

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Atazanavir Krka 150 mg σκληρά καψάκια  
Atazanavir Krka 200 mg σκληρά καψάκια  
Atazanavir Krka 300 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### Atazanavir Krka 150 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg αταζαναβίρης (ως θειϊκό άλας).

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 79,43 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

### Atazanavir Krka 200 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg αταζαναβίρης (ως θειϊκό άλας).

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 105,91 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

### Atazanavir Krka 300 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 300 mg αταζαναβίρης (ως θειϊκό άλας).

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 158,86 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο)

### Atazanavir Krka 150 mg σκληρά καψάκια

Καψάκιο σκληρής ζελατίνης, μεγέθους 1. Το σώμα του καψακίου είναι χρώματος λευκού ή υπόλευκου, το καπάκι του καψακίου είναι χρώματος καστανο-πορτοκαλί. Το καπάκι του καψακίου είναι εντυπωμένο με την ένδειξη A150 σε μαύρο χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος υποκίτρινου-λευκού έως κίτρινου-λευκού.

### Atazanavir Krka 200 mg σκληρά καψάκια

Καψάκιο σκληρής ζελατίνης, μεγέθους 0. Το σώμα και το καπάκι του καψακίου είναι χρώματος καστανο-πορτοκαλί. Το καπάκι του καψακίου είναι εντυπωμένο με την ένδειξη A200 σε μαύρο χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος υποκίτρινου-λευκού έως κίτρινου-λευκού.

### Atazanavir Krka 300 mg σκληρά καψάκια

Καψάκιο σκληρής ζελατίνης, μεγέθους 00. Το σώμα του καψακίου είναι χρώματος λευκού ή υπόλευκου, το καπάκι του καψακίου είναι χρώματος σκούρου καφέ. Το καπάκι του καψακίου είναι εντυπωμένο με την ένδειξη A300 σε λευκό χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος υποκίτρινου-λευκού έως κίτρινου-λευκού.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα καψάκια Atazanavir Krka, συγχωρηγούμενα με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, ενδείκνυνται για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών με λοίμωξη HIV-1 ηλικίας 6 ετών και μεγαλύτερης σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.2).

Με βάση τα διαθέσιμα ιολογικά και κλινικά δεδομένα από ενήλικες ασθενείς, δεν αναμένεται όφελος σε ασθενείς με στελέχη ανθεκτικά σε πολλαπλούς αναστολείς πρωτεάσης ( $\geq 4$  RI μεταλλάξεις).

Η επιλογή του Atazanavir Krka σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται σε εξατομικευμένο έλεγχο ιικής αντοχής και στο ιστορικό θεραπείας του ασθενή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση της λοίμωξης HIV.

### Δοσολογία

#### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση των καψακίων Atazanavir Krka είναι 300 mg άπαξ ημερησίως λαμβανόμενα μαζί με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως και μαζί με τροφή. Η ριτοναβίρη χρησιμοποιείται ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής της αταζαναβίρης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). (Βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Απόσυρση της ριτοναβίρης μόνο υπό αυστηρές προϋποθέσεις).

#### *Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6 ετών έως κάτω των 18 ετών και βάρους τουλάχιστον 15 kg)*

Η δόση των καψακίων αταζαναβίρης για παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στο σωματικό βάρος όπως δεικνύεται στον Πίνακα 1 και δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση ενηλίκων. Τα καψάκια Atazanavir Krka πρέπει να λαμβάνονται μαζί με ριτοναβίρη και πρέπει να λαμβάνονται με τροφή.

### **Πίνακας 1: Δόση για παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 ετών έως κάτω των 18 ετών και βάρους τουλάχιστον 15 kg) για καψάκια Atazanavir Krka με ριτοναβίρη**

Σωματικό βάρος (kg)	Atazanavir Krka δόση άπαξ ημερησίως	ριτοναβίρη δόση άπαξ ημερησίως <sup>a</sup>
15 έως λιγότερο από 35	200 mg	100 mg
τουλάχιστον 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Καψάκια, δισκία ή πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης.

#### *Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών και βάρους τουλάχιστον 5 kg):*

Ενδεχομένως να διατίθενται άλλες μορφές αυτού του φαρμάκου για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών και βάρους τουλάχιστον 5 kg (βλ. τη σχετική Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τις εναλλακτικές μορφές). Η μετάβαση από άλλες μορφές στα καψάκια συνιστάται αμέσως μόλις οι ασθενείς έχουν την ικανότητα να καταπίνουν σταθερά τα καψάκια.

Κατά τη μετάβαση από τη μία μορφή στην άλλη, ενδέχεται να χρειαστεί αλλαγή της δόσης. Συμβουλευτείτε τον πίνακα δοσολογίας για τη συγκεκριμένη μορφή (βλ. την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των άλλων μορφών).

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας. Το Atazanavir Krka με ριτοναβίρη δεν συνιστάται σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η αταζαναβίρη μαζί με ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το Atazanavir Krka μαζί με ριτοναβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το Atazanavir Krka μαζί με ριτοναβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Σε περίπτωση απόσυρσης της ριτοναβίρης από το αρχικό συνιστώμενο, ενισχυμένο με ριτοναβίρη σχήμα (βλ. παράγραφο 4.4), το μη ενισχυμένο Atazanavir Krka δύναται να διατηρηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία στη δόση των 400 mg, και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία με μείωση της δόσης στα 300 mg άπαξ ημερησίως μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το μη ενισχυμένο Atazanavir Krka δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Κύηση και Λοχεία*

Κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης:

Το Atazanavir Krka 300 mg μαζί με ριτοναβίρη 100 mg μπορεί να μην παρέχει επαρκή έκθεση στην αταζαναβίρη, ιδιαίτερα εάν η δραστηριότητα της αταζαναβίρης ή ολόκληρου του σχήματος μπορεί να κατασταλεί λόγω αντοχής στο φάρμακο. Καθώς υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα και λόγω της διακύμανσης μεταξύ των ασθενών κατά τη διάρκεια της κύησης, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο Παρακολούθησης της Θεραπευτικής Αγωγής (ΠΘΑ) για να διασφαλιστεί η επαρκής έκθεση.

Ο κίνδυνος μιας επιπλέον μείωσης της έκθεσης στην αταζαναβίρη αναμένεται όταν η αταζαναβίρη χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν την έκθεσή της (π.χ., δισοπροξιλική τενοφοβίρη ή ανταγωνιστές υποδοχέων H<sub>2</sub>).

- Εάν απαιτείται δισοπροξιλική τενοφοβίρη ή ένας ανταγωνιστής υποδοχέων H<sub>2</sub>, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης σε Atazanavir Krka 400 mg με ριτοναβίρη 100 mg μαζί με την ΠΘΑ (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.2).
- Δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται το Atazanavir Krka με ριτοναβίρη σε εγκύους ασθενείς οι οποίες λαμβάνουν ταυτόχρονα δισοπροξιλική τενοφοβίρη και ένα ανταγωνιστή υποδοχέων H<sub>2</sub>.

(Βλ. παράγραφο 4.4 Απόσυρση της ριτοναβίρης μόνο υπό αυστηρές προϋποθέσεις).

Κατά τη διάρκεια της λοχείας:

Μετά την πιθανή μείωση της έκθεσης στην αταζαναβίρη κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου, οι εκθέσεις στην αταζαναβίρη μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων μηνών μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς, ασθενείς στην περίοδο λοχείας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες.

- Κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος, οι ασθενείς σε λοχεία θα πρέπει να ακολουθούν την ίδια σύσταση δοσολογίας όπως και οι μη εγκυμονούσες ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων για τη συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την έκθεση στην αταζαναβίρη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών)*

Το Atazanavir Krka δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών για λόγους ασφαλείας, ιδιαίτερα λαμβάνοντας υπόψη τον δυνητικό κίνδυνο για πυρηνικό ίκτερο.

#### Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Atazanavir Krka αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2). Το Atazanavir Krka μαζί με ριτοναβίρη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

Συγχορήγηση με σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με τον αναστολέα PDE5 σιλденаφίλη όταν χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (PAH) (βλ. παράγραφο 4.5). Για συγχορήγηση της σιλденаφίλης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5.

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του ισόμορφου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 και έχουν στενά θεραπευτικά παράθυρα (π.χ., κουετιαπίνη, λουρασιδόνη, αλφουζοσίνη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, μπεπριδίλη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη από στόματος (για προφύλαξη σχετικά με την παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, βλ. παράγραφο 4.5), λομιταπίδη και αλκαλοειδή της ερυσιβόδου ούρα, συγκεκριμένα, εργοταμίνη, διδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, μεθυλεργοβίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν γκραζοπρεβίρη, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού σταθερής δόσης ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με το συνδυασμό σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν το βότανο St. John's (*Hypericum perforatum*) (βλ. παράγραφο 4.5).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η συγχορήγηση αταζαναβίρης με ριτοναβίρη σε δόσεις μεγαλύτερες των 100 mg άπαξ ημερησίως δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά. Η χρήση υψηλότερων δόσεων ριτοναβίρης μπορεί να επηρεάσει το προφίλ ασφαλείας της αταζαναβίρης (επιδράσεις στην καρδιά, υπερχολερυθριναιμία) και επομένως δεν συνιστάται. Μόνο όταν η αταζαναβίρη με τη ριτοναβίρη συγχορηγούνται με την εφαιβιρένζη, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης της ριτοναβίρης στα 200 mg άπαξ ημερησίως. Σε αυτή την περίπτωση, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση (βλ. Αλληλεπιδράσεις με άλλα Φαρμακευτικά Προϊόντα παρακάτω).

##### Ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις

**Ηπατική δυσλειτουργία:** Η αταζαναβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκειμένες ηπατικές διαταραχές. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C οι οποίοι υποβάλλονται σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντιϊκής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε όπως επίσης ανατρέξετε και στη σχετική Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου στους ασθενείς αυτούς, θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση προσωρινής διακοπής ή μη συνέχισης της θεραπείας.

**Νεφρική δυσλειτουργία:** Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, το Atazanavir Krka δεν συνιστάται σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδύλιση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

**Παράταση του διαστήματος QT:** Έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες ασυμπτωματικές παρατάσεις του διαστήματος PR με την αταζαναβίρη σχετιζόμενες με τη δόση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν παράταση του διαστήματος PR. Σε ασθενείς με προϋπάρχοντα προβλήματα αγωγιμότητας (δευτέρου βαθμού ή υψηλότερου κολποκοιλιακός ή σύνθετος σκελικός αποκλεισμός), το Atazanavir Krka θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και μόνο όταν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.1).

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται όταν συνταγογραφείται το Atazanavir Krka σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να επιμηκύνουν το διάστημα QT και/ή σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου (βραδυκαρδία, συγγενές παρατεταμένο QT, ηλεκτρολυτικές διαταραχές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.3).

Αιμορροφιλικοί ασθενείς: Έχουν υπάρξει αναφορές για αυξημένη αιμορραγική διάθεση, περιλαμβανομένων αυτόματων δερματικών αιματωμάτων και αιμάρθρων, σε αιμορροφιλικούς ασθενείς τύπου A και B που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης. Σε ορισμένους ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, η θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης συνεχίστηκε ή ξεκίνησε εκ νέου, εάν είχε διακοπεί. Έχει υποδηλωθεί ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση, αν και ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμορροφιλικοί ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης.

#### Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να προκύψει αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης αίματος. Τέτοιες μεταβολές μπορεί εν μέρει να σχετίζονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Για τα λιπίδια, υπάρχουν μερικές φορές ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ για την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχει ισχυρή ένδειξη που να την συσχετίζει με κάποια συγκεκριμένη θεραπεία. Για την παρακολούθηση των λιπιδίων αίματος και της γλυκόζης γίνεται αναφορά στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Σε κλινικές μελέτες, έχει δείχθει ότι η αταζαναβίρη (με ή χωρίς ριτοναβίρη) επάγει τη δυσλιπιδαιμία σε μικρότερη έκταση από τις ουσίες με τις οποίες συγκρίθηκε.

#### Υπερχολερυθριναιμία

Αναστρέψιμες αυξήσεις της έμμεσης (μη συζευγμένης) χολερυθρίνης που σχετίζονται με την αναστολή της UDP-glucurinosyl transferase (UGT) σημειώθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν αταζαναβίρη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών που παρατηρούνται με αυξημένη χολερυθρίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν αταζαναβίρη θα πρέπει να αξιολογούνται για εναλλακτικές αιτιολογίες. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής αντιρετροϊκής θεραπείας στο Atazanavir Krka εάν ο ίκτερος ή ο ίκτερος του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού είναι μη αποδεκτός από τον ασθενή. Δεν συνιστάται μείωση της δόσης της αταζαναβίρης διότι μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής.

Η ινδιναβίρη σχετίζεται επίσης με έμμεση (μη συζευγμένη) υπερχολερυθριναιμία λόγω της αναστολής της UGT. Οι συνδυασμοί αταζαναβίρης και ινδιναβίρης δεν έχουν μελετηθεί και η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Απόσυρση της ριτοναβίρης μόνο υπό αυστηρές προϋποθέσεις

Η συνιστώμενη καθιερωμένη θεραπεία είναι σχήμα Atazanavir Krka ενισχυμένο με ριτοναβίρη, το οποίο διασφαλίζει βέλτιστες φαρμακοκινητικές παραμέτρους και βέλτιστα επίπεδα ιολογικής καταστολής.

Η απόσυρση της ριτοναβίρης από το ενισχυμένο σχήμα του Atazanavir Krka δεν συνιστάται, αλλά μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο σε ενήλικες ασθενείς στη δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως με τροφή μόνο υπό τις ακόλουθες συνδυασμένες αυστηρές προϋποθέσεις:

- απουσία προηγούμενης ιολογικής αποτυχίας
- μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών λήψης του τρέχοντος σχήματος
- ικά στελέχη τα οποία δεν φέρουν μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή (RAM) του HIV στο τρέχον σχήμα.

Δεν πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του Atazanavir Krka χωρίς ριτοναβίρη σε ασθενείς που λαμβάνουν βασικό σχήμα αποτελούμενο από δισοπροξιλική τενοφοβίρη, καθώς και με άλλες συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές οι οποίες μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αταζαναβίρης (βλ. παράγραφο 4.5 Σε περίπτωση απόσυρσης της ριτοναβίρης από το συνιστώμενο

ενισχυμένο σχήμα της αταζαναβίρης) ή σε περίπτωση που γίνει αντιληπτή προβληματική συμμόρφωση.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται Atazanavir Krka χωρίς ριτοναβίρη σε εγκύους ασθενείς δεδομένου ότι μπορεί να οδηγήσει σε ιδιαίτερα ανησυχητική υποβέλτιστη έκθεση για τη λοίμωξη της μητέρας και σε κάθετη μετάδοση.

#### Χολολιθίαση

Έχει αναφερθεί χολολιθίαση σε ασθενείς που λαμβάνουν αταζαναβίρη (βλ. παράγραφο 4.8). Μερικοί ασθενείς χρειάστηκαν νοσηλεία για επιπλέον θεραπευτική αντιμετώπιση και κάποιοι εμφάνισαν επιπλοκές. Εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα χολολιθίασης, μπορεί να εξεταστεί η περίπτωση προσωρινής διακοπής ή μη συνέχισης της θεραπείας.

#### Χρόνια νεφρική νόσος

Χρόνια νεφρική νόσος σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αταζαναβίρη, με ή χωρίς ριτοναβίρη, έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη παρατήρησης έδειξε συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης της χρόνιας νεφρικής νόσου και της σωρευτικής έκθεσης σε σχήμα αποτελούμενο από αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αρχικά φυσιολογικό eGFR. Αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την έκθεση σε δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών πρέπει να διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Νεφρολιθίαση

Έχει αναφερθεί νεφρολιθίαση σε ασθενείς που λαμβάνουν αταζαναβίρη (βλ. παράγραφο 4.8). Μερικοί ασθενείς χρειάστηκαν νοσηλεία για επιπλέον θεραπευτική αντιμετώπιση και κάποιοι εμφάνισαν επιπλοκές. Σε μερικές περιπτώσεις, η νεφρολιθίαση έχει συσχετιστεί με οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα νεφρολιθίασης, μπορεί να εξεταστεί η περίπτωση προσωρινής διακοπής ή μη συνέχισης της θεραπείας.

#### Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις, ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρατηρηθεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή οι εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και η πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι εμφανίζονται στο πλαίσιο της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

#### Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (CART), παρότι η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (περιλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση οινοπνευματωδών, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάσουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

#### Εξάνθημα και σχετιζόμενα σύνδρομα

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπια -έως-μέτρια κηλιδοβλατιδώδη δερματικά εξανθήματα που εμφανίζονται μέσα στις 3 πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με αταζαναβίρη.

Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πολύμορφο ερύθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα και σύνδρομο φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αταζαναβίρη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημάδια και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Το Atazanavir Krka θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί σοβαρό εξάνθημα.

Τα καλύτερα αποτελέσματα στον έλεγχο αυτών των συμβάντων προέρχονται από την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση διακοπή οποιωνδήποτε υπόπτων φαρμάκων. Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS ή DRESS σχετιζόμενα με τη χρήση του Atazanavir Krka, δεν θα πρέπει να ξαναρχίσει το Atazanavir Krka.

#### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ο συνδυασμός του Atazanavir Krka με ατορβαστατίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Atazanavir Krka με νεβιραπίνη ή εφαβιρένζη (βλ. παράγραφο 4.5). Εφόσον απαιτείται συγχορήγηση του Atazanavir Krka με έναν NNRTI, θα μπορούσε να εξεταστεί η περίπτωση αύξησης της δόσης τόσο του Atazanavir Krka όσο και της ριτοναβίρης σε 400 mg και 200 mg, αντιστοίχως, σε συνδυασμό με εφαβιρένζη, υπό στενή κλινική παρακολούθηση.

Η αταζαναβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Η συγχορήγηση του Atazanavir Krka με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A4 δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Οι αναστολείς PDE5 χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας: ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν συνταγογραφούνται PDE5 αναστολείς (σιλδεναφίλη, ταδαλαφίλη, ή βαρδεναφίλη) για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν Atazanavir Krka. Η συγχορήγηση του Atazanavir Krka με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις τους και μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με PDE5 όπως υπόταση, οπτικές μεταβολές και πριαπισμός (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση βορικοναζόλης και Atazanavir Krka με ριτοναβίρη δε συνιστάται, εκτός εάν η αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση βορικοναζόλης.

Στη πλειοψηφία των ασθενών, αναμένεται μείωση στις εκθέσεις τόσο σε βορικοναζόλη όσο και σε αταζαναβίρη. Αναμένεται σημαντική αύξηση στις εκθέσεις σε βορικοναζόλη σε μικρό αριθμό ασθενών που δεν έχουν λειτουργικό αλληλίο CYP2C19 (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση Atazanavir Krka/ριτοναβίρης και φλουτικαζόνης ή άλλων γλυκοκορτικοειδών τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση σαλμετερόλης και Atazanavir Krka μπορεί να προκαλέσει αυξημένες καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη σαλμετερόλη. Η συγχορήγηση σαλμετερόλης και Atazanavir Krka δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η απορρόφηση της αταζαναβίρης μπορεί να μειωθεί σε καταστάσεις όπου το γαστρικό pH αυξάνεται ανεξαρτήτως αιτίας.

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Atazanavir Krka με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (βλ. παράγραφο 4.5). Εφόσον κριθεί ότι ο συνδυασμός του Atazanavir Krka με αναστολέα της αντλίας πρωτονίων είναι αναπόφευκτος, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε συνδυασμό με αύξηση της δόσης του Atazanavir Krka σε 400 mg με 100 mg ριτοναβίρης. Δεν πρέπει να υπερβαίνονται δόσεις αναστολέων της αντλίας πρωτονίων συγκρίσιμες με 20 mg ομεπραζόλης.



Η συγχορήγηση Atazanavir Krka και άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών ή από στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα εκτός της νοργεστιμάτης ή της νορεθινδρόνης δεν έχει μελετηθεί, και συνεπώς πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Ασφάλεια*

Ασυμπτωματική παράταση του διαστήματος PR ήταν πιο συχνή σε παιδιατρικούς ασθενείς από ότι σε ενηλίκους. Ο ασυμπτωματικός πρώτου και δευτέρου βαθμού αποκλεισμός AV αναφέρθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν παράταση του διαστήματος PR. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με προϋπάρχοντα προβλήματα αγωγιμότητας (δευτέρου βαθμού ή υψηλότερου κολποκοιλιακός αποκλεισμός ή σύνθετος σκελικός αποκλεισμός), το Atazanavir Krka πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και μόνο εάν τα οφέλη υπερτερούν του κινδύνου. Συνιστάται καρδιακή παρακολούθηση με βάση την παρουσία κλινικών ευρημάτων (π.χ., βραδυκαρδία).

#### *Αποτελεσματικότητα*

Οι αταζαναβίρη/ριτοναβίρη δεν είναι αποτελεσματικές σε ιικά στελέχη που φέρουν πολλαπλές μεταλλάξεις αντοχής.

### Έκδοχα

#### *Λακτόζη*

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Όταν το Atazanavir Krka και η ριτοναβίρη συγχορηγούνται, το μεταβολικό προφίλ αλληλεπίδρασης με φάρμακα για τη ριτοναβίρη μπορεί να επικρατήσει διότι η ριτοναβίρη είναι πιο ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 από την αταζαναβίρη. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριτοναβίρη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Atazanavir Krka και ριτοναβίρη.

Η αταζαναβίρη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το CYP3A4. Αναστέλλει τη λειτουργία του CYP3A4. Ως εκ τούτου, το Atazanavir Krka αντενδείκνυται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη: κουετιαπίνη, λουρασιδόνη, αλφουζοσίνη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, μπεπριδίλη, τριαζολάμη, από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη, λομιταπίδη και αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας, συγκεκριμένα εργοταμίνη και διυδροεργοταμίνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση της αταζαναβίρης με προϊόντα που περιέχουν γκραζοπρεβίρη, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού σταθερής δόσης ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης αντενδείκνυται λόγω της αύξησης των συγκεντρώσεων της γκραζοπρεβίρης και της ελμπασβίρης στο πλάσμα και του δυνητικού κινδύνου αύξησης της ALT που σχετίζεται με τις αυξημένες συγκεντρώσεις της γκραζοπρεβίρης (βλ. παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση αταζαναβίρης με το συνδυασμό σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης αντενδείκνυται εξαιτίας του δυνητικού κινδύνου αύξησης της ALT λόγω της σημαντικής αύξησης των συγκεντρώσεων της γκλεκαπρεβίρης και της πιμπρεντασβίρης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Άλλες αλληλεπιδράσεις*

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αταζαναβίρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβάνονται στον παρακάτω πίνακα (η αύξηση σημειώνεται ως “↑”, η μείωση ως “↓” και η απουσία μεταβολής ως “↔”). Εάν διατίθενται, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% (CI) εμφανίζονται σε παρενθέσεις. Οι μελέτες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 διεξήχθησαν σε υγιή άτομα εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά. Είναι σημαντικό ότι πολλές από τις μελέτες διεξήχθησαν χωρίς ενίσχυση της

αταζαναβίρης, που δεν αποτελεί το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα για την αταζαναβίρη (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν η απόσυρση της ριτοναβίρης δικαιολογείται για ιατρικούς λόγους υπό αυστηρές προϋποθέσεις (βλ. παράγραφο 4.4), θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στις αλληλεπιδράσεις της αταζαναβίρης, οι οποίες ενδέχεται να διαφέρουν επί απουσίας της ριτοναβίρης (βλ. πληροφορίες κάτω από τον Πίνακα 2).

**Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ αταζαναβίρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις σχετικά με τη συγχρόνηση
<b>ΑΝΤΙ-ΗCV ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
<b>Γκραζοπρεβίρη 200 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)	Αταζαναβίρη AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↑12% (↑1% ↑24%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)  Γκραζοπρεβίρη AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Γκραζοπρεβίρη C <sub>max</sub> : ↑524% (↑342% ↑781%) Γκραζοπρεβίρη C <sub>min</sub> : ↑1064% (↑696% ↑1602%)  Οι συγκεντρώσεις της γκραζοπρεβίρης αυξήθηκαν σημαντικά όταν συγχρονήθηκε με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη.	Η συγχρόνηση αταζαναβίρης και ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης αντενδείκνυται λόγω της σημαντικής αύξησης των συγκεντρώσεων της γκραζοπρεβίρης στο πλάσμα και μιας σχετιζόμενης πιθανής αύξησης του κινδύνου αύξησης της ALT (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>Ελμπασβίρη 50 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)	Αταζαναβίρη AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑8%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)  Ελμπασβίρη AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Ελμπασβίρη C <sub>max</sub> : ↑315% (↑246% ↑397%) Ελμπασβίρη C <sub>min</sub> : ↑545% (↑451% ↑654%)  Οι συγκεντρώσεις της ελμπασβίρης αυξήθηκαν όταν συγχρονήθηκε με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη.	
<b>Σοφοσμπουβίρη 400 mg / βελπατασβίρη 100 mg / βοξилаπρεβίρη 100 mg εφάπαξ δόση*</b>  (αταζαναβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)	Σοφοσμπουβίρη AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Σοφοσμπουβίρη C <sub>max</sub> : ↑29% (↑9% ↑52%)  Βελπατασβίρη AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Βελπατασβίρη C <sub>max</sub> : ↑29% (↑7% ↑56%)  Βοξилаπρεβίρη AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Βοξилаπρεβίρη C <sub>max</sub> : ↑342% (↑265% ↑435%) *Ελλειψη ορίων φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης 70-143% Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση στην έκθεση σε αταζαναβίρη και ριτοναβίρη. Αναμένεται: ↔ Αταζαναβίρη ↔ Ριτοναβίρη Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ του συνδυασμού αταζαναβίρης/ριτοναβίρης και του συνδυασμού σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξилаπρεβίρης είναι η αναστολή των OATP1B, Pgp και CYP3A.	Η συγχρόνηση αταζαναβίρης με προϊόντα που περιέχουν βοξилаπρεβίρη αναμένεται να αυξήσει τη συγκέντρωση της βοξилаπρεβίρης. Η συγχρόνηση αταζαναβίρης με σχήματα που περιέχουν βοξилаπρεβίρη δεν συνιστάται.

<p><b>Glecaprevir 300 mg / πιμπρεντασβίρη 120 mg άπαξ ημερησίως</b></p> <p>(αταζαναβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως*)</p>	<p>Γκλεκαπρεβίρη AUC: ↑553% (↑424% ↑714%)  Γκλεκαπρεβίρη C<sub>max</sub>: ↑306% (↑215% ↑423%)  Γκλεκαπρεβίρη C<sub>min</sub>: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Πιμπρεντασβίρη AUC: ↑64% (↑48% ↑82%)  Πιμπρεντασβίρη C<sub>max</sub>: ↑29% (↑15% ↑45%)  Πιμπρεντασβίρη C<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Έχει αναφερθεί επίδραση της αταζαναβίρης και της ριτοναβίρης στην πρώτη δόση της γκλεκαπρεβίρης και της πιμπρεντασβίρης.</p>	<p>Η συγχορήγηση αταζαναβίρης με τον συνδυασμό γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης αντενδείκνυται εξαιτίας της δυνητικής αύξησης του κινδύνου αύξησης της ALT λόγω της σημαντικής αύξησης των συγκεντρώσεων της γκλεκαπρεβίρης και της πιμπρεντασβίρης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<p><b>ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΑ</b></p>		
<p><i>Αναστολείς πρωτεάσης:</i> Η συγχορήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης και άλλων αναστολέων πρωτεάσης δεν έχει μελετηθεί αλλά αναμένεται να αυξήσει την έκθεση σε άλλους αναστολείς πρωτεάσης. Συνεπώς, τέτοια συγχορήγηση δεν συνιστάται.</p>		
<p><b>Ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως)</p> <p>Μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με λοίμωξη HIV</p>	<p>Αταζαναβίρη AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)*  Αταζαναβίρη C<sub>max</sub>: ↑120% (↑56% ↑211%)*  Αταζαναβίρη C<sub>min</sub>: ↑1713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* Σε μία συνδυασμένη ανάλυση, ο συνδυασμός αταζαναβίρης 300 mg και ριτοναβίρης 100 mg (n=33) συγκρίθηκε με αταζαναβίρη 400 mg χωρίς ριτοναβίρη (n=28). Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ της αταζαναβίρης και της ριτοναβίρης είναι η αναστολή του CYP3A4.</p>	<p>Χρησιμοποιείται ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής της αταζαναβίρης.</p>
<p><b>Ινδιναβίρη</b></p>	<p>Η ινδιναβίρη σχετίζεται με έμμεση μη συζευγμένη υπερχολερυθριναιμία λόγω αναστολής της UGT.</p>	<p>Η συγχορήγηση αταζαναβίρης και ινδιναβίρης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p><i>Νουκλεοσιδικοί/νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)</i></p>		
<p><b>Λαμβουδίνη 150 mg δύο φορές ημερησίως + ζιδοβουδίνη 300 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως)</p>	<p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης και της ζιδοβουδίνης.</p>	<p>Με βάση αυτά τα δεδομένα και επειδή η ριτοναβίρη δεν αναμένεται να έχει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των NRTI, η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων και της αταζαναβίρης δεν αναμένεται να μεταβάλλει σημαντικά την έκθεση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.</p>
<p><b>Αβακαβίρη</b></p>	<p>Η συγχορήγηση αβακαβίρης και αταζαναβίρης δεν αναμένεται να μεταβάλλει σημαντικά την έκθεση της αβακαβίρης.</p>	

<p><b>Διδανοσίνη (ρυθμιστικά δισκία)</b>  <b>200 mg/σταβουδίνη 40 mg, και τα δύο εφάπαξ δόση</b>  (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ δόση)</p>	<p>Αταζαναβίρη, ταυτόχρονη χορήγηση με ddI+d4T (σε νηστεία)  Αταζαναβίρη AUC ↓87% (↓92% ↓79%)  Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%)  Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Αταζαναβίρη, χορηγηθείσα 1 ώρα μετά από ddI+d4T (σε νηστεία)  Αταζαναβίρη AUC ↔3% (↓36% ↑67%)  Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%)  Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης μειώθηκαν σημαντικά όταν συγχωρηγήθηκε με διδανοσίνη (ρυθμιστικά δισκία) και σταβουδίνη. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης συνίσταται σε μειωμένη διαλυτότητα της αταζαναβίρης με αυξανόμενο pH που σχετίζεται με την παρουσία αντιόξιμου παράγοντα στα ρυθμιστικά δισκία διδανοσίνης.  Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις διδανοσίνης και σταβουδίνης.</p>	<p>Η διδανοσίνη πρέπει να λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας 2 ώρες μετά τη λήψη αταζαναβίρης με τροφή. Η συγχωρήγηση σταβουδίνης και αταζαναβίρης δεν αναμένεται να μεταβάλλει σημαντικά την έκθεση της σταβουδίνης.</p>
<p><b>Διδανοσίνη (καψάκια γαστροανθεκτικά) 400 mg εφάπαξ δόση</b>  (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)</p>	<p>Διδανοσίνη (με τροφή)  Διδανοσίνη AUC ↓34% (↓41% ↓27%)  Διδανοσίνη C<sub>max</sub> ↓38% (↓48% ↓26%)  Διδανοσίνη C<sub>min</sub> ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης όταν χορηγήθηκε με γαστροανθεκτική διδανοσίνη, όμως η χορήγηση με την τροφή μείωσε τις συγκεντρώσεις της διδανοσίνης.</p>	
<p><b>Φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως</b>  (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)</p> <p>300 mg φουμαρικής δισοπροξιλικής τενοφοβίρης ισοδυναμούν με 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης.</p> <p>Μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με λοίμωξη HIV</p>	<p>Αταζαναβίρη AUC ↓22% (↓35% ↓6%) *  Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓16% (↓30% ↔0%) *  Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓23% (↓43% ↑2%) *</p> <p>* Σε μία συνδυασμένη ανάλυση διαφόρων κλινικών μελετών, οι αταζαναβίρη/ριτοναβίρη 300/100 mg συγχωρηγούμενες με φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη 300 mg (n=39) συγκρίθηκαν με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη 300/100 mg (n=33).</p> <p>Η αποτελεσματικότητα των αταζαναβίρης/ριτοναβίρης σε συνδυασμό με φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία θεραπείας καταδείχθηκε στην κλινική μελέτη 045 και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία, στην κλινική μελέτη 138 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης μεταξύ της αταζαναβίρης και της φουμαρικής δισοπροξιλικής τενοφοβίρης είναι άγνωστος.</p>	<p>Όταν συγχωρηγείται με φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη, συνιστάται να δίδεται αταζαναβίρη 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg και φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη 300 mg (όλα μαζί ως μία εφάπαξ δόση με τροφή).</p>

<p><b>Φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)</p> <p>300 mg φουμαρικής δισοπροξιλικής τενοφοβίρης ισοδυναμούν με 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης.</p>	<p>Φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη C<sub>max</sub> ↑34% (↑20% ↑51%) Φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη C<sub>min</sub> ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών.</p>
<p><i>Μη-νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI)</i></p>		
<p><b>Εφαβιρένζη 600 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)</p>	<p>Αταζαναβίρη (μμ): όλη χορηγούμενη με τροφή Αταζαναβίρη AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↑17% (↑8% ↑27%)* Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Η συγχορήγηση της εφαβιρένζης με αταζαναβίρη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4)</p>
<p><b>Εφαβιρένζη 600 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 200 mg άπαξ ημερησίως)</p>	<p>Αταζαναβίρη (μμ): όλη χορηγούμενη με τροφή Αταζαναβίρη AUC ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%)*/** * Όταν συγκρίνεται με αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως το βράδυ χωρίς εφαβιρένζη. Η μείωση αυτή στην C<sub>min</sub> της αταζαναβίρης, μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης εφαβιρένζης/αταζαναβίρης είναι η επαγωγή του CYP3A4. ** Με βάση ιστορική σύγκριση.</p>	
<p><b>Νεβιραπίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)</p> <p>Μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV</p>	<p>Νεβιραπίνη AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Νεβιραπίνη C<sub>max</sub> ↑21% (↑11% ↑32%) Νεβιραπίνη C<sub>min</sub> ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Αταζαναβίρη AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↔2% (↓15% ↑24%)* Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓59% (↓73% ↓40%)*</p> <p>*Όταν συγκρίνεται με αταζαναβίρη 300 mg και ριτοναβίρη 100 mg χωρίς νεβιραπίνη. Η μείωση αυτή στην C<sub>min</sub> της αταζαναβίρης, μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης νεβιραπίνης/αταζαναβίρης είναι η επαγωγή του CYP3A4.</p>	<p>Η συγχορήγηση νεβιραπίνης και αταζαναβίρη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4)</p>
<p><i>Αναστολείς της Ενσωματάσης</i></p>		
<p><b>Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη/ριτοναβίρη)</p>	<p>Ραλτεγκραβίρη AUC ↑41% Ραλτεγκραβίρη C<sub>max</sub> ↑24% Ραλτεγκραβίρη C<sub>12hr</sub> ↑77%</p> <p>Ο μηχανισμός είναι η αναστολή του ενζύμου UGT1A1.</p>	<p>Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας για τη ραλτεγκραβίρη.</p>
<p><b>ANTIBIOTIKA</b></p>		

<p><b>Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως)</p>	<p>Κλαριθρομυκίνη AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Κλαριθρομυκίνη C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%) Κλαριθρομυκίνη C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH κλαριθρομυκίνη 14-OH κλαριθρομυκίνη AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH κλαριθρομυκίνη C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH κλαριθρομυκίνη C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Αταζαναβίρη AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%) Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Μείωση της δόσης της κλαριθρομυκίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις της 14-OH κλαριθρομυκίνης χαμηλότερες των θεραπευτικών. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης κλαριθρομυκίνης/αταζαναβίρης είναι η αναστολή του CYP3A4.</p>	<p>Δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με μείωση της δόσης. Συνεπώς εάν η αταζαναβίρη συγχωρηγείται με κλαριθρομυκίνη, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή.</p>
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ</b>		
<p><b>Κετοконаζόλη 200 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως)</p>	<p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης.</p>	<p>Η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη πρέπει να χρησιμοποιούνται προσεκτικά με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη, οι υψηλές δόσεις κετοконаζόλης και ιτρακοναζόλης (&gt; 200 mg/ημέρα) δεν συνιστώνται.</p>
<p><b>Ιτρακοναζόλη</b></p>	<p>Η ιτρακοναζόλη, όπως η κετοконаζόλη, είναι ισχυρός αναστολέας καθώς και υπόστρωμα του CYP3A4.</p>	
	<p>Με βάση δεδομένα που ελήφθησαν από άλλους ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης και την κετοконаζόλη, όπου η AUC της κετοконаζόλης έδειξε αύξηση κατά το 3πλάσιο, ο συνδυασμός αταζαναβίρης/ριτοναβίρης αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κετοконаζόλης ή της ιτρακοναζόλης.</p>	
<p><b>Βορικοναζόλη 200 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)</p> <p>Άτομα με τουλάχιστον ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19.</p>	<p>Βορικοναζόλη AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Βορικοναζόλη C<sub>max</sub> ↓10% (↓22% ↓4%) Βορικοναζόλη C<sub>min</sub> ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Αταζαναβίρη AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓13% (↓20% ↓4%) Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ριτοναβίρη AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ριτοναβίρη C<sub>max</sub> ↓9% (↓17% ↔0%) Ριτοναβίρη C<sub>min</sub> ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Στη πλειοψηφία των ασθενών με τουλάχιστον ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19, αναμένεται μείωση στις εκθέσεις τόσο σε βορικοναζόλη όσο και σε αταζαναβίρη.</p>	<p>Η συγχωρήγηση βορικοναζόλης και αταζαναβίρης με ριτοναβίρη δεν συνιστάται, εκτός εάν η αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου για τον ασθενή δικαιολογεί τη χρήση βορικοναζόλης (βλ. παράγραφο 4.4).</p> <p>Τη στιγμή που απαιτείται θεραπεία με βορικοναζόλη, πρέπει να πραγματοποιηθεί προσδιορισμός του γονότυπου CYP2C19 του ασθενή, αν είναι εφικτό.</p> <p>Συνεπώς, αν ο συνδυασμός είναι αναπόφευκτος, γίνονται οι ακόλουθες συστάσεις σύμφωνα με την κατάσταση CYP2C19:</p>

<p><b>Βορικοναζόλη 50 mg δύο φορές ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)</p> <p>Ασθενείς χωρίς ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19</p>	<p>Βορικοναζόλη AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Βορικοναζόλη C<sub>max</sub> ↑438% (↑355% ↑539%) Βορικοναζόλη C<sub>min</sub> ↑765% (↑571% ↑1.020%)</p> <p>Αταζαναβίρη AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓19% (↓34% ↔0,2%) Αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↓31 % (↓46 % ↓13%)</p> <p>Ριτοναβίρη AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ριτοναβίρη C<sub>max</sub> ↓11% (↓24% ↑4%) Ριτοναβίρη C<sub>min</sub> ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Αναμένεται σημαντική αύξηση στις εκθέσεις σε βορικοναζόλη σε μικρό αριθμό ασθενών που δεν έχουν λειτουργικό αλληλίο CYP2C19.</p>	<p>- σε ασθενείς με τουλάχιστον ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση για την απώλεια της αποτελεσματικότητας τόσο της βορικοναζόλης (κλινικά σημεία) όσο και της αταζαναβίρης (ιολογική ανταπόκριση).</p> <p>-σε ασθενείς χωρίς ένα λειτουργικό αλληλίο CYP2C19, συνιστάται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη βορικοναζόλη.</p> <p>Αν ο προσδιορισμός του γονότυπου δεν είναι εφικτός, θα πρέπει να διεξάγεται πλήρης παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.</p>
<p><b>Φλουκοναζόλη 200 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 300 mg και ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης και της φλουκοναζόλης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά όταν συγχρηγήθηκε αταζαναβίρη/ριτοναβίρη με φλουκοναζόλη.</p>	<p>Δεν απαιτούνται ρυθμίσεις της δοσολογίας για τη φλουκοναζόλη και την αταζαναβίρη.</p>
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ</b>		
<p><b>Ριφαμπουτίνη 150 mg δύο φορές την εβδομάδα</b> (αταζαναβίρη 300 mg και ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)</p>	<p>Ριφαμπουτίνη AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Ριφαμπουτίνη C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) ** Ριφαμπουτίνη C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O- δεσακετυλο-ριφαμπουτίνη AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O- δεσακετυλο-ριφαμπουτίνη C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O- δεσακετυλο-ριφαμπουτίνη C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Όταν συγκρίνεται με τη ριφαμπουτίνη 150 mg άπαξ ημερησίως ως μονοθεραπεία. Σύνολο ριφαμπουτίνης και 25-O-δεσακετυλο-ριφαμπουτίνης AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Σε προηγούμενες μελέτες, η φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης δεν μεταβλήθηκε με τη ριφαμπουτίνη.</p>	<p>Όταν συγχρηγήγεται αταζαναβίρη, η συνιστώμενη δόση της ριφαμπουτίνης είναι 150 mg 3 φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες ημέρες (για παράδειγμα Δευτέρα-Τετάρτη-Παρασκευή). Αυξημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη ριφαμπουτίνη συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της ραγοειδίτιδας επιβάλλεται λόγω της αναμενόμενης αύξησης στην έκθεση σε ριφαμπουτίνη. Περαιτέρω μείωση της δόσης της ριφαμπουτίνης στα 150 mg δύο φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες ημέρες συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους η δόση των 150 mg 3 φορές την εβδομάδα δεν είναι ανεκτή. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η δόση των 150 mg δύο φορές την εβδομάδα μπορεί να μην παρέχει τη βέλτιστη έκθεση σε ριφαμπουτίνη ώστε να οδηγήσει σε κίνδυνο αντοχής στη ριφαμπουτίνη και θεραπευτική αποτυχία. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της αταζαναβίρης.</p>

<b>Ριφαμπικίνη</b>	Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και έχει δειχθεί ότι προκαλεί μείωση της AUC της αταζαναβίρης κατά 72%, που μπορεί να επιφέρει ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής. Κατά τη διάρκεια προσπαθειών αντιμετώπισης της μειωμένης έκθεσης μέσω αύξησης της δόσης της αταζαναβίρης ή άλλων αναστολέων πρωτεάσης με ριτοναβίρη, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα αντιδράσεων από το ήπαρ.	Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και αταζαναβίρης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΤΙΚΑ</b>		
<b>Κουετιαπίνη</b>	Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από την αταζαναβίρη, οι συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης αναμένεται να αυξηθούν.	Η συγχορήγηση της κουετιαπίνης με αταζαναβίρη αντενδείκνυται καθώς η αταζαναβίρη μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη. Αυξημένες συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε κώμα (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>Λουρασιδόνη</b>	Η αταζαναβίρη αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα της λουρασιδόνης στο πλάσμα λόγω της αναστολής του CYP3A4.	Συγχορήγηση λουρασιδόνης με αταζαναβίρη, αντενδείκνυται καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει την σχετιζόμενη με τη λουρασιδόνη τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΑΓΩΓΗΣ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ</b>		
<i>Ανταγωνιστές Υποδοχέων H<sub>2</sub></i>		
<b>Χωρίς δισοπροξιλική τενοφοβίρη</b>		
Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη στη συνιστώμενη δόση 300/100 mg άπαξ ημερησίως		<b>Για ασθενείς που δεν λαμβάνουν δισοπροξιλική τενοφοβίρη, εάν συγχορηγούνται 300 mg αταζαναβίρης μαζί με 100 mg ριτοναβίρης και ανταγωνιστές των υποδοχέων H<sub>2</sub>, τότε δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση δόσης ισοδύναμης με 20 mg φαμοτιδίνης δύο φορές ημερησίως. Εφόσον απαιτείται υψηλότερη δόση ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων H<sub>2</sub> (π.χ. φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως ή ισοδύναμο), μπορεί να εξεταστεί η περίπτωση αύξησης της δόσης του συνδυασμού αταζαναβίρης/ριτοναβίρης από 300/100 mg σε 400/100 mg.</b>
<b>Φαμοτιδίνη 20 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	
Σε υγιείς εθελοντές με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε αυξημένη δόση 400/100 mg άπαξ ημερησίως		
<b>Φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↔2% (↓13% ↑8%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>Με φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως (ισοδύναμο με 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης)</b>		
Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη στη συνιστώμενη δόση 300/100 mg άπαξ ημερησίως		<b>Για ασθενείς που λαμβάνουν δισοπροξιλική τενοφοβίρη, εάν ο συνδυασμός αταζαναβίρης/ριτοναβίρης συγχορηγηθεί τόσο με δισοπροξιλική τενοφοβίρη όσο και με έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων H<sub>2</sub>, συνιστάται αύξηση της δόσης της αταζαναβίρης σε 400 mg με 100</b>
<b>Φαμοτιδίνη 20 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓21% (↓36% ↓4%) * Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓19% (↓37% ↑5%) *	
<b>Φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↓24% (↓36% ↓11%) * Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓23% (↓36% ↓8%) * Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓25% (↓47% ↑7%) *	



Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε αυξημένη δόση 400/100 mg άπαξ ημερησίως		mg ριτοναβίρης. Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση δόσης ισοδύναμης με 40 mg φαμοτιδίνης δύο φορές ημερησίως.
<b>Φαμοτιδίνη 20 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↑24% (↑10% ↑39%)*	
<b>Φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως</b>	Αταζαναβίρη AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
<p>* Όταν συγκρίνεται με αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως και με φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη 300 mg όλα ως εφάπαξ δόση με τροφή. Όταν συγκρίνεται με αταζαναβίρη 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg χωρίς δισοπροξιλική τενοφοβίρη, οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης αναμένεται να μειωθούν επιπλέον κατά περίπου 20%.</p> <p>Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η μειωμένη διαλυτότητα της αταζαναβίρης, λόγω της αύξησης του ενδογαστρικού pH από τους αποκλειστές H<sub>2</sub>.</p>		
<i>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων</i>		
<b>Ομεπραζόλη 40 mg άπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)	Αταζαναβίρη (πμ): 2 ώρες μετά την ομεπραζόλη Αταζαναβίρη AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓66% (↓62% ↓49%) Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)	H συγχωρήγηση αταζαναβίρης με ριτοναβίρη και αναστολείς αντλίας πρωτονίων δεν συνιστάται. Εφόσον ο συνδυασμός κριθεί αναπόφευκτος, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε συνδυασμό με αύξηση της δόσης της αταζαναβίρης έως 400 mg με 100 mg ριτοναβίρης. Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση των δόσεων των αναστολέων αντλίας πρωτονίων συγκρίσιμων με ομεπραζόλη 20 mg (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Ομεπραζόλη 20 mg εφάπαξ ημερησίως</b> (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως)	Αταζαναβίρη (πμ): 1 ώρα μετά την ομεπραζόλη Αταζαναβίρη AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓31% (↓42% ↓17%)* Αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓12%)*  * Όταν συγκρίνεται προς την αταζαναβίρη 300 mg εφάπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg εφάπαξ ημερησίως. H μείωση των AUC, C <sub>max</sub> και C <sub>min</sub> δεν αντισταθμίστηκε όταν αυξημένη δόση Atazanavir K7ka/ριτοναβίρης (400/100 mg εφάπαξ ημερησίως) διαχωρίστηκε χρονικά από την ομεπραζόλη κατά 12 ώρες. Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί, παρόμοια αποτελέσματα αναμένονται με άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Αυτή η μείωση στην έκθεση της αταζαναβίρης μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι μειωμένη διαλυτότητα της αταζαναβίρης καθώς το ενδογαστρικό pH αυξάνεται με τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.	
<i>Αντιόξινα</i>		
<b>Αντιόξινα και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρυθμιστές pH</b>	Οι μειωμένες συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης στο πλάσμα μπορεί να είναι αποτέλεσμα του αυξημένου γαστρικού pH εφόσον αντιόξινα, συμπεριλαμβανομένων φαρμακευτικών προϊόντων με ρυθμιστές pH, χορηγούνται μαζί με αταζαναβίρη.	H αταζαναβίρη πρέπει να χορηγείται 2 ώρες πριν ή 1 ώρα μετά τα αντιόξινα ή τα φαρμακευτικά προϊόντα με ρυθμιστή pH.

<b>ΑΛΦΑ 1-ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
<b>Αλφουζοσίνη</b>	Υπάρχει πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις αλφουζοσίνης που μπορούν να προκαλέσουν υπόταση. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και/ή τη ριτοναβίρη.	Η συγχορήγηση αλφουζοσίνης με αταζαναβίρη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>		
<i>Από στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά άμεσης δράσης (DOAC)</i>		
<b>Απιξαμπάνη Ριβαροξαμπάνη</b>	Υπάρχει η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις απιξαμπάνης και ριβαροξαμπάνης που μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 / και της P-gp από τον συνδυασμό αταζαναβίρης /ριτοναβίρης.  Η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και της P-gp.  Η αταζαναβίρη είναι αναστολέας του CYP3A4. Η πιθανότητα αναστολής της P-gp από την αταζαναβίρη δεν είναι γνωστή και δεν μπορεί να αποκλειστεί.	Η συγχορήγηση απιξαμπάνης ή ριβαροξαμπάνης με αταζαναβίρη και ριτοναβίρη δεν συνιστάται.
<b>Δαβιγατράνη</b>	Υπάρχει η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης που μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή της P-gp.  Η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας της P-gp.  Η πιθανότητα αναστολής της P-gp από την αταζαναβίρη δεν είναι γνωστή και δεν μπορεί να αποκλειστεί.	Η συγχορήγηση δαβιγατράνης με αταζαναβίρη και ριτοναβίρη δεν συνιστάται.
<b>Εδοξαμπάνη</b>	Υπάρχει η πιθανότητα για αυξημένες συγκεντρώσεις εδοξαμπάνης που μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή της P-gp από τον συνδυασμό αταζαναβίρης/ριτοναβίρης.  Η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας της P-gp.  Η πιθανότητα αναστολής της P-gp από την αταζαναβίρη δεν είναι γνωστή και δεν μπορεί να αποκλειστεί.	Απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση της εδοξαμπάνης με αταζαναβίρη.  Ανατρέξτε στις παραγράφους 4.2 και 4.5 της ΠΧτΠ της εδοξαμπάνης για τις κατάλληλες συστάσεις που αφορούν τη δοσολογία της εδοξαμπάνης για συγχορήγηση με αναστολείς της P-gp.
<i>Ανταγωνιστές της βιταμίνης K</i>		

<b>Βαρφαρίνη</b>	Η συγχορήγηση με αταζαναβίρη είναι δυνατόν να αυξήσει ή να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αταζαναβίρη, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
<b>Καρβαμαζεπίνη</b>	Η αταζαναβίρη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα λόγω της αναστολής του CYP3A4. Λόγω του αποτελέσματος επαγωγής της καρβαμαζεπίνης, δεν μπορεί να αποκλειστεί μείωση στην έκθεση σε αταζαναβίρη.	Η καρβαμαζεπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με αταζαναβίρη. Εάν απαιτηθεί, παρακολουθήστε τις συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στον ορό και ρυθμίστε τη δόση ανάλογα. Θα πρέπει να διενεργείται στενή παρακολούθηση της ιολογικής ανταπόκρισης των ασθενών.
<b>Φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη</b>	Η ριτοναβίρη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της φαινοτοΐνης και/ή της φαινοβαρβιτάλης στο πλάσμα λόγω της επαγωγής των CYP3A4 και CYP2C19. Λόγω του αποτελέσματος επαγωγής της φαινοτοΐνης/φαινοβαρβιτάλης, δεν μπορεί να αποκλειστεί μείωση στην έκθεση σε αταζαναβίρη.	Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινοτοΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη.  Όταν ο συνδυασμός αταζαναβίρης/ριτοναβίρης συγχορηγείται είτε με φαινοτοΐνη ή με φαινοβαρβιτάλη, μπορεί να απαιτηθεί ρύθμιση στη δόση της φαινοτοΐνης ή της φαινοβαρβιτάλης.  Θα πρέπει να διενεργείται στενή παρακολούθηση της ιολογικής ανταπόκρισης των ασθενών.
<b>Λαμοτριγίνη</b>	Η συγχορήγηση της λαμοτριγίνης και του συνδυασμού αταζαναβίρης/ριτοναβίρης μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της λαμοτριγίνης στο πλάσμα λόγω της επαγωγής του UGT1A4.	Η λαμοτριγίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με το συνδυασμό αταζαναβίρης/ριτοναβίρης.  Εάν απαιτηθεί, παρακολουθήστε τις συγκεντρώσεις της λαμοτριγίνης και ρυθμίστε τη δόση ανάλογα.
<b>ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
<i>Αντινεοπλασματικά</i>		
<b>Ιρινοτεκάνη</b>	Η αταζαναβίρη αναστέλλει την UGT και μπορεί να παρεμβαίνει στο μεταβολισμό της ιρινοτεκάνης, με αποτέλεσμα αυξημένες τοξικότητες της ιρινοτεκάνης.	Εφόσον συγχορηγηθεί αταζαναβίρη με ιρινοτεκάνη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με την ιρινοτεκάνη.
<i>Ανοσοκατασταλτικά</i>		
<b>Κυκλοσπορίνη Τακρόλιμους Σιρόλιμους</b>	Οι συγκεντρώσεις αυτών των ανοσοκατασταλτικών μπορεί να αυξηθούν όταν συγχορηγηθούν με αταζαναβίρη λόγω αναστολής του CYP3A4.	Συνιστάται πιο συχνή παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων μέχρις ότου τα επίπεδα στο πλάσμα έχουν σταθεροποιηθεί.
<b>ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		

<i>Αντιαρρυθμικά</i>		
<b>Αμιωδαρόνη, Συστηματική λιδοκαΐνη, Κινιδίνη</b>	Οι συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών μπορεί να αυξηθούν όταν συγχωρηθούν με αταζαναβίρη. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης της αμιωδαρόνης ή της συστηματικής λιδοκαΐνης/αταζαναβίρης είναι η αναστολή του CYP3A. Η κινιδίνη έχει στενό θεραπευτικό παράθυρο και αντενδείκνυται λόγω δυνητικής αναστολής του CYP3A από την αταζαναβίρη.	Επιβάλλεται προσοχή και παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων όταν είναι εφικτό. Η ταυτόχρονη χρήση κινιδίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
<i>Αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου</i>		
<b>Μπεπριδύλη</b>	Η αταζαναβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη.	Η συγχωρήγηση με μπεπριδύλη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)
<b>Διλτιαζέμη 180 mg άπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως)</b>	<p>Διλτιαζέμη AUC ↑125% (↑109% ↑141%)  Διλτιαζέμη C<sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%)  Διλτιαζέμη C<sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Δεσακετυλο-διλτιαζέμη AUC ↑165% (↑145% ↑187%)  Δεσακετυλο-διλτιαζέμη C<sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%)  Δεσακετυλο-διλτιαζέμη C<sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης. Υπήρξε μια αύξηση στο μέγιστο διάστημα PR σε σύγκριση με μονοθεραπεία αταζαναβίρης. Η συγχωρήγηση διλτιαζέμης και αταζαναβίρης/ριτοναβίρης δεν έχει μελετηθεί. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης διλτιαζέμης/αταζαναβίρης είναι η αναστολή του CYP3A4.</p>	Συνιστάται αρχική μείωση της δόσης κατά 50%, με επακόλουθη τιτλοποίηση όπως απαιτείται και παρακολούθηση ΗΚΓ.
<b>Βεραπαμίλη</b>	Οι συγκεντρώσεις της βεραπαμίλης ορού μπορεί να αυξηθούν από την αταζαναβίρη λόγω αναστολής του CYP3A4.	Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συγχωρηγείται βεραπαμίλη με αταζαναβίρη.
<b>ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ</b>		
<b>Φλουτικαζόνη προπιονική ενδορρινική 50 μg 4 φορές ημερησίως για 7 ημέρες (ριτοναβίρη 100 mg καψάκια δύο φορές ημερησίως)</b>	<p>Τα επίπεδα της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ τα εγγενή επίπεδα κορτιζόλης μειώθηκαν κατά περίπου 86% (90% διάστημα εμπιστοσύνης 82-89%). Μεγαλύτερες επιδράσεις μπορούν να αναμένονται όταν η προπιονική φλουτικαζόνη εισπνέεται. Επιδράσεις συστηματικών κορτικοστεροειδών συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και καταστολή των επινεφριδίων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν ριτοναβίρη και εισέπνευσαν ή έλαβαν ενδορρινικά προπιονική φλουτικαζόνη. Αυτό θα μπορούσε να συμβεί και με άλλα κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται μέσω της οδού του P450 3A, π.χ., βουδεσονίδη. Τα αποτελέσματα της υψηλής συστηματικής έκθεσης της φλουτικαζόνης στα επίπεδα πλάσματος της ριτοναβίρης είναι ακόμη άγνωστα. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4.</p>	Η ταυτόχρονη χορήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης και αυτών των γλυκοκορτικοειδών δεν συνιστάται εκτός εάν το πιθανό όφελος της θεραπείας υπερτερεί του κινδύνου των συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 4.4). Πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση μείωσης της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς με στενή παρακολούθηση των τοπικών και συστηματικών επιδράσεων ή η περίπτωση μετάβασης σε ένα γλυκοκορτικοειδές που δεν είναι υπόστρωμα για το CYP3A4 (π.χ., βεκλομεθαζόνη). Επιπλέον, σε περίπτωση διακοπής των γλυκοκορτικοειδών, μπορεί να πρέπει να γίνει σταδιακή μείωση της δόσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.
<b>ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ</b>		

<i>Αναστολείς PDE5</i>		
<b>Σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη</b>	Οι σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη και βαρδεναφίλη μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η συγχορήγηση με αταζαναβίρη μπορεί να έχει αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις αναστολέων PDE5 και αύξηση των οφειλόμενων σε PDE5 ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένων υπότασης, οπτικών μεταβολών και πριαπισμού. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4.	Πρέπει να προειδοποιούνται οι ασθενείς για αυτές τις πιθανές παρενέργειες όταν χρησιμοποιούν αναστολείς PDE5 για στυτική δυσλειτουργία με αταζαναβίρη (βλ. παράγραφο 4.4). Επίσης βλ. ΠΙΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ σε αυτόν τον πίνακα για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη συγχορήγηση αταζαναβίρης με σιλденаφίλη.
<b>ΒΟΤΑΝΑ</b>		
<b>Βότανο St. John's (Hypericum perforatum)</b>	Η ταυτόχρονη χρήση του βοτάνου St. John's με αταζαναβίρη μπορεί να αναμένεται ότι θα έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των επιπέδων αταζαναβίρης στο πλάσμα. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4. Υπάρχει κίνδυνος απώλειας της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξης αντοχής (βλ. παράγραφο 4.3).	Η συγχορήγηση αταζαναβίρης με προϊόντα που περιέχουν βότανο St. John's αντενδείκνυται.
<b>ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
<b>Αιθινυλοιστραδιόλη 25 µg + νοργεστιμάτη</b> (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)	Αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>max</sub> ↓16% (↓26% ↓5%) Αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>min</sub> ↓37% (↓45% ↓29%)  Νοργεστιμάτη AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Νοργεστιμάτη C <sub>max</sub> ↑68% (↑51% ↑88%) Νοργεστιμάτη C <sub>min</sub> ↑102% (↑77% ↑131%)  Ενώ η συγκέντρωση της αιθινυλοιστραδιόλης αυξήθηκε με μονοθεραπεία αταζαναβίρης, λόγω της αναστολής τόσο του UGT όσο και του CYP3A4 από την αταζαναβίρη, το τελικό αποτέλεσμα της χορήγησης αταζαναβίρης/ριτοναβίρης είναι η μείωση των επιπέδων της αιθινυλοιστραδιόλης, λόγω της επαγωγικής επίδρασης της ριτοναβίρης.  Η αύξηση στην έκθεση σε προγεστίνη μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αντοχή στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία, ακμή και κηλίδες), επηρεάζοντας πιθανώς τη συμμόρφωση.	Εφόσον χορηγείται από στόματος αντισύλληψη μαζί με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη, συνιστάται το από στόματος αντισυλληπτικό να περιέχει τουλάχιστον 30 µg αιθινυλοιστραδιόλης και να υπενθυμίζεται στην ασθενή η αυστηρή συμμόρφωση με αυτό το δοσολογικό σχήμα αντισύλληψης. Η συγχορήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης και άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών ή από στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα εκτός από νοργεστιμάτη δεν έχει μελετηθεί, και συνεπώς πρέπει να αποφεύγεται. Συνιστάται εναλλακτική αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης.
<b>Αιθινυλοιστραδιόλη 35 µg + νορεθινδρόνη</b> (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως)	Αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>max</sub> ↑15% (↓1% ↑32%) Αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>min</sub> ↑91% (↑57% ↑133%)  Νορεθινδρόνη AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Νορεθινδρόνη C <sub>max</sub> ↑67% (↑42% ↑196%) Νορεθινδρόνη C <sub>min</sub> ↑262% (↑157% ↑409%)  Η αύξηση στην έκθεση σε προγεστίνη μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αντοχή στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία, ακμή και κηλίδες), επηρεάζοντας πιθανώς τη συμμόρφωση.	
<b>ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ</b>		

<i>Αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA</i>		
<b>Σιμβαστατίνη Λοβαστατίνη</b>	Η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη είναι ισχυρά εξαρτώμενες από το CYP3A4 για το μεταβολισμό τους και η συγχορήγηση με αταζαναβίρη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις.	Η συγχορήγηση σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης με αταζαναβίρη αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας περιλαμβανομένης της ραβδομύωσης (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>Ατορβαστατίνη</b>	Ο κίνδυνος μυοπάθειας περιλαμβανομένης της ραβδομύωσης μπορεί επίσης να αυξηθεί με ατορβαστατίνη, η οποία επίσης μεταβολίζεται από το CYP3A4.	Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης με αταζαναβίρη δεν συνιστάται. Εάν η χρήση της ατορβαστατίνης κρίνεται αυστηρά απαραίτητη, η χαμηλότερη δυνατή δόση ατορβαστατίνης θα πρέπει να χορηγείται με προσεκτική παρακολούθηση της ασφάλειας (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Πραβαστατίνη Φλουβαστατίνη</b>	Αν και δεν έχει μελετηθεί, υπάρχει πιθανότητα για αύξηση στην έκθεση πραβαστατίνης ή φλουβαστατίνης όταν συγχωρηθούν με αναστολείς πρωτεάσης. Η πραβαστατίνη δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4. Η φλουβαστατίνη μεταβολίζεται μερικώς από το CYP2C9.	Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή.
<i>Άλλοι τροποποιητικοί παράγοντες των λιπιδίων</i>		
<b>Λομιταπίδη</b>	Η λομιταπίδη εξαρτάται σε υψηλό βαθμό από το CYP3A4 για τον μεταβολισμό της και η συγχορήγηση με αταζαναβίρη και ριτοναβίρη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις.	Η συγχορήγηση της λομιταπίδης με αταζαναβίρη και ριτοναβίρη αντενδείκνυται λόγω του δυνητικού κινδύνου αισθητής αύξησης των επιπέδων των τρανσαμινασών και ηπατοτοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ ΒΗΤΑ-ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ</b>		
<b>Σαλμετερόλη</b>	Η συγχορήγηση με αταζαναβίρη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις σαλμετερόλης και αύξηση των οφειλομένων στην σαλμετερόλη ανεπιθύμητων ενεργειών.  Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και/ή τη ριτοναβίρη.	Η συγχορήγηση σαλμετερόλης με αταζαναβίρη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>ΟΠΙΟΕΙΑΗ</b>		
<b>Βουπρενορφίνη, άπαξ ημερησίως, σταθερή δόση συντήρησης</b> (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)	Βουπρενορφίνη AUC ↑67% Βουπρενορφίνη C <sub>max</sub> ↑37% Βουπρενορφίνη C <sub>min</sub> ↑69%  Νορβουπρενορφίνη AUC ↑105% Νορβουπρενορφίνη C <sub>max</sub> ↑61% Νορβουπρενορφίνη C <sub>min</sub> ↑101%  Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή CYP3A4 και UGT1A1. Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης (όταν χορηγείται με ριτοναβίρη) δεν επηρεάστηκαν σημαντικά.	Η συγχορήγηση με αταζαναβίρη μαζί με ριτοναβίρη επιβάλλει κλινική παρακολούθηση για καταστολή και νοητικές επιδράσεις. Μπορεί να εξεταστεί η περίπτωση μείωσης της δόσης της βουπρενορφίνης.

<p><b>Μεθαδόνη, σταθερή δόση συντήρησης</b> (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως)</p>	<p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις μεθαδόνης. Δεδομένου ότι η χαμηλή δόση ριτοναβίρης (100 mg δύο φορές ημερησίως) έχει δείχθει ότι δεν έχει σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της μεθαδόνης, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση εάν η μεθαδόνη συγχωρηγείται με αταζαναβίρη, με βάση τα δεδομένα αυτά</p>	<p>Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας όταν η μεθαδόνη συγχωρηγείται με αταζαναβίρη.</p>
<p><b>ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ</b></p>		
<p><i>Αναστολείς PDE5</i></p>		
<p><b>Σιλденаφίλη</b></p>	<p>Η συγχωρήγηση με αταζαναβίρη μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις του αναστολέα PDE5 και αύξηση των οφειλομένων στον αναστολέα PDE5 ανεπιθύμητων ενεργειών.</p> <p>Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και/ή τη ριτοναβίρη.</p>	<p>Μια ασφαλής και αποτελεσματική δόση σε συνδυασμό με αταζαναβίρη δεν έχει αποδειχθεί για τη σιλденаφίλη όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Η σιλденаφίλη αντενδείκνυται όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<p><b>ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b></p>		
<p><i>Βενζοδιαζεπίνες</i></p>		
<p><b>Μιδαζολάμη Τριαζολάμη</b></p>	<p>Η μιδαζολάμη και η τριαζολάμη μεταβολίζονται εκτενώς από το CYP3A4. Η συγχωρήγηση με αταζαναβίρη μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτών των βενζοδιαζεπινών. Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης για τη συγχωρήγηση της αταζαναβίρης με βενζοδιαζεπίνες. Με βάση τα δεδομένα από άλλους αναστολείς CYP3A4, οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα αναμένονται σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από στόματος. Δεδομένα από την ταυτόχρονη χρήση παρεντερικής μιδαζολάμης με άλλους αναστολείς πρωτεύουσας υποδηλώνουν μια πιθανή αύξηση των επιπέδων της μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά 3-4 φορές.</p>	<p>Η συγχωρήγηση της αταζαναβίρης με τριαζολάμη ή με από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3), ενώ πρέπει να δίδεται προσοχή στη συγχωρήγηση αταζαναβίρης και παρεντερικής μιδαζολάμης. Σε περίπτωση που η αταζαναβίρη συγχωρηγείται με παρεντερική μιδαζολάμη, αυτό πρέπει να γίνεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή σε παρόμοιο περιβάλλον, που διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη ιατρική διαχείριση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση ρύθμισης της δόσης της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται περισσότερες της μιας δόσεις.</p>

Σε περίπτωση απόσυρσης της ριτοναβίρης από το συνιστώμενο ενισχυμένο σχήμα της αταζαναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4)

Ισχύουν οι ίδιες συστάσεις για τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με εξαίρεση τα εξής:

- δεν συνιστάται η συγχωρήγηση με τενοφοβίρη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και βουπρενορφίνη.
- δεν συνιστάται η συγχωρήγηση με φαμοτιδίνη αλλά εάν είναι απαραίτητη, η αταζαναβίρη χωρίς ριτοναβίρη θα πρέπει να χορηγείται είτε 2 ώρες μετά τη φαμοτιδίνη ή 12 ώρες πριν. Οι εφάπαξ δόσεις της φαμοτιδίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 20 mg και η συνολική ημερήσια δόση της φαμοτιδίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg.
- θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι

- η συγχορήγηση απιξαμπάνης, δαβιγατράνης ή ριβαροξαμπάνης και αταζαναβίρης χωρίς ριτοναβίρη ενδέχεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της απιξαμπάνης, της δαβιγατράνης ή της ριβαροξαμπάνης
- η συγχορήγηση βορικοναζόλης και αταζαναβίρης χωρίς ριτοναβίρη ενδέχεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης
- η συγχορήγηση φλουτικαζόνης και αταζαναβίρης χωρίς ριτοναβίρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της φλουτικαζόνης σε σχέση με τη χορήγηση μονοθεραπείας φλουτικαζόνης
- εάν χορηγηθεί ένα από στόματος αντισυλληπτικό μαζί με αταζαναβίρη χωρίς ριτοναβίρη, το από στόματος αντισυλληπτικό συνιστάται να μην περιέχει περισσότερα από 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης
- δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της λαμοτριγίνης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης μεταξύ 300-1000) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη δυσπλαστικής τοξικότητας από τη χρήση της αταζαναβίρης. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση του Atazanavir Kika με ριτοναβίρη θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν τα πιθανά οφέλη δικαιολογούν τους πιθανούς κινδύνους.

Στην κλινική δοκιμή AI424-182, χορηγήθηκε αταζαναβίρη/ριτοναβίρη (300/100 mg ή 400/100 mg) σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη/λαμιβουδίνη σε 41 έγκυες γυναίκες κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου. Οι έξι από τις 20 (30%) γυναίκες σε αταζαναβίρη/ριτοναβίρη 300/100 mg και οι 13 από τις 21 (62%) γυναίκες σε αταζαναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg εμφάνισαν 3 έως 4 βαθμούς υπερχολερυθριναιμία. Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης στην κλινική δοκιμή AI424-182.

Η μελέτη αξιολόγησε 40 βρέφη που έλαβαν αντιρετροϊκή προφυλακτική θεραπεία (που δεν περιελάμβανε αταζαναβίρη) και ήταν αρνητικά για HIV-1 DNA τη στιγμή του τοκετού και/ή τους πρώτους 6 μήνες μετά τον τοκετό. Τρία από τα 20 βρέφη (15%) γεννήθηκαν από γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη 300/100 mg και τέσσερα από τα 20 βρέφη (20%) γεννήθηκαν από γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg εμφάνισαν 3-4 βαθμού χολερυθρίνη. Δεν υπήρξαν ενδείξεις παθολογικού ίκτερου και έξι από τα 40 βρέφη αυτής της μελέτης έλαβαν φωτοθεραπεία για 4 ημέρες το μέγιστο. Δεν υπήρξε αναφορά περιπτώσεων πυρηνικού ίκτερου στα νεογνά.

Για συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία βλ. παράγραφο 4.2 και για φαρμακοκινητικά δεδομένα βλ. παράγραφο 5.2.

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η χορήγηση αταζαναβίρης με ριτοναβίρη στη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης θα επιδεινώσει τη φυσιολογική υπερχολερυθριναιμία και θα οδηγήσει σε πυρηνικό ίκτερο των νεογνών και των βρεφών. Κατά την προ του τοκετού περίοδο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επιπλέον παρακολούθησης.

### Θηλασμός

Η αταζαναβίρη έχει ανιχνευθεί στο ανθρώπινο γάλα. Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

### Γονιμότητα

Σε μία μη κλινική μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυονικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η αταζαναβίρη τροποποίησε τον οιστρικό κύκλο χωρίς επίδραση στο ζευγάρωμα ή στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).



#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σχήματα που περιλαμβάνουν αταζαναβίρη (βλ. παράγραφο 4.8).

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η αταζαναβίρη έχει αξιολογηθεί για την ασφάλεια σε θεραπεία συνδυασμού με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές 1.806 ενήλικων ασθενών, που έλαβαν αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως (1.151 ασθενείς, διάμεση διάρκεια 52 εβδομάδες και μέγιστη διάρκεια 152 εβδομάδες) ή αταζαναβίρη 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως (655 ασθενείς, διάμεση διάρκεια 96 εβδομάδες και μέγιστη διάρκεια 108 εβδομάδες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σε συμφωνία μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως και των ασθενών που έλαβαν αταζαναβίρη 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως, εκτός του ίκτερου και των αυξημένων επιπέδων ολικής χολερυθρίνης, που αναφέρθηκαν πιο συχνά με αταζαναβίρη μαζί με ριτοναβίρη.

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως ή αταζαναβίρη 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως, οι μόνες ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε σοβαρότητας που αναφέρθηκαν πολύ συχνά με τουλάχιστον πιθανή συσχέτιση με σχήματα που περιελάμβαναν αταζαναβίρη και επιπλέον ένα ή περισσότερους NRTI ήταν ναυτία (20%), διάρροια (10%) και ίκτερος (13%). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αταζαναβίρη 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg, η συχνότητα εμφάνισης του ίκτερου ήταν 19%. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ο ίκτερος αναφέρθηκε εντός μερικών ημερών έως μερικών μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Χρόνια νεφρική νόσος σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αταζαναβίρη, με ή χωρίς ριτοναβίρη, έχει αναφερθεί κατά τα διαστήματα της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη παρατήρησης έδειξε συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης της χρόνιας νεφρικής νόσου και της σωρευτικής έκθεσης σε σχήμα αταζαναβίρης/ριτοναβίρης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αρχικά φυσιολογικό eGFR. Αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την έκθεση σε δισοπροζλική τενοφοβίρη. Τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών πρέπει να διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών για την αταζαναβίρη βασίζεται σε δεδομένα ασφάλειας από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα εμφάνισης ορίζεται με χρήση της ακόλουθης συνθήκης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:	όχι συχνές: υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:	όχι συχνές: σωματικό βάρος μειωμένο, αύξηση σωματικού βάρους, ανορεξία, όρεξη αυξημένη
Ψυχιατρικές διαταραχές:	όχι συχνές: κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, άγχος, αϋπνία, διαταραχή ύπνου, ανώμαλα όνειρα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	συχνές: κεφαλαλγία όχι συχνές: περιφερική νευροπάθεια, συγκοπή, αμνησία, ζάλη, υπνηλία, δυσγευσία
Οφθαλμικές διαταραχές:	συχνές: ίκτερος των οφθαλμών
Καρδιακές διαταραχές:	όχι συχνές: πολύμορφη ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου <sup>a</sup> σπάνιες: παράταση QTc <sup>a</sup> , οίδημα, αίσθημα παλμών

<i>Αγγειακές διαταραχές:</i>	όχι συχνές: υπέρταση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i>	όχι συχνές: δύσπνοια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	συχνές: έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία, δυσπεψία όχι συχνές: παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, διάταση κοιλίας, αφθώδης στοματίτιδα, μετεωρισμός, ξηροστομία
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	συχνές: ίκτερος όχι συχνές: ηπατίτιδα, χολολιθίαση <sup>α</sup> , χολόσταση <sup>α</sup> σπάνιες: ηπατοσπληνομεγαλία, χολοκυστίτιδα <sup>α</sup>
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	συχνές: εξάνθημα όχι συχνές: πολύμορφο ερύθημα <sup>α,β</sup> , τοξικό εξάνθημα δέρματος <sup>α,β</sup> , σύνδρομο φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) <sup>α,β</sup> , αγγειοοίδημα <sup>α</sup> , κνίδωση, αλωπεκία, κνησμός σπάνιες: σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>α,β</sup> , φλυκταινοπομφολυγώδες εξάνθημα, έκζεμα, αγγειοδιαστολή
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	όχι συχνές: μυϊκή ατροφία, αρθραλγία, μυαλγία σπάνιες: μυοπάθεια
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	όχι συχνές: νεφρολιθίαση <sup>α</sup> , αιματουρία, πρωτεϊνουρία, συχνουρία, διάμεση νεφρίτιδα, χρόνια νεφρική νόσος <sup>α</sup> σπάνιες: άλγος νεφρού
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>	όχι συχνές: γυναικομαστία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	συχνές: κόπωση όχι συχνές: θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας, πυρεξία, εξασθένιση σπάνιες: διαταραχή βιάδισης

<sup>α</sup>Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες διαπιστώθηκαν κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία, ωστόσο, οι συχνότητες εμφάνισης εκτιμήθηκαν από έναν στατιστικό υπολογισμό βασισμένο στον συνολικό αριθμό ασθενών που εκτέθηκαν σε αταζαναβίρη σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες και άλλες διαθέσιμες κλινικές δοκιμές (n=2.321).

<sup>β</sup>Βλ. περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περισσότερες λεπτομέρειες.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακροχρόνια έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (CART). Η συχνότητα εμφάνισης αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Μεταβολικές παράμετροι

Σωματικό βάρος και επίπεδα λιπιδίων και γλυκόζης στο αίμα μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Εξάνθημα και σχετιζόμενα σύνδρομα

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπια -έως-μέτρια κηλιδοβλατιδώδη δερματικά εξανθήματα που εμφανίζονται μέσα στις 3 πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με αταζαναβίρη.

Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πολύμορφο ερύθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα και σύνδρομο φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί με τη χρήση αταζαναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Εργαστηριακές ανωμαλίες

Η πιο συχνά αναφερθείσα εργαστηριακή ανωμαλία σε ασθενείς που ελάμβαναν δοσολογικά σχήματα που περιείχαν αταζαναβίρη και έναν ή περισσότερους NRTI ήταν αυξημένη ολική χολερυθρίνη

αναφερθείσα κατά κύριο λόγο ως αυξημένη έμμεση [μη συζευγμένη] χολερυθρίνη (87% Βαθμού 1, 2, 3 ή 4). Αύξηση Βαθμού 3 ή 4 της ολικής χολερυθρίνης σημειώθηκε στο 37% (6% Βαθμού 4). Μεταξύ των ασθενών με προηγούμενη εμπειρία θεραπείας, στους οποίους χορηγήθηκε αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με 100 mg ριτοναβίρης άπαξ ημερησίως, για διάμεση διάρκεια 95 εβδομάδων, το 53% παρουσίασε αύξηση ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 3-4. Μεταξύ των ασθενών χωρίς προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στους οποίους χορηγήθηκε αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με 100 mg ριτοναβίρης άπαξ ημερησίως, για διάμεση διάρκεια 96 εβδομάδων, το 48% παρουσίασε αύξηση ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 3-4 (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλες αξιοσημείωτες κλινικές εργαστηριακές ανωμαλίες (Βαθμού 3 ή 4) που αναφέρθηκαν σε  $\geq 2\%$  των ασθενών που ελάμβαναν δοσολογικά σχήματα που περιείχαν αταζαναβίρη και έναν ή περισσότερους NRTI ήταν: αυξημένη κινάση της κρεατίνης (7%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/γλουταμική-πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού (ALT/SGPT) (5%), χαμηλά ουδετερόφιλα (5%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση/γλουταμική-οξαλοξική αμινοτρανσφεράση ορού (AST/SGOT) (3%), και αυξημένη λιπάση (3%).

Στο δύο τοις εκατό των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε αταζαναβίρη παρουσιάστηκαν ταυτόχρονα αυξήσεις Βαθμού 3-4 ALT/AST και Βαθμού 3-4 ολικής χολερυθρίνης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία κλινική μελέτη, τη μελέτη AI424-020, οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως κάτω των 18 ετών, οι οποίοι έλαβαν ή τη μορφή της πόσιμης κόνεως ή τη μορφή των καψακίων, είχαν μέση διάρκεια θεραπείας με αταζαναβίρη 115 εβδομάδων. Το προφίλ ασφαλείας σε αυτή τη μελέτη ήταν συνολικά συγκρίσιμο με αυτό των ενηλίκων. Και οι δύο συμπτωματικοί πρώτου βαθμού (23%) και δευτέρου βαθμού (1%) κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί αναφέρθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η συχνότερα αναφερόμενη εργαστηριακή ανωμαλία σε παιδιατρικούς ασθενείς που τους χορηγήθηκε αταζαναβίρη ήταν αύξηση της ολικής χολερυθρίνης ( $\geq 2,6$  φορές ULN, Βαθμός 3-4) που εμφανίστηκε στο 45% των ασθενών.

Στις κλινικές μελέτες AI424-397 και AI424-451, οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως κάτω των 11 ετών είχαν μέση διάρκεια θεραπείας με πόσιμη κόνις αταζαναβίρης 80 εβδομάδων. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι. Το προφίλ ασφαλείας σε αυτές τις μελέτες ήταν συνολικά συγκρίσιμο με αυτό που έχει παρατηρηθεί σε προηγούμενες μελέτες με παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς. Οι συχνότερα αναφερόμενες εργαστηριακές ανωμαλίες σε παιδιατρικούς ασθενείς που τους χορηγήθηκε πόσιμη κόνις αταζαναβίρης ήταν αυξημένη ολική χολερυθρίνη ( $\geq 2,6$  φορές υψηλότερη από το ULN, Βαθμού 3-4, 16 %) και αυξημένη αμυλάση (Βαθμού 3-4, 33 %), η οποία γενικά ήταν μη παγκρεατικής προέλευσης. Αύξηση των επιπέδων ALT αναφέρθηκε πιο συχνά σε αυτές τις μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς από ότι σε ενήλικες.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη ηπατίτιδας Β και/ή ηπατίτιδας C

Μεταξύ 1.151 ασθενών που έλαβαν αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως, οι 177 ασθενείς είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C, και μεταξύ των 655 ασθενών που έλαβαν αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως μαζί με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως, οι 97 ασθενείς είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C. Οι ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη ήταν πιο πιθανό να έχουν αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες κατά την έναρξη της θεραπείας από αυτούς χωρίς χρόνια ιογενή ηπατίτιδα. Καμιά διαφορά δεν παρατηρήθηκε στη συχνότητα εμφάνισης των αυξήσεων της χολερυθρίνης μεταξύ αυτών των ασθενών και εκείνων χωρίς ιογενή ηπατίτιδα. Η συχνότητα εμφάνισης της φαρμακοεπαγώμενης ηπατίτιδας ή των αυξήσεων των τρανσαμινάσων στους ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη ήταν συγκρίσιμες μεταξύ της αταζαναβίρης και των συγκρινόμενων με αυτή θεραπευτικών σχημάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος

αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία στον άνθρωπο από οξεία υπερδοσολογία με αταζαναβίρη είναι περιορισμένη. Εφάπαξ δόσεις έως 1.200 mg έχουν χορηγηθεί σε υγιείς εθελοντές χωρίς να εμφανιστούν συμπτωματικές δυσμενείς επιδράσεις. Σε υψηλές δόσεις που οδηγούν σε υψηλές εκθέσεις στο φάρμακο, μπορεί να εμφανιστούν ίκτερος οφειλόμενος στην έμμεση (μη συζευγμένη) υπερχολερυθριναιμία (χωρίς συνοδές αλλαγές στις εργαστηριακές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας) ή επιμηκύνσεις του διαστήματος PR (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Atazanavir Krka πρέπει να περιλαμβάνει γενικά υποστηρικτικά μέτρα, περιλαμβανομένων παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), και παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενή. Εάν ενδείκνυται, αποβολή της μη απορροφηθείσας αταζαναβίρης μπορεί να επιτευχθεί με έμετο ή πλύση στομάχου. Μπορεί επίσης να γίνει χορήγηση ενεργού άνθρακα για να επικουρήσει την απομάκρυνση του μη απορροφηθέντος φαρμάκου. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με Atazanavir Krka. Καθώς η αταζαναβίρη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ και είναι σε υψηλό βαθμό συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες, δεν θεωρείται πιθανό η αιμοδιάλυση να είναι ωφέλιμη στην κατά σημαντικό βαθμό απομάκρυνση αυτού του φαρμάκου.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιικά για συστηματική χρήση, αναστολείς πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05AE08.

##### Μηχανισμός δράσης:

Η αταζαναβίρη είναι ένας αναστολέας της πρωτεάσης (PI) του αζαπεπτιδίου του HIV-1. Η χημική ένωση αναστέλλει εκλεκτικά την επεξεργασία των ικών Gag-Pol πρωτεϊνών στα προσβεβλημένα από τον HIV-1 κύτταρα, εμποδίζοντας έτσι το σχηματισμό ώριμων σωματίων του ιού και την προσβολή άλλων κυττάρων.

*Αντιική δραστηριότητα in vitro:* η αταζαναβίρη εμφανίζει αντι-HIV-1 (συμπεριλαμβανομένων όλων των κλάδων που εξετάστηκαν) και αντι-HIV-2 δραστηριότητα σε κυτταρική καλλιέργεια.

##### **Αντοχή**

*Αντιρετροϊκή θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία θεραπείας*

Σε κλινικές δοκιμές ασθενών χωρίς προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία που έλαβαν μη ενισχυμένη αταζαναβίρη, η υποκατάσταση I50L, μερικές φορές σε συνδυασμό με μια αλλαγή A71V, είναι η χαρακτηριστική υποκατάσταση αντοχής για την αταζαναβίρη. Τα επίπεδα αντοχής στην αταζαναβίρη κυμάνθηκαν από 3,5-πλάσια έως 29-πλάσια χωρίς ένδειξη φαινοτυπικής διασταυρούμενης αντοχής σε άλλους PI. Σε κλινικές δοκιμές ασθενών χωρίς προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία που έλαβαν ενισχυμένη αταζαναβίρη, η υποκατάσταση I50L δεν εμφανίστηκε σε κανένα ασθενή χωρίς υποκαταστάσεις PI κατά την έναρξη της θεραπείας. Η υποκατάσταση N88S έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς με ιολογική αποτυχία στην αταζαναβίρη (με ή χωρίς ριτοναβίρη). Ενώ θα μπορούσε να συμβάλλει στη μειωμένη ευαισθησία στην αταζαναβίρη όταν συμβαίνει με άλλες υποκαταστάσεις πρωτεασών, σε κλινικές μελέτες η N88S από μόνη της, δεν οδηγεί πάντοτε σε φαινοτυπική αντοχή στην αταζαναβίρη ή δεν έχει μια συνεπή επίδραση στην κλινική αποτελεσματικότητα.

**Πίνακας 3. De novo υποκαταστάσεις σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στους οποίους απέτυχε η θεραπεία αταζαναβίρης + ριτοναβίρης (Μελέτη 138, 96 εβδομάδες)**

Συχνότητα	de novo υποκατάσταση PI (n=26) <sup>a</sup>
>20%	καμία

10-20%	καμία
--------	-------

<sup>a</sup> Αριθμός ασθενών με όμοιους γονότυπους που κατατάχθηκαν ως ιολογικές αποτυχίες (HIV RNA  $\geq$  400 αντίγραφα/ml).

Η υποκατάσταση M184I/V εμφανίστηκε σε 5/26 ασθενείς αταζαναβίρης/ριτοναβίρης και 7/26 ασθενείς λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, με ιολογική αποτυχία, αντίστοιχα.

#### Αντιρετροϊκή θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία θεραπείας

Σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία αντιρετροϊκής θεραπείας από τις Μελέτες 009, 043 και 045, 100 στελέχη που απομονώθηκαν από ασθενείς οι οποίοι ορίστηκαν ως ιολογικές αποτυχίες σε θεραπεία που περιελάμβανε είτε αταζαναβίρη, αταζαναβίρη + ριτοναβίρη ή αταζαναβίρη + σακουιναβίρη προσδιορίστηκαν να έχουν αναπτύξει ανοχή στην αταζαναβίρη. Από τα 60 στελέχη που απομονώθηκαν από ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε είτε αταζαναβίρη ή αταζαναβίρη + ριτοναβίρη, τα 18 (30%) έδειξαν τον φαινότυπο I50L που περιγράφηκε προηγουμένως σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία.

#### Πίνακας 4. De novo υποκαταστάσεις σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία θεραπείας στους οποίους απέτυχε η θεραπεία αταζαναβίρης + ριτοναβίρης (Μελέτη 045, 48 εβδομάδες)

Συχνότητα	de novo υποκατάσταση PI (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> Αριθμός ασθενών με όμοιους γονότυπους που κατατάχθηκαν ως ιολογικές αποτυχίες (HIV RNA  $\geq$  400 αντίγραφα/ml).

<sup>b</sup> Δέκα ασθενείς είχαν κατά την έναρξη φαινοτυπική ανοχή στην αταζαναβίρη + ριτοναβίρη (μεταβολή κατά φορές [FC]>5,2). Η ευαισθησία FC στην κυτταροκαλλιέργεια σε σχέση με την αναφορά του άγριου τύπου προσδιορίστηκε με χρήση PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, Η.Π.Α.)

Καμιά από τις de novo υποκαταστάσεις (βλ. Πίνακα 4) δεν είναι ειδικές για την αταζαναβίρη και πιθανόν να αντανakλούν επανεμφάνιση συσσωρευμένης ανοχής στην αταζαναβίρη + ριτοναβίρη του πληθυσμού με προηγούμενη εμπειρία θεραπείας της Μελέτης 045.

Η ανοχή σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία αντιρετροϊκής θεραπείας εμφανίζεται κυρίως δια της συσσώρευσης των κύριων και δευτερευόντων υποκαταστάσεων ανοχής που περιγράφηκαν προηγουμένως ότι ενέχονται στην ανοχή των αναστολέων πρωτεάσης.

#### Κλινικά αποτελέσματα

##### Σε ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία αντιρετροϊκής θεραπείας

Η μελέτη 138 είναι μια διεθνής τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη ασθενών χωρίς προηγούμενη εμπειρία θεραπείας, που συνέκρινε αταζαναβίρη/ριτοναβίρη (300 mg/100 mg άπαξ ημερησίως) με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (400 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως), το καθένα σε συνδυασμό με σταθερή δόση φουμαρικής δισοπροξιλικής τενοφοβίρης/εμτρισιταμπίνης (300 mg/200 mg δισκία άπαξ ημερησίως). Το σκέλος αταζαναβίρης/ριτοναβίρης έδειξε παρόμοια (όχι κατώτερη) αντιική αποτελεσματικότητα, συγκρινόμενο με το σκέλος λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, όπως αξιολογήθηκε από το ποσοστό ασθενών με HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 48 (Πίνακας 5).

Η ανάλυση των δεδομένων από 96 εβδομάδες θεραπείας κατέδειξε τη διατηρησιμότητα της αντιικής δραστηριότητας (Πίνακας 5).

#### Πίνακας 5: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στη Μελέτη 138<sup>a</sup>

	αταζαναβίρη/ριτοναβίρη <sup>b</sup> (300 mg/100 mg άπαξ ημερησίως) n=440		Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη <sup>c</sup> (400 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως) n=443	
	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml, %</b>				
Όλοι οι ασθενείς <sup>d</sup>	78	74	76	68
Εκτίμηση διαφοράς [95% CI] <sup>d</sup>	Εβδομάδα 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Εβδομάδα 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Ανάλυση κατά το πρωτόκολλο <sup>e</sup>	86 (n=392 <sup>στ</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Εκτίμηση διαφοράς <sup>e</sup>	Εβδομάδα 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Εβδομάδα 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			

[95% CI]				
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml, % ανά Χαρακτηριστικό Αναφοράς<sup>δ</sup></b>				
HIV RNA <100.000 αντίγραφα/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100.000 αντίγραφα/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
<b>Μέτρηση CD4 &lt;50 κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>				
50 έως <100 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 έως <200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>Μέση Μεταβολή HIV RNA από την Αρχική Τιμή, log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml</b>				
Όλοι οι ασθενείς	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 από την Αρχική Τιμή, κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>				
Όλοι οι ασθενείς	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 από την Αρχική Τιμή, κύτταρα/mm<sup>3</sup> ανά Χαρακτηριστικό Αναφοράς</b>				
HIV RNA <100.000 αντίγραφα/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100.000 αντίγραφα/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

<sup>α</sup> Η μέση τιμή των κυττάρων CD4 κατά την έναρξη ήταν 214 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος 2 έως 810 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή του HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την έναρξη ήταν 4,94 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος 2,6 έως 5,88 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml)

<sup>β</sup> αταζαναβίρη/RTV με φουμαρική δισοπροξυλική τενοφοβίρη/εμτρισιταμπίνη (σταθερή δόση 300 mg/200 mg δισκία άπαξ ημερησίως).

<sup>γ</sup> Λοπιναβίρη/RTV με φουμαρική δισοπροξυλική τενοφοβίρη/εμτρισιταμπίνη (σταθερή δόση 300 mg/200 mg δισκία άπαξ ημερησίως).

<sup>δ</sup> Ανάλυση πρόθεσης θεραπείας, όπου οι ελλείπουσες τιμές θεωρήθηκαν ως αποτυχίες.

<sup>ε</sup> Ανάλυση κατά το πρωτόκολλο: Αποκλειομένων των ασθενών που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη και εκείνων με μείζονες αποκλίσεις από το πρωτόκολλο.

<sup>στ</sup> Αριθμός αξιολογήσιμων ασθενών.

*Δεδομένα από την απόσυρση της ριτοναβίρης από το συνιστώμενο ενισχυμένο σχήμα της αταζαναβίρης (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)*

#### Μελέτη 136 (INDUMA)

Σε μία ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη μετά από μία φάση επαγωγής διάρκειας 26 έως 30 εβδομάδων με αταζαναβίρη 300 mg + ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως και δύο NRTI, η μη ενισχυμένη αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως και δύο NRTI χορηγούμενα κατά τη διάρκεια μίας φάσης συντήρησης 48 εβδομάδων (n=87) επέδειξε παρόμοια αντικτική αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με αταζαναβίρη + ριτοναβίρη και δύο NRTI (n=85) σε άτομα με λοίμωξη από HIV με πλήρη καταστολή της αντιγραφής του HIV, όπως αξιολογήθηκε από το ποσοστό των ατόμων με HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml: 78% των ατόμων που έλαβαν μη ενισχυμένη αταζαναβίρη και δύο NRTI συγκριτικά με 75% των ατόμων που έλαβαν αταζαναβίρη + ριτοναβίρη και δύο NRTI.

Σε έντεκα άτομα (13%) από την ομάδα που έλαβε μη ενισχυμένη αταζαναβίρη και 6 άτομα (7%) από την ομάδα που έλαβε αταζαναβίρη + ριτοναβίρη παρατηρήθηκε ιολογική υποτροπή. Τέσσερα άτομα από την ομάδα που έλαβε μη ενισχυμένη αταζαναβίρη και 2 άτομα από την ομάδα που έλαβε αταζαναβίρη + ριτοναβίρη είχαν HIV RNA > 500 αντίγραφα/ml κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Σε κανένα άτομο από καμία ομάδα δεν εμφανίστηκε αντοχή στους αναστολείς πρωτεάσης. Σε 2 άτομα από την ομάδα που έλαβε μη ενισχυμένη αταζαναβίρη και 1 άτομο από την ομάδα που έλαβε αταζαναβίρη + ριτοναβίρη, ανιχνεύθηκε η υποκατάσταση M184V στην ανάστροφη μεταγραφάση, η οποία σχετίζεται με αντοχή στη λαμβουδίνη και την εμτρισιταμπίνη.

Τα περιστατικά διακοπής της θεραπείας στην ομάδα που έλαβε μη ενισχυμένη αταζαναβίρη ήταν λιγότερα (1 έναντι 4 ατόμων στην ομάδα που έλαβε αταζαναβίρη + ριτοναβίρη). Υπήρξαν λιγότερα

περιστατικά υπερχολερυθριναιμίας και ίκτερου στην ομάδα που έλαβε μη ενισχυμένη αταζαναβίρη σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε αταζαναβίρη + ριτοναβίρη (18 και 28 άτομα, αντίστοιχα).

*Σε ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία αντιρετροϊκής θεραπείας*

Η μελέτη 045 είναι μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη που συνέκρινε το συνδυασμό αταζαναβίρης/ριτοναβίρης (300/100 mg άπαξ ημερησίως) και αταζαναβίρης/σακουιναβίρης (400/1.200 mg άπαξ ημερησίως), με το συνδυασμό λοπιναβίρη + ριτοναβίρη (400/100 mg συνδυασμού σταθερής δόσης δύο φορές ημερησίως), κάθε ένα σε συνδυασμό με δισοπροξιλική τενοφοβίρη (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8) και έναν NRTI, σε ασθενείς με ιολογική αποτυχία σε δύο ή περισσότερα προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα που περιελάμβαναν τουλάχιστον έναν PI, NRTI και NNRTI. Για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς, ο μέσος χρόνος προηγούμενης έκθεσης σε αντιρετροϊκή θεραπεία ήταν 138 εβδομάδες για τους PI, 281 εβδομάδες για τους NRTI και 85 εβδομάδες για τους NNRTI. Κατά την έναρξη, το 34% των ασθενών έλαβε έναν PI και το 60% έναν NNRTI. Δέκα πέντε από τους 120 (13%) ασθενείς στο σκέλος θεραπείας με αταζαναβίρη + ριτοναβίρη και 17 από τους 123 (14%) ασθενείς στο σκέλος θεραπείας με λοπιναβίρη + ριτοναβίρη είχαν τέσσερις ή περισσότερες από τις PI υποκαταστάσεις L10, M46, I54, V82, I84 και L90. Τριάντα δύο τοις εκατό των ασθενών στη μελέτη αυτή είχε ένα ικό στέλεχος με λιγότερες από δύο υποκαταστάσεις NRTI.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο χρονικά μεσοσταθμισμένος μέσος όρος της διαφοράς της μεταβολής από την έναρξη του HIV RNA σε διάστημα 48 εβδομάδων (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στην Εβδομάδα 48<sup>a</sup> και στην Εβδομάδα 96 (Μελέτη 045)**

Παράμετρος	ATV/RTV <sup>β</sup> (300 mg/100 mg άπαξ ημερησίως) (n=120)		LPV/RTV <sup>γ</sup> (400 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως) (n=123)		Χρονικά μεσοσταθμισμένη διαφορά ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI <sup>δ</sup> ]	
	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96
<b>Μέση Μεταβολή HIV RNA από την Αρχική Τιμή, log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml</b>						
Όλοι οι ασθενείς	-1,93 (n=90 <sup>ε</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 RNA &lt;50 αντίγραφα/ml, %<sup>στ</sup> (ανταποκρινόμενοι/αξιολογήσιμοι)</b>						
Όλοι οι ασθενείς	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml ανά επιλεγμένες αρχικές υποκαταστάσεις PI,<sup>στ, η</sup> % (ανταποκρινόμενοι/αξιολογήσιμοι)</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>Μέση Μεταβολή CD4 από την Αρχική Τιμή, κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>						
Όλοι οι ασθενείς	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

<sup>a</sup> Η μέση τιμή των CD4 κυττάρων κατά την έναρξη, ήταν 344 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος: 14 έως 1.543 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και το μέσο επίπεδο HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την έναρξη ήταν 4,4 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος: 2,6 έως 5,88 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml).

<sup>β</sup> ATV/RTV με φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη/εμτρισιταμίνη (σταθερή δόση 300 mg/200 mg δισκία άπαξ ημερησίως).

<sup>γ</sup> LPV/RTV με φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη/εμτρισιταμίνη (σταθερή δόση 300 mg/200 mg δισκία άπαξ ημερησίως).

<sup>δ</sup> Διάστημα εμπιστοσύνης.

<sup>ε</sup> Αριθμός αξιολογήσιμων ασθενών.

<sup>στ</sup> Ανάλυση πρόθεσης θεραπείας, όπου οι ελλείπουσες τιμές θεωρήθηκαν ως αποτυχίες. Οι ανταποκρινόμενοι υπό LPV/RTV που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία πριν την Εβδομάδα 96 αποκλείονται από την ανάλυση της Εβδομάδας 96. Το ποσοστό των ασθενών με HIV RNA < 400 αντίγραφα/ml ήταν 53% και 43% για ATV/RTV και 54% και 46% για LPV/RTV στις εβδομάδες 48 και 96 αντίστοιχα.

<sup>η</sup> Επιλεγμένες υποκαταστάσεις περιλαμβάνουν κάθε μεταβολή στις θέσεις L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, και L90 (0-2, 3, 4 ή περισσότερο) στην αρχική κατάσταση.

NA = μη εφαρμόσιμο.

Κατά τις 48 εβδομάδες θεραπείας, οι μέσες μεταβολές των επιπέδων HIV RNA από την αρχική κατάσταση για τους συνδυασμούς αταζαναβίρη + ριτοναβίρη και λοπιναβίρη + ριτοναβίρη ήταν παρόμοιες (μη κατωτερότητα). Ελήφθησαν συνεκτικά αποτελέσματα με τη μέθοδο ανάλυσης της προώθησης της τελευταίας παρατήρησης (χρονικά μεσοσταθμισμένη διαφορά της μεταβολής 0,11, 97,5% διάστημα εμπιστοσύνης [-0,15, 0,36]). Με ανάλυση με βάση τη χορηγηθείσα θεραπεία, αποκλείοντας τις τιμές που έλειπαν, τα ποσοστά των ασθενών με HIV RNA < 400 αντίγραφα/ml (< 50 αντίγραφα/ml) στο σκέλος του σχήματος αταζαναβίρη + ριτοναβίρη και στο σκέλος του σχήματος λοπιναβίρη + ριτοναβίρη ήταν 55% (40%) και 56% (46%), αντιστοίχως.

Κατά τις 96 εβδομάδες θεραπείας, οι μέσες μεταβολές του HIV RNA από την έναρξη για τους συνδυασμούς αταζαναβίρη + ριτοναβίρη και λοπιναβίρη + ριτοναβίρη πληρούσαν τα κριτήρια για μη κατωτερότητα με βάση τις παρατηρηθείσες περιπτώσεις. Ελήφθησαν συνεκτικά αποτελέσματα με τη μέθοδο ανάλυσης της προώθησης της τελευταίας παρατήρησης. Με ανάλυση με βάση τη χορηγηθείσα θεραπεία, αποκλείοντας τις τιμές που έλειπαν, τα ποσοστά των ασθενών με HIV RNA <400 αντίγραφα/ml (<50 αντίγραφα/ml) για το συνδυασμό αταζαναβίρη + ριτοναβίρη ήταν 84% (72%) και για το συνδυασμό λοπιναβίρη + ριτοναβίρη ήταν 82% (72%). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι κατά τη στιγμή της ανάλυσης των 96 εβδομάδων, το 48% συνολικά των ασθενών παρέμεινε στη μελέτη.

Το σχήμα αταζαναβίρη + σακουιναβίρη απεδείχθη υποδεέστερο του σχήματος λοπιναβίρη + ριτοναβίρη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας, της ανοχής και της αποτελεσματικότητας της αταζαναβίρης βασίζεται σε δεδομένα από την ανοικτού σχεδιασμού πολυκεντρική κλινική δοκιμή AI424-020 που διεξήχθη σε ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως 21 ετών. Συνολικά σε αυτή τη μελέτη, 182 παιδιατρικοί ασθενείς (81 που δεν είχαν προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία και 101 που είχαν εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία) έλαβαν άπαξ ημερησίως αταζαναβίρη (σε μορφή καψακίου ή κόπωσης), με ή χωρίς ριτοναβίρη, σε συνδυασμό με δύο NRTI.

Τα κλινικά δεδομένα που προέκυψαν από αυτή τη μελέτη είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση της αταζαναβίρης (με ή χωρίς ριτοναβίρη) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που παρατηρήθηκαν σε 41 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 ετών έως κάτω των 18 ετών που έλαβαν καψάκια αταζαναβίρης με ριτοναβίρη παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Για παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν πρώτη φορά αγωγή, η μέση τιμή των CD4 κυττάρων κατά την έναρξη ήταν 344 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος: 2 έως 800 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή του HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την έναρξη ήταν 4,67 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος: 3,70 έως 5,00 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml). Για παιδιατρικούς ασθενείς με εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία, η μέση τιμή των CD4 κυττάρων κατά την έναρξη ήταν 522 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος: 100 έως 1.157 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή του HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την έναρξη ήταν 4,09 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος: 3,28 έως 5,00 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml).

**Πίνακας 7: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας (παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 6 ετών έως κάτω των 18 ετών) στην Εβδομάδα 48 (Μελέτη AI424-020)**

Παράμετρος	Ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αγωγή με καψάκια αταζαναβίρης/ριτοναβίρη (300 mg/100 mg άπαξ ημερησίως) n=16	Ασθενείς που έχουν ήδη λάβει αγωγή με καψάκια αταζαναβίρης/ριτοναβίρη (300 mg/100 mg άπαξ ημερησίως) n=25
<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml, %<sup>a</sup></b>		
Όλοι οι ασθενείς	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNA &lt;400 αντίγραφα/ml, %<sup>a</sup></b>		
Όλοι οι ασθενείς	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>Μέση Μεταβολή CD4 από την Αρχική Τιμή, κύτταρα/mm<sup>3</sup></b>		
Όλοι οι ασθενείς	293 (n=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )



<b>HIV RNA &lt;50 αντίγραφα/ml ανά επιλεγμένες αρχικές υποκαταστάσεις PI,<sup>γ</sup> % (ανταποκρινόμενοι/αξιολογήσιμοι<sup>δ</sup>)</b>		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥4	NA	0 (0/3)

<sup>α</sup> ΙΤΤ ανάλυση, όπου οι ελλείπουσες τιμές θεωρήθηκαν ως αποτυχίες.

<sup>β</sup> Αριθμός αξιολογήσιμων ασθενών.

<sup>γ</sup> PI μείζων L24I, D30N, V32I, L33F, M46I, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI ελάσσων: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>δ</sup> Περιλαμβάνει ασθενείς με δεδομένα αντίστασης στην έναρξη της μελέτης.

NA = μη εφαρμόσιμο.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης αξιολογήθηκε σε υγιείς ενήλικες εθελοντές και σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων. Η φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης επιδεικνύει μια μη γραμμική κατανομή.

**Απορρόφηση:** σε ασθενείς με λοίμωξη HIV (n= 33, συνδυασμένες μελέτες), πολλαπλές δόσεις αταζαναβίρης 300 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως και με τροφή έδωσαν μια γεωμετρική μέση (CV%) τιμή C<sub>max</sub> της αταζαναβίρης 4.466 (42%) ng/ml, με χρόνο έως τη C<sub>max</sub> περίπου 2,5 ώρες. Η γεωμετρική μέση τιμή (CV%) των C<sub>min</sub> και AUC της αταζαναβίρης ήταν 654 (76%) ng/ml και 44.185 (51%) ng•h/ml, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV (n=13), πολλαπλές δόσεις αταζαναβίρης 400 mg (χωρίς ριτοναβίρη) άπαξ ημερησίως με τροφή έδωσαν μια γεωμετρική μέση τιμή (CV%) C<sub>max</sub> για την αταζαναβίρη 2.298 (71) ng/ml, με χρόνο έως τη C<sub>max</sub> περίπου 2,0 ώρες. Η γεωμετρική μέση τιμή (CV%) των C<sub>min</sub> και AUC για την αταζαναβίρη ήταν 120 (109) ng/ml και 14.874 (91) ng•h/ml, αντίστοιχα.

**Επίδραση τροφής:** η συγχορήγηση αταζαναβίρης και ριτοναβίρης με τροφή βελτιστοποιεί τη βιοδιαθεσιμότητα της αταζαναβίρης. Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 300 mg αταζαναβίρης και δόσης 100 mg ριτοναβίρης με ελαφρύ γεύμα είχε ως αποτέλεσμα 33% αύξηση της AUC και 40% αύξηση της C<sub>max</sub> και της συγκέντρωσης 24-ώρου της αταζαναβίρης σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Η συγχορήγηση με γεύμα υψηλό σε λιπαρά, δεν επηρέασε την AUC της αταζαναβίρης σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας και η C<sub>max</sub> ήταν εντός του 11% των τιμών νηστείας. Η συγκέντρωση 24-ώρου μετά από γεύμα υψηλό σε λιπαρά αυξήθηκε κατά περίπου 33% λόγω καθυστερημένης απορρόφησης. Ο διάμεσος T<sub>max</sub> αυξήθηκε από 2,0 σε 5,0 ώρες. Η χορήγηση αταζαναβίρης με ριτοναβίρη είτε με ελαφρύ γεύμα ή με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μείωσε το συντελεστή διακύμανσης για την AUC και την C<sub>max</sub> κατά περίπου 25% σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Για να ενισχυθεί η βιοδιαθεσιμότητα και να ελαχιστοποιηθεί η διακύμανση, η αταζαναβίρη πρέπει να λαμβάνεται με τροφή.

**Κατανομή:** η αταζαναβίρη δεσμευόταν περίπου κατά 86% από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου ορού, για εύρος συγκεντρώσεων από 100 έως 10.000 ng/ml. Η αταζαναβίρη δεσμεύεται και από το άλφα-1-γλυκοπρωτεϊνικό οξύ (AAG) και την λευκωματίνη σε παρόμοιο βαθμό (89% και 86%, αντίστοιχα, στα 1.000 ng/ml). Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, στους οποίους χορηγήθηκε αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως μαζί με ελαφρύ γεύμα για 12 εβδομάδες, η αταζαναβίρη ανιχνεύθηκε στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και το σπέρμα.

**Μεταβολισμός:** μελέτες σε ανθρώπους και μελέτες *in vitro* που χρησιμοποίησαν μικροσώμα ανθρώπινου ήπατος έδειξαν ότι η αταζαναβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ισοένζυμο CYP3A4 σε οξυγονωμένους μεταβολίτες. Οι μεταβολίτες στη συνέχεια απεκκρίνονται στη χολή είτε ως ελεύθεροι είτε ως γλυκουρονιδιωμένοι μεταβολίτες. Συμπληρωματικές, ήσσονος σημασίας μεταβολικές οδοί ήταν η N-απαλκυλίωση και η υδρόλυση. Δύο ελάσσονος σημασίας μεταβολίτες της αταζαναβίρης στο πλάσμα έχουν χαρακτηριστεί. Κανένας μεταβολίτης δεν έδειξε αντιακή δραστηριότητα *in vitro*.

**Αποβολή:** μετά από εφάπαξ δόση 400-mg <sup>14</sup>C-αταζαναβίρης, το 79% και το 13% της συνολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Το αναλλοίωτο φάρμακο

αντιστοιχούσε περίπου στο 20% και το 7% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Η μέση απέκκριση του αναλλοίωτου φαρμάκου στα ούρα ήταν 7% μετά από 2 εβδομάδες χορήγησης 800 mg άπαξ ημερησίως. Σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HIV (n= 33, συνδυασμένες μελέτες) ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής εντός του δοσολογικού διαστήματος για την αταζαναβίρη ήταν 12 ώρες στη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από δόση 300 mg ημερησίως μαζί με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως και μαζί με ελαφρύ γεύμα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

**Νεφρική δυσλειτουργία:** σε υγιή άτομα, η νεφρική αποβολή της αμετάβλητης αταζαναβίρης ήταν περίπου το 7% της χορηγηθείσας δόσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για την αταζαναβίρη με τη ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η αταζαναβίρη (χωρίς ριτοναβίρη) έχει μελετηθεί σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (n=20), περιλαμβανομένων εκείνων σε αιμοδιάλυση, σε πολλαπλές δόσεις των 400 mg άπαξ ημερησίως. Παρόλο που αυτή η μελέτη είχε κάποιους περιορισμούς (π.χ. δεν μελετήθηκαν οι συγκεντρώσεις του αδέσμευτου φαρμάκου), τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της αταζαναβίρης μειώθηκαν κατά 30% έως 50% σε ασθενείς που υπόκειντο σε αιμοδιάλυση, έναντι ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ο μηχανισμός αυτής της μείωσης δεν είναι γνωστός. (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

**Ηπατική δυσλειτουργία:** η αταζαναβίρη μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ. Η αταζαναβίρη (χωρίς ριτοναβίρη) έχει μελετηθεί σε ενήλικα άτομα με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (14 άτομα Κατηγορίας B κατά Child-Pugh και 2 άτομα Κατηγορίας C κατά Child-Pugh) μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 400 mg. Η μέση AUC<sub>(0-∞)</sub> ήταν κατά 42% μεγαλύτερη σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία από ότι σε υγιή άτομα. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αταζαναβίρης σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία ήταν 12,1 ώρες έναντι 6,4 ωρών σε υγιή άτομα. Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης μετά από δόση 300 mg με ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης με ή χωρίς ριτοναβίρη αναμένεται να αυξηθούν σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

**Ηλικία/Φύλο:** μια μελέτη φαρμακοκινητικής της αταζαναβίρης διεξήχθη σε 59 υγιείς άνδρες και γυναίκες (29 νεαρής ηλικίας, 30 ηλικιωμένους). Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην φαρμακοκινητική βασισόμενες στην ηλικία ή το φύλο.

**Φυλή:** μια φαρμακοκινητική ανάλυση των δειγμάτων πληθυσμού των κλινικών μελετών Φάσης II έδειξε ότι δεν υπάρχει επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης.

#### **Κύηση:**

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής από έγκυες γυναίκες με λοίμωξη HIV που έλαβαν καψάκια αταζαναβίρης μαζί με ριτοναβίρη παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8: Σταθεροποιημένη Κατάσταση της Φαρμακοκινητικής της Αταζαναβίρης με ριτοναβίρη σε Έγκυες Γυναίκες με λοίμωξη HIV σε Μεταγενεματική Κατάσταση**

Φαρμακοκινητική Παράμετρος	αταζαναβίρη 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg		
	2ο Τρίμηνο (n=9)	3 <sup>ο</sup> Τρίμηνο (n=20)	μετά τον τοκετό <sup>a</sup> (n=36)
C <sub>max</sub> ng/ml Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C <sub>min</sub> ng/ml <sup>b</sup> Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

<sup>α</sup> Οι μέγιστες συγκεντρώσεις και οι AUC της αταζαναβίρης βρέθηκαν να είναι περίπου 26-40% υψηλότερες κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον τοκετό (4-12 εβδομάδες) από εκείνες που παρατηρήθηκαν στο παρελθόν σε μη εγκυμονούσες ασθενείς με λοίμωξη HIV. Οι κατώτατες συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης στο πλάσμα ήταν περίπου δύο φορές υψηλότερες κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον τοκετό συγκρινόμενες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο παρελθόν σε μη εγκυμονούσες ασθενείς με λοίμωξη HIV.

<sup>β</sup> C<sub>min</sub> είναι η συγκέντρωση 24 ώρες μετά τη δόση.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει μια τάση προς μια υψηλότερη κάθαρση στα μικρότερα παιδιά ύστερα από κανονικοποίηση ως προς το σωματικό βάρος. Ως αποτέλεσμα, παρατηρείται μεγαλύτερη αναλογία μέγιστης προς κατώτατη τιμή, ωστόσο στις συνιστώμενες δόσεις, οι τιμές γεωμετρικού μέσου έκθεσης στην αταζαναβίρη (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> και AUC) σε παιδιατρικούς ασθενείς αναμένεται να είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, που έγιναν σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους, τα σχετιζόμενα με την αταζαναβίρη ευρήματα γενικά περιορίζονταν στο ήπαρ και περιελάμβαναν γενικά ελάχιστες έως μέτριες αυξήσεις της χολερυθρίνης ορού και των ηπατικών ενζύμων, σχηματισμό ηπατοκυτταρικών κενотоπιών και υπερτροφία καθώς επίσης και μονοκυτταρική ηπατική νέκρωση σε θηλυκούς ποντικούς μόνο. Οι συστηματικές εκθέσεις στην αταζαναβίρη σε ποντικούς (άρρηνες), αρουραίους και σκύλους σε δόσεις που σχετίζονταν με ηπατικές μεταβολές ήταν τουλάχιστον ισοδύναμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους που τους χορηγήθηκε δόση 400 mg άπαξ ημερησίως. Σε θηλυκούς ποντικούς, η έκθεση στην αταζαναβίρη σε δόση που προκάλεσε μονοκυτταρική νέκρωση, ήταν 12 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση που παρατηρείται σε ανθρώπους που τους χορηγήθηκαν 400 mg άπαξ ημερησίως. Η χοληστερόλη ορού και η γλυκόζη ήταν ελάχιστα έως μέτρια αυξημένες στους αρουραίους αλλά όχι στους ποντικούς ή στους σκύλους.

Κατά τη διάρκεια μελετών *in vitro*, κλωνοποιημένος ανθρώπινος καρδιακός διάυλος καλίου (hERG), ανεστάλη κατά 15% σε συγκέντρωση (30 μM) αταζαναβίρης, που αντιστοιχεί σε 30-πλάσια συγκέντρωση της ελεύθερης ουσίας στη C<sub>max</sub> των ανθρώπων. Παρόμοιες συγκεντρώσεις αταζαναβίρης αύξησαν κατά 13% τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (APD<sub>90</sub>) σε μελέτη inών Purkinje από κουνέλια. Ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές (φλεβοκομβική βραδυκαρδία, επιμήκυνση του διαστήματος PR, επιμήκυνση του διαστήματος QT και επιμήκυνση του συμπλέγματος QRS) παρατηρήθηκαν μόνο σε μια αρχική 2 εβδομάδων μελέτη από στόματος τοξικότητας που έγινε σε σκύλους. Μεταγενέστερες μελέτες από στόματος τοξικότητας διάρκειας 9 μηνών σε σκύλους δεν έδειξαν καμία ηλεκτροκαρδιογραφική μεταβολή σχετιζόμενη με το φάρμακο. Η κλινική σημασία αυτών των μη κλινικών δεδομένων δεν είναι γνωστή. Πιθανές καρδιακές επιδράσεις του προϊόντος αυτού στους ανθρώπους δεν μπορούν να αποκλειστούν (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η πιθανότητα επιμήκυνσης του PR θα πρέπει να εξετάζεται σε περιπτώσεις λήψης υπερβολικής δόσης (βλ. παράγραφο 4.9).

Σε μία μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυονικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η αταζαναβίρη άλλαξε τον οιστρικό κύκλο χωρίς επιδράσεις στο ζευγάρι ή στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια σε δόσεις τοξικές για τις μητέρες. Σε κουνέλια που κυοφορούσαν, παρατηρήθηκαν μακροσκοπικές βλάβες του στομάχου και των εντέρων σε νεκρά ή ετοιμοθάνατα θηλυκά κουνέλια σε δόσεις για τη μητέρα 2-πλάσιες και 4-πλάσιες από την υψηλότερη δόση που χορηγήθηκε στην τελική μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης. Στην εκτίμηση της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η αταζαναβίρη προκάλεσε παροδική μείωση του σωματικού βάρους στους απογόνους σε δόση τοξική για τη μητέρα. Η συστηματική έκθεση στην αταζαναβίρη σε δόσεις που είχαν ως αποτέλεσμα τοξικότητα στη μητέρα ήταν τουλάχιστον ίση έως ελαφρώς μεγαλύτερη από αυτήν που παρατηρήθηκε σε ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκαν 400 mg άπαξ ημερησίως.

Η αταζαναβίρη ήταν αρνητική σε ένα προσδιορισμό ανάστροφης μετάλλαξης κατά Ames, αλλά προκάλεσε χρωμοσωμικές εκτροπές *in vitro* τόσο παρουσία όσο και απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Σε μελέτες *in vivo* σε αρουραίους, η αταζαναβίρη δεν προκάλεσε μικροπυρήνες στο μυελό των οστών, βλάβη του DNA στο δωδεκαδάκτυλο (προσδιορισμός comet), ή μη

προγραμματισμένη αποκατάσταση του DNA στο ήπαρ σε συγκεντρώσεις πλάσματος και ιστών μεγαλύτερες από αυτές που είχαν κλαστογόνο δράση *in vitro*.

Σε μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με την αταζαναβίρη σε ποντικούς και αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα περιστατικά καλοήθων ηπατικών αδενωμάτων μόνο σε θηλυκούς ποντικούς. Τα αυξημένα περιστατικά των καλοήθων ηπατικών αδενωμάτων σε θηλυκούς ποντικούς ήταν πιθανώς δευτερεύοντα των κυτταροτοξικών ηπατικών βλαβών που εκδηλώνονται με μονοκυτταρική νέκρωση και θεωρείται ότι δεν έχουν καμία σημασία για τους ανθρώπους στις προβλεπόμενες θεραπευτικές εκθέσεις. Δεν υπήρξαν ευρήματα ογκογένεσης σε αρσενικούς ποντικούς ή σε αρουραίους.

Η αταζαναβίρη αύξησε τη θολερότητα των κερατοειδών των βοοειδών σε μια *in vitro* μελέτη ερεθισμού του οφθαλμού, δεικνύοντας ότι μπορεί να είναι ερεθιστικό του οφθαλμού όταν έρχεται σε απ' ευθείας επαφή με τον οφθαλμό.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Περιεχόμενο καψακίου

λακτόζη μονοϋδρική  
κροσποβιδόνη (τύπος A)  
μαγνήσιο στεατικό

#### Κέλυφος καψακίου για το Atazanavir Krka 150 mg σκληρά καψάκια

##### Σώμα:

τιτανίου διοξείδιο (E171)  
ζελατίνη

##### Καπάκι:

τιτανίου διοξείδιο (E171)  
σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)  
σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)  
ζελατίνη  
μελάνι:  
κόμμεα λάκκας  
σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)  
καλίου υδροξείδιο

#### Κέλυφος καψακίου για το Atazanavir Krka 200 mg σκληρά καψάκια

##### Σώμα:

τιτανίου διοξείδιο (E171)  
σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)  
σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)  
ζελατίνη

##### Καπάκι:

τιτανίου διοξείδιο (E171)  
σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)  
σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)  
ζελατίνη  
μελάνι:  
κόμμεα λάκκας  
σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)  
καλίου υδροξείδιο

## Κέλυφος καψακίου για το Atazanavir Krka 300 mg σκληρά καψάκια

*Σώμα:*

τιτανίου διοξείδιο (E171)  
ζελατίνη

*Καπάκι:*

τιτανίου διοξείδιο (E171)  
σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)  
σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)  
σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)  
ζελατίνη  
μελάνι:  
κόμμεα λάκκας  
διοξείδιο τιτανίου (E171)  
καλίου υδροξείδιο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 2 μήνες, όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.  
Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

#### Atazanavir Krka 150 mg και 200 mg σκληρά καψάκια

Περιέκτης δισκίων από HDPE με σύστημα κλεισίματος ασφαλείας για παιδιά από PP με αφυγραντικό: 60 σκληρά καψάκια, σε κουτί.

#### Atazanavir Krka 300 mg σκληρά καψάκια

Περιέκτης δισκίων από HDPE με σύστημα κλεισίματος ασφαλείας για παιδιά από PP με αφυγραντικό: 30 σκληρά καψάκια και 90 (3 x 30) σκληρά καψάκια, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

*150 mg σκληρά καψάκια:*

60 σκληρά καψάκια: EU/1/19/1353/001

*200 mg σκληρά καψάκια:*

60 σκληρά καψάκια: EU/1/19/1353/002

*300 mg σκληρά καψάκια:*

30 σκληρά καψάκια: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) σκληρά καψάκια: EU/1/19/1353/004

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Μαρτίου 2019

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Atazanavir Krka 150 mg σκληρά καψάκια

αταζαναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg αταζαναβίρης (ως θειϊκό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική.

Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 2 μήνες, όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.  
Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1353/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Atazanavir Krka 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΕΡΙΕΚΤΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Atazanavir Krka 150 mg σκληρά καψάκια  
αταζαναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg αταζαναβίρης (ως θειϊκό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο  
60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση  
Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 2 μήνες, όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.  
Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1353/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Atazanavir Krka 200 mg σκληρά καψάκια

αταζαναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg αταζαναβίρης (ως θειϊκό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική.

Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 2 μήνες, όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.  
Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1353/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Atazanavir Krka 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΕΡΙΕΚΤΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Atazanavir Krka 200 mg σκληρά καψάκια  
αταζαναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg αταζαναβίρης (ως θειϊκό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο  
60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση  
Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 2 μήνες, όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.  
Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1353/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Atazanavir Krka 300 mg σκληρά καψάκια

αταζαναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 300 mg αταζαναβίρης (ως θεϊκό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική.

Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο

30 σκληρά καψάκια

90 (3 x 30) σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 2 μήνες, όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.  
Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1353/003 30 σκληρά καψάκια  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) σκληρά καψάκια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Atazanavir Krka 300 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΕΡΙΕΚΤΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Atazanavir Krka 300 mg σκληρά καψάκια  
αταζαναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 300 mg αταζαναβίρης (ως θειικό άλας).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο  
30 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση  
Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 2 μήνες, όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.  
Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1353/003 30 σκληρά καψάκια  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) σκληρά καψάκια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Atazanavir Krka 150 mg σκληρά καψάκια**  
**Atazanavir Krka 200 σκληρά καψάκια**  
**Atazanavir Krka 300 mg σκληρά καψάκια**  
αταζαναβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Atazanavir Krka και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Atazanavir Krka
3. Πώς να πάρετε το Atazanavir Krka
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Atazanavir Krka
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Atazanavir Krka και ποια είναι η χρήση του**

**Το Atazanavir Krka είναι ένα αντιυικό (ή αντιρετροϊκό) φάρμακο.** Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς πρωτεάσης*. Τα φάρμακα αυτά ελέγχουν τη λοίμωξη από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) σταματώντας μια πρωτεΐνη που χρειάζεται ο HIV για τον πολλαπλασιασμό του. Δρουν μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας και αυτό με τη σειρά του, ενισχύει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Με τον τρόπο αυτό το Atazanavir Krka ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV.

Τα καψάκια Atazanavir Krka μπορεί να χρησιμοποιηθούν από ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών και μεγαλύτερα. Ο γιατρός σας, σας συνταγογράφησε το Atazanavir Krka επειδή έχετε προσβληθεί από τον HIV που προκαλεί το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS). Συνήθως συνταγογραφείται μαζί με άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός αυτών των φαρμάκων μαζί με το Atazanavir Krka είναι ο καλύτερος για σας.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Atazanavir Krka**

**Μην πάρετε το Atazanavir Krka**

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στην αταζαναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- **σε περίπτωση που έχετε μετρίου βαθμού ή σοβαρά προβλήματα ήπατος.** Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική πάθησή σας πριν αποφασίσει αν μπορείτε να πάρετε το Atazanavir Krka
- **σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα αυτά:** βλ. επίσης *Άλλα φάρμακα και Atazanavir Krka*
  - ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
  - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (συνήθως χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση αλλεργικών συμπτωμάτων, τα φάρμακα αυτά μπορεί να διατίθενται χωρίς ιατρική



- συνταγή), σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της γαστρικής παλινδρόμησης, που μερικές φορές αποκαλείται καούρα), πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας), κινιδίνη ή μπεπριδίνη (χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού), εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, μεθυλεργοβίνη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των πονοκεφάλων), και αλφουζοσίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου προστατικού αδένου)
- κουετιαπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής), λουρασιδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας)
  - φάρμακα που περιέχουν βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*, ένα σκεύασμα φυτικής προέλευσης)
  - τριαζολάμη και από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να σας ανακουφίσει από το άγχος)
  - λομιταπίδη, σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα)
  - προϊόντα που περιέχουν γκραζοπρεβίρη, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού σταθερής δόσης ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης και του συνδυασμού σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από ηπατίτιδα C)

Μην παίρνετε σιλδεναφίλη μαζί με Atazanavir Krka όταν η σιλδεναφίλη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Η σιλδεναφίλη χρησιμοποιείται επίσης για τη στυτική δυσλειτουργία. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε σιλδεναφίλη για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν κάποιο από αυτά ισχύει για σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

**Το Atazanavir Krka δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV.** Μπορεί να εξακολουθείτε να εμφανίζετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV.

Μερικά άτομα θα πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερος πριν πάρουν ή ενόσω παίρνουν το Atazanavir Krka. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Atazanavir Krka και βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός σας γνωρίζει:

- εάν έχετε ηπατίτιδα Β ή C
- εάν εμφανίζετε σημεία ή συμπτώματα χολόλιθων (πόνος στη δεξιά πλευρά του στομάχου)
- εάν έχετε αιμοφιλία τύπου Α ή Β
- εάν χρειάζεστε αιμοκάθαρση

Το Atazanavir Krka μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.

Έχουν αναφερθεί πέτρες στα νεφρά ασθενών που έλαβαν αταζαναβίρη. Εάν παρουσιάσετε σημεία ή συμπτώματα για πέτρες στα νεφρά (πόνος στη μια πλευρά σας, αίμα στα ούρα σας, πόνος κατά την ούρηση), παρακαλείσθε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως.

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού, που βοηθούν τον οργανισμό να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις που πιθανόν να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλείσθε όπως ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης σας. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε

συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και κατευθύνεται προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού μπορεί να αναπτύξουν μία νόσο των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση οινοπνευματωδών, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της νόσου. Ενδείξεις οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, οι ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και η δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Υπερχολερυθριναιμία (αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης στο αίμα) έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς που λάμβαναν αταζαναβίρη. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπιο κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Σοβαρό δερματικό εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν αταζαναβίρη. Εάν εμφανίσετε εξάνθημα ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν παρατηρήσετε μεταβολή στον τρόπο που κτυπά η καρδιά σας (μεταβολές του καρδιακού ρυθμού), παρακαλείσθε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας. Στα παιδιά που παίρνουν Atazanavir Krka μπορεί να απαιτηθεί παρακολούθηση της καρδιάς τους. Ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει για αυτό.

## **Παιδιά**

**Μην δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά** ηλικίας κάτω των 3 μηνών που ζυγίζουν λιγότερο από 5 kg. Η χρήση του Atazanavir Krka σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών που ζυγίζουν λιγότερο από 5 kg δεν έχει μελετηθεί λόγω του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών.

## **Άλλα φάρμακα και Atazanavir Krka**

**Δεν πρέπει να παίρνετε το Atazanavir Krka με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά καταγράφονται στην παράγραφο Μην πάρετε το Atazanavir Krka, στην αρχή της Παραγράφου 2.

Υπάρχουν άλλα φάρμακα που δεν μπορούν να αναμιχθούν με το Atazanavir Krka. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε τα ακόλουθα:

- άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV (π.χ. ινδιναβίρη, νεβιραπίνη και εφραβιρένζη)
- Σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαπρεβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- σιλδεναφίλη, βαρδεναφίλη ή ταδαλαφίλη (χρησιμοποιούνται από άνδρες για την αντιμετώπιση της ανικανότητας (στυτική δυσλειτουργία))
- εάν παίρνετε κάποιο από στόματος αντισυλληπτικό ("**το Χάπι**") με το Atazanavir Krka για την αποφυγή εγκυμοσύνης, σιγουρευτείτε ότι το παίρνετε ακριβώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας και μην παραλείψετε καμία δόση
- οποιαδήποτε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων σχετικών με τα οξέα του στομάχου (π.χ. αντιόξινα τα οποία πρέπει να λαμβάνονται 1 ώρα πριν τη λήψη του Atazanavir Krka ή 2 ώρες μετά τη λήψη του Atazanavir Krka, Η<sub>2</sub>-αποκλειστές όπως η φαμοτιδίνη και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων όπως η ομεπραζόλη)
- φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τη μείωση της καρδιακής συχνότητας ή τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού (αμιωδαρόνη, διλτιαζέμη, συστηματικώς χορηγούμενη λιδοκαΐνη, βεραπαμίλη)

- ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη και φλουβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερίνης στο αίμα)
- σαλμετερόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άσθματος)
- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους και σιρόλιμους (φάρμακα που μειώνουν τη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος)
- ορισμένα αντιβιοτικά (ριφαμπουτίνη, κλαριθρομυκίνη)
- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, και βορικοναζόλη (αντιμυκητιασικά)
- απιξαμπάνη, δαβιγατράνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη και βαρφαρίνη (αντιπηκτικά, που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των θρόμβων του αίματος)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, λαμοτριγίνη (αντιεπιληπτικά)
- ιρινοτεκάνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου)
- κατασταλτικοί παράγοντες (π.χ. μιδαζολάμη χορηγούμενη με ένεση)
- βουπρενορφίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή και του πόνου).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη ριτοναβίρη, ένα φάρμακο που λαμβάνεται μαζί με το Atazanavir Krka. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φλουτικαζόνη ή βουδεσονίδη (χορηγούνται ενδορρινικά ή εισπνέονται για τη θεραπεία των αλλεργικών συμπτωμάτων ή του άσθματος).

#### **Το Atazanavir Krka με τροφή και ποτό**

Είναι σημαντικό να παίρνετε το Atazanavir Krka με τροφή (ένα γεύμα ή ένα χορταστικό κολατσιό), διότι αυτό βοηθά τον οργανισμό να απορροφήσει το φάρμακο.

#### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Η αταζαναβίρη, η δραστική ουσία του Atazanavir Krka, απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ασθενείς δεν πρέπει να θηλάζουν ενόσω παίρνουν το Atazanavir Krka.

Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει **να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Εάν αισθανθείτε ζάλη ή λιποθυμία, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

#### **Το Atazanavir Krka περιέχει λακτόζη μονοϋδρική**

Εάν ο γιατρός σας, σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **3. Πώς να πάρετε το Atazanavir Krka**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας. Έτσι, μπορείτε να είστε σίγουρος(η) ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και ότι μειώνετε τον κίνδυνο να αναπτύξει ο ιός ανοχή στη θεραπεία.

**Η συνιστώμενη δόση καψακίων Atazanavir Krka για ενήλικες είναι 300 mg μία φορά την ημέρα μαζί με 100 mg ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα και μαζί με τροφή, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας μπορεί να ρυθμίσει τη δόση του Atazanavir Krka σύμφωνα με την αντι-HIV θεραπεία σας.**

**Για παιδιά (ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών), ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει για τη σωστή δόση που βασίζεται στο σωματικό βάρος του παιδιού σας.** Η δόση των καψακίων Atazanavir Krka για παιδιά υπολογίζεται από το σωματικό βάρος και λαμβάνεται μια φορά την ημέρα με τροφή μαζί με 100 mg ριτοναβίρης όπως αναφέρεται παρακάτω:

Σωματικό βάρος (kg)	Atazanavir Krka Δόση μια φορά την ημέρα (mg)	Ριτοναβίρη Δόση* μια φορά την ημέρα (mg)
15 έως κάτω από 35	200	100
τουλάχιστον 35	300	100

\*Καψάκια, δισκία ή πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης μπορεί να χρησιμοποιηθούν.

Μπορεί να διατίθενται άλλες μορφές αυτού του φαρμάκου για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 3 μηνών και βάρους τουλάχιστον 5 kg (βλ. τη σχετική Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για εναλλακτικές μορφές). Η μετάβαση σε καψάκια από άλλες μορφές συνιστάται αμέσως μόλις οι ασθενείς είναι ικανοί να καταπίνουν σταθερά τα καψάκια.

**Πάρτε τα καψάκια Atazanavir Krka με τροφή** (ένα γεύμα ή ένα χορταστικό κολατσιό). Καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα.

**Μην ανοίγετε τα καψάκια.**

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Atazanavir Krka από την κανονική**

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε υπερβολική ποσότητα Atazanavir Krka, μπορεί να εμφανιστεί κιτρίνισμα του δέρματος και/ή των ματιών (ίκτηρος) και ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (παράταση του διαστήματος QTc).

Αν κατά λάθος πάρετε μεγαλύτερη ποσότητα καψακίων Atazanavir Krka από αυτή που σας συνέστησε ο γιατρός σας, επικοινωνήστε αμέσως με τον θεράποντα για τον HIV γιατρό σας ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο για συμβουλή.

**Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Atazanavir Krka**

Εάν παραλείψετε μία δόση, πάρτε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατόν με τροφή και κατόπιν πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας στην κανονική της ώρα. Εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

**Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Atazanavir Krka**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Atazanavir Krka πριν μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Κατά τη θεραπεία της λοίμωξης HIV, δεν είναι πάντα εύκολο να διαπιστωθεί ποιες παρενέργειες προκαλούνται από το Atazanavir Krka, ποιες από τα άλλα φάρμακα που παίρνετε, ή ποιες από την ίδια τη λοίμωξη HIV. Ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε ασύνηθες σχετικό με την υγεία σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας HIV μπορεί να υπάρξει αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης αίματος. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής και στην περίπτωση των λιπιδίων αίματος μερικές φορές με τα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αυτές τις αλλαγές.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν αναπτύξετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Έχει αναφερθεί δερματικό εξάνθημα, φαγούρα που μπορεί περιστασιακά να είναι βαριάς μορφής. Το εξάνθημα συνήθως υποχωρεί εντός 2 εβδομάδων χωρίς αλλαγή της θεραπείας σας με αταζαναβίρη. Ενδέχεται να αναπτυχθεί εξάνθημα βαριάς μορφής σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα που μπορεί να είναι σοβαρά. Σταματήστε να παίρνετε το Atazanavir Krka και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν αναπτύξετε εξάνθημα βαριάς μορφής ή εξάνθημα με συμπτώματα τύπου γρίπης, φουσκάλες, πυρετό, στοματικά έλκη, πόνο στους μύες ή στις αρθρώσεις, πρήξιμο στο πρόσωπο, φλεγμονή των ματιών που προκαλεί κοκκίνισμα (επιπεφυκίτιδα), επώδυνα, ζεστά ή κόκκινα εξογκώματα (οζίδια).
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας που προκαλείται από υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα έχει αναφερθεί συχνά. Συνήθως αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν είναι επικίνδυνη στους ενήλικες και στα βρέφη ηλικίας μεγαλύτερης των 3 μηνών, αλλά θα μπορούσε να αποτελεί σύμπτωμα κάποιου σοβαρού προβλήματος. Εάν το δέρμα ή το λευκό μέρος των ματιών σας αποκτήσουν κίτρινο χρώμα, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- Περιστασιακά μπορεί να παρουσιαστούν αλλαγές στον τρόπο που χτυπάει η καρδιά σας (μεταβολή του καρδιακού ρυθμού). Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν αισθανθείτε ζάλη, τάση λιποθυμίας ή εάν λιποθυμήσετε ξαφνικά. Αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα σοβαρού καρδιακού προβλήματος.
- Όχι συχνά μπορεί να εμφανιστούν ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το Atazanavir Krka και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν έχετε ηπατικά προβλήματα, περιλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β ή C, αυτά ενδέχεται να επιδεινωθούν. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σκουρόχρωμα ούρα (στο χρώμα του τσαγιού), φαγούρα, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας, πόνο γύρω από την περιοχή του στομάχου, ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή ναυτία.
- Όχι συχνά τα άτομα που παίρνουν αταζαναβίρη εμφανίζουν προβλήματα με τη χοληδόχο κύστη. Τα συμπτώματα των προβλημάτων με τη χοληδόχο κύστη μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στα δεξιά ή στο μέσον του επάνω μέρους της περιοχής του στομάχου, ναυτία, έμετο, πυρετό ή κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας.
- Το Atazanavir Krka μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.
- Όχι συχνά τα άτομα που παίρνουν αταζαναβίρη εμφανίζουν πέτρες στα νεφρά. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα που σχετίζονται με πέτρες στα νεφρά, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο χαμηλά στην πλάτη ή χαμηλά στην περιοχή του στομάχου, αίμα στα ούρα σας ή πόνο κατά την ούρηση.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με αταζαναβίρη είναι οι ακόλουθες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πονοκέφαλος
- έμετος, διάρροια, κοιλιακός πόνος (δυσφορία από στομαχικό πόνο), ναυτία, δυσπεψία (δυσκολία στην πέψη)
- κόπωση (υπερβολική κούραση)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, αδυναμία, μυρμήγκιασμα ή πόνος στους βραχίονες και στα πόδια)
- υπερευαισθησία (αλλεργική αντίδραση)
- εξασθένιση (ασυνήθης κούραση ή αδυναμία)
- σωματικό βάρος μειωμένο, αύξηση σωματικού βάρους, ανορεξία (απώλεια όρεξης), όρεξη αυξημένη
- κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου
- αποπροσανατολισμός, αμνησία (απώλεια μνήμης), ζάλη, υπνηλία (νύστα), ανώμαλα όνειρα
- συγκοπή (λιποθυμία), υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση)
- δύσπνοια (λαχάνιασμα)

- παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος), γαστρίτιδα (φλεγμονή του στομάχου), αφθώδης στοματίτιδα (έλκη στόματος και επιχείλιος έρπης), δυσγευσία (μειωμένη αίσθησης της γεύσης), μετεωρισμός (αέρια), ξηροστομία, διάταση κοιλιάς
- αγγειοοίδημα (σοβαρό πρήξιμο του δέρματος και άλλων ιστών πιο συχνά των χειλιών ή των ματιών)
- αλωπεκία (ασυνήθης απώλεια ή αραιώση μαλλιών), κνησμός (φαγούρα)
- μυϊκή ατροφία (συρρίκνωση των μυών), αρθραλγία (πόνος των αρθρώσεων), μυαλγία (πόνος των μυών)
- διάμεση νεφρίτιδα (φλεγμονή του νεφρού), αιματοουρία (αίμα στα ούρα), πρωτεϊνουρία (περίσσεια πρωτεΐνης στα ούρα), συχνουρία (αυξημένη συχνότητα ούρησης)
- γυναικομαστία (μεγέθυνση του στήθους στους άνδρες)
- πόνος στο στήθος, αίσθημα κακουχίας (γενική αίσθηση αδιαθεσίας), πυρετός
- αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα):

- διαταραχή βαδίσματος (μη φυσιολογικός τρόπος βαδίσματος)
- οίδημα (πρήξιμο)
- ηπατοσπληνομεγαλία (μεγέθυνση του ήπατος και του σπλήνα)
- μυοπάθεια (μύες που πονούν, αδυναμία από ευαισθησία μυών, που δεν οφείλεται σε σωματική άσκηση)
- πόνος νεφρού

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Atazanavir Krka**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από την υγρασία.

Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα είναι 2 μήνες, όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

#### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

##### **Τι περιέχει το Atazanavir Krka**

- Η δραστική ουσία είναι η αταζαναβίρη.  
Atazanavir Krka 150 mg σκληρά καψάκια  
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg αταζαναβίρης (ως θειϊκό άλας).  
Atazanavir Krka 200 mg σκληρά καψάκια  
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg αταζαναβίρης (ως θειϊκό άλας).  
Atazanavir Krka 300 mg σκληρά καψάκια  
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 300 mg αταζαναβίρης (ως θειϊκό άλας).

- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Περιεχόμενο καψακίου: λακτόζη μονοϋδρική, κροσποβιδόνη (τύπου Α) και μαγνήσιο στεατικό.  
Βλ. παράγραφο 2 "Το Atazanavir Krka περιέχει λακτόζη μονοϋδρική".

Κέλυφος καψακίου Atazanavir Krka 150 mg σκληρά καψάκια

*Σώμα:* τιτανίου διοξειδίου (E171) και ζελατίνη

*Καπάκι:* τιτανίου διοξειδίου (E171), σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172), σιδήρου οξειδίου ερυθρό (E172), ζελατίνη και μελάνι (κόμμεα λάκκας, σιδήρου οξειδίου μέλαν (E172), καλίου υδροξειδίου)

Κέλυφος καψακίου Atazanavir Krka 200 mg σκληρά καψάκια

*Σώμα:* τιτανίου διοξειδίου (E171), σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172), σιδήρου οξειδίου ερυθρό (E172) και ζελατίνη

*Καπάκι:* τιτανίου διοξειδίου (E171), σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172), σιδήρου οξειδίου ερυθρό (E172), ζελατίνη και μελάνι (κόμμεα λάκκας, σιδήρου οξειδίου μέλαν (E172), καλίου υδροξειδίου)

Κέλυφος καψακίου Atazanavir Krka 300 mg σκληρά καψάκια

*Σώμα:* τιτανίου διοξειδίου (E171) και ζελατίνη

*Καπάκι:* τιτανίου διοξειδίου (E171), σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172), σιδήρου οξειδίου ερυθρό (E172), σιδήρου οξειδίου μέλαν (E172), ζελατίνη και μελάνι (κόμμεα λάκκας, τιτανίου διοξειδίου (E171), καλίου υδροξειδίου)

**Εμφάνιση του Atazanavir Krka και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Atazanavir Krka 150 mg σκληρά καψάκια

Καψάκιο σκληρής ζελατίνης, μεγέθους 1. Το σώμα του καψακίου είναι χρώματος λευκού ή υπόλευκου, το καπάκι του καψακίου είναι χρώματος καστανο-πορτοκαλί. Το καπάκι του καψακίου είναι εντυπωμένο με την ένδειξη A150 σε μαύρο χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος υποκίτρινου-λευκού έως κίτρινου-λευκού.

Atazanavir Krka 200 mg σκληρά καψάκια

Καψάκιο σκληρής ζελατίνης, μεγέθους 0. Το σώμα και το καπάκι του καψακίου είναι χρώματος καστανο-πορτοκαλί. Το καπάκι του καψακίου είναι εντυπωμένο με την ένδειξη A200 σε μαύρο χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος υποκίτρινου-λευκού έως κίτρινου-λευκού.

Atazanavir Krka 300 mg σκληρά καψάκια

Καψάκιο σκληρής ζελατίνης, μεγέθους 00. Το σώμα του καψακίου είναι χρώματος λευκού ή υπόλευκου, το καπάκι του καψακίου είναι χρώματος σκούρου καφέ. Το καπάκι του καψακίου είναι εντυπωμένο με την ένδειξη A300 σε λευκό χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος υποκίτρινου-λευκού έως κίτρινου-λευκού.

Τα Atazanavir Krka 150 mg και 200 mg σκληρά καψάκια διατίθενται σε περιέκτες που περιέχουν 60 σκληρά καψάκια, σε κουτί.

Το Atazanavir Krka 300 mg σκληρά καψάκια διατίθεται σε περιέκτες που περιέχουν 30 σκληρά καψάκια ή 90 (3 x 30) σκληρά καψάκια, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστές**

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**България**

KPKA България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttill Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**  
Kl.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

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

**Latvija**  
KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 01 413 710

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.