje

Vörös vas-oxid (E172)  
Titán-dioxid (E171)  
Patentkék V (E131)  
Zselatin

#### A 150 mg-os kapszula teste

Titán-dioxid (E171)

Patentkék V (E131)  
Zselatin

A 200 mg-os kapszula teteje

Titán-dioxid (E171)  
Indigókármin (E132)  
Zselatin

A 200 mg-os kapszula teste

Sárga vas-oxid (E172)  
Titán-dioxid (E171)  
Patentkék V (E131)  
Zselatin

A 300 mg-os kapszula teteje

Sárga vas-oxid (E172)  
Vörös vas-oxid (E172)  
Titán-dioxid (E171)  
Zselatin

A 300 mg-os kapszula teste

Vörös vas-oxid (E172)  
Titán-dioxid (E171)  
Patentkék V (E131)  
Zselatin

A nyomtatáshoz használt festék

Sellak  
Propilénglikol  
Koncentrált ammóniaoldat  
Fekete vas-oxid (E172)  
Kálium-hidroxid

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

Üvegek esetében: Az első felnyitás után 90 napon belül felhasználandó

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**



### 150 mg

60 db, 60 × 1 (unit dose) kapszulát tartalmazó OPA/alumínium/PVC - alumínium buboréksomagolás.

60 db, 60 × 1 (unit dose) kapszulát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolás.

60 kapszulát tartalmazó, csavarmentes polipropilén kupakkal ellátott HDPE üveg.

### 200 mg

60 db, 60 × 1 (unit dose) kapszulát tartalmazó OPA/alumínium/PVC - alumínium buboréksomagolás.

30 db, 60 db, 60 × 1 (unit dose) kapszulát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolás.

60 kapszulát tartalmazó, csavarmentes polipropilén kupakkal ellátott HDPE üveg.

### 300 mg

30 db, 30 × 1 (unit dose) kapszulát tartalmazó OPA/alumínium/PVC - alumínium buboréksomagolás.

30 db, 30 × 1 (unit dose) kapszulát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolás.

30, 90 kapszulát tartalmazó, csavarmentes polipropilén kupakkal ellátott HDPE üveg.

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**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Franciaország

## **8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1091/001  
EU/1/16/1091/002  
EU/1/16/1091/003  
EU/1/16/1091/004  
EU/1/16/1091/005  
EU/1/16/1091/006  
EU/1/16/1091/007  
EU/1/16/1091/008  
EU/1/16/1091/009  
EU/1/16/1091/010  
EU/1/16/1091/011  
EU/1/16/1091/012  
EU/1/16/1091/013  
EU/1/16/1091/014  
EU/1/16/1091/015  
EU/1/16/1091/016  
EU/1/16/1091/017

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. augusztus 22.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

## **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**

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

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Magyarország

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írország

Mylan B.V.  
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten  
Hollandia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának 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**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket 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 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 FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A 150 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁK BUBORÉKCSOMAGOLÁSÁNAK KARTONDOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Atazanavir Mylan 150 mg kemény kapszula  
atanazavir

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

150 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.  
Bővebb információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db kemény kapszula.  
60 × 1 db kemény kapszula

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

Szájon át történő alkalmazásra.  
A kapszulát egészben kell lenyelni. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **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

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1091/001  
EU/1/16/1091/002  
EU/1/16/1091/011  
EU/1/16/1091/012

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

LOT

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Atazanavir Mylan 150 mg kemény kapszula

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**A 150 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁK BUBORÉKCSOMAGOLÁSA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Atazanavir Mylan 150 mg kemény kapszula  
atanazavir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Mylan S.A.S.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

LOT:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A 150 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁK ÜVEGJÉNEK KARTONDOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Atazanavir Mylan 150 mg kemény kapszula  
atazanavir

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Kemény kapszulánként 150 mg atazanavirt tartalmaz (szulfát formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.  
További információkért lásd a betegájékoztatót

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db kemény kapszula.

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

Szájon át történő alkalmazásra.  
A kapszulákat egészben kell lenyelni. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **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  
Felnyitást követően: 90 napon belül felhasználandó  
Felbontás dátuma:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1091/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

LOT

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Atazanavir Mylan 150 mg kemény kapszula

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****A 150 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁK ÜVEGJÉNEK CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Atazanavir Mylan 150 mg kemény kapszula  
atazanavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Kemény kapszulánként 150 mg atazanavirt tartalmaz (szulfát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db kemény kapszula.

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

Szájon át történő alkalmazásra. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**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  
Felnyitást követően: 90 napon belül felhasználandó

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1091/003

**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 FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A 200 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁK BUBORÉKCSOMAGOLÁSÁNAK KARTONDOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Atazanavir Mylan 200 mg kemény kapszula  
atanazavir

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

200 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz  
Bővebb információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db kemény kapszula  
60 db kemény kapszula.  
60 × 1 db kemény kapszula

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

Szájon át történő alkalmazásra.  
A kapszulát egészben kell lenyelni. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **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

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1091/004  
EU/1/16/1091/005  
EU/1/16/1091/013  
EU/1/16/1091/014  
EU/1/16/1091/015

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

LOT

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Atazanavir Mylan 200 mg kemény kapszula

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**A 200 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁK BUBORÉKCSOMAGOLÁSA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Atazanavir Mylan 200 mg kemény kapszula  
atanazavir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Mylan S.A.S.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

LOT:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A 200 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁK ÜVEGJÉNEK KARTONDOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Atazanavir Mylan 200 mg kemény kapszula  
atazanavir

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Kemény kapszulánként 200 mg atazanavirt tartalmaz (szulfát formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz  
További információkért lásd a betegájékoztatót

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db kemény kapszula.

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

Szájon át történő alkalmazásra.  
A kapszulákat egészben kell lenyelni. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **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  
Felnyitást követően: 90 napon belül felhasználandó  
Felbontás dátuma:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1091/006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

LOT

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Atazanavir Mylan 200 mg kemény kapszula

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****A 200 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁK ÜVEGJÉNEK CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Atazanavir Mylan 200 mg kemény kapszula  
atazanavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Kemény kapszulánként 200 mg atazanavirt tartalmaz (szulfát formájában)

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db kemény kapszula.

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

Szájon át történő alkalmazásra. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP  
Felnyitást követően: 90 napon belül felhasználandó

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1091/006

**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 FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A 300 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁK BUBORÉKCSOMAGOLÁSÁNAK KARTONDOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Atazanavir Mylan 300 mg kemény kapszula  
atanazavir

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

300 mg atazanavir kemény kapszulánként (szulfát formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.  
Bővebb információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db kemény kapszula.  
30 × 1 db kemény kapszula.

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

Szájon át történő alkalmazásra.  
A kapszulát egészben kell lenyelni. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **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

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1091/007  
EU/1/16/1091/008  
EU/1/16/1091/016  
EU/1/16/1091/017

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

LOT

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Atazanavir Mylan 300 mg kemény kapszula

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**A 300 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁK BUBORÉKCSOMAGOLÁSA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Atazanavir Mylan 300 mg kemény kapszula  
atanazavir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Mylan S.A.S.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

LOT:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****A 300 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁK ÜVEGJÉNEK KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Atazanavir Mylan 300 mg kemény kapszula  
atazanavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Kemény kapszulánként 300 mg atazanavirt tartalmaz (szulfát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.  
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db kemény kapszula.  
90 db kemény kapszula.

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

Szájon át történő alkalmazásra.  
A kapszulákat egészben kell lenyelni. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**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  
Felnyitást követően: 90 napon belül felhasználandó  
Felbontás dátuma:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**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**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1091/009  
EU/1/16/1091/010

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

LOT

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Atazanavir Mylan 300 mg kemény kapszula

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:

SN:

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A 300 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁK ÜVEGJÉNEK CÍMKÉJE**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Atazanavir Mylan 300 mg kemény kapszula  
atazanavir

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Kemény kapszulánként 300 mg atazanavirt tartalmaz (szulfát formájában)

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db kemény kapszula.  
90 db kemény kapszula.

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

Szájon át történő alkalmazásra. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **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  
Felnyitást követően: 90 napon belül felhasználandó

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1091/009  
EU/1/16/1091/010

**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 felhasználó számára

**Atazanavir Mylan 150 mg kemény kapszula**  
**Atazanavir Mylan 200 mg kemény kapszula**  
**Atazanavir Mylan 300 mg kemény kapszula**

atazanavir

**Mielőtt elkezdi 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 Önénél 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 Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Atazanavir Mylan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Atazanavir Mylan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Atazanavir Mylan-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

Az Atazanavir Mylan 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 Mylan csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

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

#### 2. Tudnivalók az Atazanavir Mylan szedése előtt

##### Ne szedje az Atazanavir Mylan-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 Mylant.
- **ha bármelyik gyógyszert szedi az alábbiak közül:** lásd még „Egyéb gyógyszerek és az Atazanavir Mylan” 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); pimozid (skizofrénia, tudathasadás kezelésére); kinidin vagy bepridil (szívritmuszavarok kezelésére); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (fejfájás kezelésére); és alfuzozin (prosztata/dülmirigy-megnagyobbodás kezelésére)
  - kvetiapin (skizofrénia, a bipoláris zavar és a major depressziós zavar kezelésére)
  - lurazidon (skizofrénia kezelésére)
  - orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövénykészítmény) tartalmazó gyógyszerek
  - triazolam és szájon át alkalmazandó (orális) midazolam (mely segít Önnek az alvásban és/vagy enyhíti szorongását)
  - szimvasztatin és lovasztatin (koleszterinszint-csökkentők)
- grazoprevir tartalmú készítmények, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dózisú kombinációt is (krónikus hepatitisz C fertőzés kezelésére alkalmazzák)

Ne szedje a szildenafil hatóanyagot Atazanavir Mylan-nel 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 szildenafilt szed.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek közül bármelyik vonatkozik Önre.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

**Az Atazanavir Mylan 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 Mylan szedése előtt vagy alatt. Az Atazanavir Mylan 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 hatással lehet az Ön veseműködésére.

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 gyulladással járó 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 opportunista fertőzések kivül 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 Mylan-t kapó gyermekeknél szükség lehet a szív monitorozására, amiről gyermekének kezelőorvosa fog dönteni.

### **Gyermekek**

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

### **Egyéb gyógyszerek és az atazanavir Mylan**

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

Egyes gyógyszereket nem szedhet az atazanavir Mylan-nel. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét 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)
- boceprevir (hepatitis C kezelésére)
- szildenafil, vardenafil vagy tadalafil (férfi impotencia kezelésére (merevedési zavar)
- ha Ön a terhesség megelőzésére fogamzásgátló tablettát szed az atazanavir Mylan 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 (gyomorsavcsökkentők, , amelyeket egy órával az atazanavir Mylan beszedése előtt vagy 2 órával a beszedése után kell bevenni, a H<sub>2</sub>-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 (asztma kezelésére)
- ciklosporin, takrolimusz és szirolimusz (a szervezet immunrendszerét gyengítő gyógyszerek)
- egyes antibiotikumok (rifabutin, klaritromicin)

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol (gombaellenes szer)
- warfarin (véralkotás-gátló)
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, lamotrigin (epilepszia elleni szerek)
- irinotekan (rák kezelésére)
- nyugtatószerek (pl. injekcióban alkalmazott midazolam)
- buprenorfin (kábitószer függőség és fájdalom kezelésére).

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

#### **Az Atazanavir Mylan egyidejű bevétele étellel és itallal**

Fontos, hogy az Atazanavir Mylant étkezés 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 alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az Atazanavir Mylan hatóanyaga, az atazanavir kiválasztódik az emberi anyatejbe. Az Atazanavir Mylan-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 Mylan laktózt tartalmaz**

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

### **3. Hogyan kell szedni az Atazanavir Mylan-t?**

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

**Felnőtteknek az Atazanavir Mylan kapszula ajánlott adagja naponta egyszer 300 mg, 100 mg ritonavirrel naponta egyszer, étkezés közben,** egyéb HIV-ellenes gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva. Kezelőorvosa módosíthatja az Atazanavir Mylan 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 Mylan 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 Mylan napi egyszeri adagolása (mg)	Ritonavir napi egyszeri adagolása* (mg)
15-<35	200	100
≥35	300	100

\*Ritonavir kapszula, tableta vagy belsőleges oldat használható.

A legalább 3 hónapos, és legalább 5 kg testtömegű gyermekek számára a gyógyszer más formáilétezhetnek. Amint a betegek képesek rendszeresen lenyelni a kapszulát, javasolt más gyógyszerformákról kapszulára történő átállítás.

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

Nincsen adagolási javaslat azAtazanavir Mylan-re3 hónapnál fiatalabb gyermekekesetén.

**AzAtazanavir Mylan kapszulát étellel kell bevenni.** A kapszulát egészben kell lenyelni. **Ne nyissa fel a kapszulát!**

#### **Ha az előírtnál több Atazanavir Mylan-t vett be**

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

#### **Ha elfelejtette bevenni azAtazanavir Mylan-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 bevételre 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 azAtazanavir Mylan szedését**

Ne hagyja abba azAtazanavir Mylan szedését mielőtt ezt megbeszélne kezelőorvosával!

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

#### **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 azatazanavir 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 vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérzsírok 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 kezelésén. Más tünetekkel társulva súlyos bőrkiütés alakulhat ki, ami súlyos lehet. Hagyja abba az Atazanavir Mylan szedését, és azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Önnél súlyos bőrkiütések vagy influenzaszerű betegség tüneteivel kísért bőrkiütések, hólyagok, láz, szájszájüregi fekélyek, izom vagy ízületi fájdalmak, az arc duzzanata, a szem kivörösödéssel járó gyulladása (kötőhártya gyulladás), fájdalmas, meleg vagy vörös duzzanatok (csomók) alakulnak ki.

- Gyakran számoltak be a bőr és a szemfehérje besárgulásáról, amit a vérében 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 szemfehérjeje 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. A kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeztetnie. Ha Önnek 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 atazanavirt szedő embereknél ritkán epehólyag problémák fordulnak elő. Az epehólyag betegségek tünetei 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 hatással lehet az Ön veseműködésére.
- Az atazanavirt 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 atazanavirral 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 (álmosság), szokatlan álmok
- időleges eszméletvesztés (ájulás), hipertenzió (magas vérnyomás)
- nehézlégzés (diszpnóe)
- pankreatitisz (hasnyálmirigy-gyulladás), gasztritisz (gyomornyálkahártya gyulladás), aftás szájnyálkahártya-gyulladás (fekélyek a szájban, 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 vizelés)
- ginekomasztia (mell kóros megnagyobbodása férfiakon)
- álmatlanság (alvászavarok)
- mellkasi fájdalom, gyengélkedés (általános rossz közérzet), láz

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 Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét 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 Mylan-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Üvegek esetében: A felbontást követően 90 napon belül fel kell használni.

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 Mylan?**

#### Atazanavir Mylan 150 mg kemény kapszula

- A készítmény hatóanyaga az atazanavir. Kapszulánként 150 mg atazanavirt tartalmaz (szulfát formájában).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát (lásd a 2. pontban: Az Atazanavir Mylan laktózt tartalmaz), kroszpovidon, magnézium-sztearát. A kapszulahéj és a nyomtatáshoz használt festék vörös vas-oxidot (E172), titán-dioxidot (E171), patentkék V-öt (E131), zselatint, sellakot, propilén-glikolt, koncentrált ammóniaoldatot, fekete vas-oxidot (E172), kálium-hidroxidot tartalmaz.

#### Atazanavir Mylan 200 mg kemény kapszula

- A készítmény hatóanyaga az atazanavir. Kapszulánként 200 mg atazanavirt tartalmaz (szulfát formájában).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát (lásd a 2. pontban: Az Atazanavir Mylan laktózt tartalmaz), kroszpovidon, magnézium-sztearát. A kapszulahéj és a nyomtatáshoz használt festék titán-dioxidot (E171), indigókármint (E132), sárga vas-oxidot (E172), patentkék V-öt (E131), zselatint, sellakot, propilén-glikolt, koncentrált ammóniaoldatot, fekete vas-oxidot (E172), kálium-hidroxidot tartalmaz.

#### Atazanavir Mylan 300 mg kemény kapszula

- A készítmény hatóanyaga az atazanavir. Kapszulánként 300 mg atazanavirt tartalmaz (szulfát formájában).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, kroszpovidon, magnézium-sztearát. A kapszulahéj és a nyomtatáshoz használt festék sárga vas-oxidot (E172), vörös vas-oxidot (E172), titán-dioxidot (E171), patentkék V-öt (E131), zselatint, sellakot, propilén-glikolt, koncentrált ammóniaoldatot, fekete vas-oxidot (E172), kálium-hidroxidot tartalmaz.

#### **Milyen az Atazanavir Mylan külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Atazanavir Mylan 150 mg kékeszöld és kék színű, átlátszatlan kemény kapszula, amelynek a tetején és a testén a fekete festékkel nyomott „MYLAN” felirat, alatta pedig az „AR150” felirat olvasható.

Az Atazanavir Mylan 200 mg kék és kékeszöld színű, átlátszatlan kemény kapszula, amelynek a tetején és a testén a fekete festékkel nyomott „MYLAN” felirat, alatta pedig az „AR200” felirat olvasható.

Az Atazanavir Mylan 300 mg piros és kékeszöld színű, átlátszatlan kemény kapszula, amelynek a tetején és a testén a fekete festékkel nyomott „MYLAN” felirat, alatta pedig az „AR300” felirat olvasható.

#### Atazanavir Mylan 150 mg kemény kapszula

A készítmény 60 db vagy 60 × 1 db (unit dose) kapszulát tartalmaz buboréksomagolásban vagy 60 db kemény kapszulát üvegben.

#### Atazanavir Mylan 200 mg kemény kapszula

A készítmény 30 db, 60 db vagy 60 × 1 db (unit dose) kapszulát tartalmaz buboréksomagolásban vagy 60 db kemény kapszulát üvegben.

#### Atazanavir 300 mg kemény kapszula

A készítmény 30 db vagy 30 × 1 db (unit dose) kapszulát tartalmaz buboréksomagolásban vagy 30 illetve 90 db kemény kapszulát üvegben.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Mylan S.A.S., 117 Allee des Parcs, Saint-Priest, 69800, Franciaország

#### **Gyártó**

McDermott Laboratories, forgalmazói név: Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Írország

**Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, H-2900 Magyarország**

**Mylan B.V., Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten, Hollandia**

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Mylan AB

Tlf: +46 855 522 750

(Sverige)

**Deutschland**

Mylan dura GmbH

Tel: +49-(0) 6172 888 01

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH

Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S.

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland

Tel: +353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Mylan AB

Tel: +46 855 522 750

**Lietuva**

BGP Products UAB

Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl

Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Mylan EPD Kft

Tel: +36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan B.V.

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Mylan AB

Tel: +46 855 522 750

(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel: +48 22 564 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: +351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.

Tel: +386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

Mylan s r. o

Tel: +421 2 32 199 100

(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A

Tel: +39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Mylan OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.

Τηλ: + 357 99403969

**Sverige**

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

BGP Products SIA

Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

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