

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Accord 200 mg kovat kapselit  
Atazanavir Accord 300 mg kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Atazanavir Accord 200 mg kovat kapselit  
Yksi kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).  
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 109 mg laktoosia/kapseli.  
0,0007 mg paraoranssia FCF (E110)/kapseli.

Atazanavir Accord 300 mg kovat kapselit  
Yksi kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).  
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 163 mg laktoosia/kapseli.  
0,41 mg paraoranssia FCF (E110)/kapseli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Atazanavir Accord 200 mg kovat kapselit  
Kova liivatekapseli, joka sisältää luonnonvalkoista tai vaaleankeltaista rakeistettua jauhetta ja jonka pituus on noin 21,4 mm. Kapselin vihreään läpinäkymättömään kansiosaan on painettu mustalla merkintä ”H” ja vaalean vihreään runko-osaan mustalla merkintä ”A7”.

Atazanavir Accord 300 mg kovat kapselit  
Kova liivatekapseli, joka sisältää luonnonvalkoista tai vaaleankeltaista rakeistettua jauhetta ja jonka pituus on noin 23,5 mm. Kapselin oranssiin läpinäkymättömään kansiosaan on painettu mustalla merkintä ”H” ja vihreään runko-osaan mustalla merkintä ”A8”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Atazanavir Accord -kapselit, käytettynä yhdistelmänä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, on tarkoitettu HIV-1-infektioituneiden aikuisten sekä 6-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten hoitoon yhdessä muiden antiretroviraalisten aineiden kanssa (ks. kohta 4.2).

Käytettävissä olevien virologisten ja kliinisten aikuisilla potilailla tehtyjen tutkimusten tulosten perusteella hoidosta ei ole hyötyä potilaille, joiden viruskannat ovat resistenttejä monille proteaasin estäjille ( $\geq 4$  PI-mutaatiota).

Aiemmin hoitoa saaneiden aikuisten ja lasten Atazanavir Accord -hoidon valinnan on perustuttava yksilölliseen virusresistenssin testaukseen ja potilaan hoitohistoriaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

### Annostus

#### *Aikuiset*

Suosittelun Atazanavir Accord -kapseleiden annostus on 300 mg kerran vuorokaudessa yhdessä ritonaviiriin (100 mg kerran vuorokaudessa) ja ruoan kanssa. Ritonaviiri tehostaa atatsanaviiriin farmakokinetiikkaa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). (Ks. myös kohta 4.4 Ritonaviiriin lopettaminen ainoastaan rajatuissa olosuhteissa).

#### *Pediatriset potilaat (6-vuotiaat – alle 18-vuotiaat ja vähintään 15 kg:n painoiset)*

Atatsanaviirikapseleiden annos lapsille ja nuorille perustuu painoon, kuten taulukossa 1 on esitetty ja se ei saa ylittää suositeltua aikuisten annosta. Atazanavir Accord -kapselit pitää ottaa ritonaviiriin kanssa ja annos täytyy ottaa ruoan kanssa.

### **Taulukko 1: Pediatristen potilaiden (6-vuotiaat – alle 18-vuotiaat ja vähintään 15 kg:n painoiset) annos, kun Atazanavir Accord -kapseleita käytetään ritonaviiriin kanssa**

<b>Kehonpaino (kg)</b>	<b>atatsanaviiriannos kerran vuorokaudessa</b>	<b>ritonaviiriannos<sup>a</sup> kerran vuorokaudessa</b>
vähintään 15, alle 35	200 mg	100 mg
vähintään 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Ritonaviirikapselit, -tabletit tai -oraaliliuos.

*Pediatriset potilaat (vähintään 3 kuukauden ikäiset ja vähintään 5 kg:n painoiset):* Muita lääkemuoja saattaa olla käytettävissä vähintään 3 kuukauden ikäisille ja vähintään 5 kg:n painoisille pediatrisille potilaille (ks. atatsanaviirijauheen valmisteyhteenveto). Potilaille, jotka ovat käyttäneet muita lääkemuoja, suositellaan siirtymistä kapseleiden käyttöön heti kun potilaat ovat kykeneviä toistuvasti nielemään kapseleita.

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen vaihdettaessa lääkemuoja toiseen. Tarkista annos kyseisen lääkemuoja annostelutaulukosta (ks. atatsanaviirijauheen valmisteyhteenveto).

#### *Erityisryhmät*

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen. Atazanavir Accord -valmisteen ja ritonaviiriin yhdistelmää ei suositella hemodialyysipotilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Atatsanaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmää ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Atazanavir Accord -valmisteen ja ritonaviiriin yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Atazanavir Accord -valmisteen ja ritonaviiriin yhdistelmää ei saa antaa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Jos alun perin suositellusta ritonaviiritehostuksesta luovutaan (ks. kohta 4.4), Atazanavir Accord -valmistetta ilman tehostusta voi antaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, annoksella 400 mg ja potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, pienennetyllä annoksella 300 mg kerran päivässä ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Atazanavir Accord -valmistetta ilman tehostusta ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

Toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana:

Atatsanaviirialtistus saattaa jäädä riittämättömäksi Atazanavir Accord 300 mg -annoksen ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmähoidossa, erityisesti silloin jos lääkeresistenssi heikentää atatsanaviirin tai koko hoito-ohjelman vaikutusta. Saatavilla olevien tietojen vähäisyyden ja raskaana olevissa potilaissa esiintyvän yksilöllisen vaihtelun vuoksi voidaan harkita lääkkeiden hoitopitoisuuksien seurantaa riittävän altistuksen varmistamiseksi.

Atatsanaviirialtistuksen pienentyminen entisestään on odotettavissa, silloin kun atatsanaviiri annetaan sen altistusta tunnetusti pienentävien lääkkeiden (esim. tenofoviiridisoproksiiliin tai H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajan) kanssa.

- Jos potilas tarvitsee tenofoviiridisoproksiilia tai H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajaa, voidaan harkita Atazanavir Accord -annoksen suurentamista 400 mg:aan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa sekä näiden lääkkeiden hoitopitoisuuksien seurantaa (ks. kohdat 4.6 ja 5.2).
- Atazanavir Accord -valmisteen ja ritonaviirin yhteiskäyttöä ei suositella raskaana oleville potilaille, jotka saavat samaan aikaan sekä tenofoviiridisoproksiilia että H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajaa.

(Ks. kohta 4.4 Ritonaviirin lopettaminen ainoastaan rajatuissa olosuhteissa).

Synnytyksen jälkeisenä aikana:

Toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana mahdollisesti pienentynyt atatsanaviirialtistus saattaa suurentua synnytyksestä seuraavien kahden ensimmäisen kuukauden aikana (ks. kohta 5.2). Siksi potilaita on seurattava tarkoin synnytyksen jälkeisenä aikana haittavaikutusten varalta.

- Synnyttäneiden potilaiden on tänä aikana noudatettava samoja annossuosituksia kuin synnyttämättömien, mukaan lukien samanaikaisesti käytettävien, atatsanaviirialtistukseen vaikuttavien lääkevalmisteiden annossuosituksia (ks. kohta 4.5).

*Pediatriset potilaat (alle 3 kuukauden ikäiset)*

Atazanavir Accord -valmistetta ei pidä käyttää alle 3 kuukauden ikäisten lasten hoitoon turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi, erityisesti mahdollisen kernikterus-riskin vuoksi.

#### Antotapa

Suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Atazanavir Accord -valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Atazanavir Accord -valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmän käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Samanaikainen käyttö simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Käyttö yhdessä rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Käyttö yhdessä PDE5-estäjä sildenafiliinin kanssa, silloin kun sildenafiliini on tarkoitettu keuhkoverenpainetaudin hoitoon (ks. kohta 4.5). Sildenafiliinin samanaikainen anto erektiohäiriön hoidossa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

Samanaikainen käyttö sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat sytokromi CYP450 isoentsyymi 3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen pitoisuusalue (esim. ketiapiini, lurasidoni, alfutsosini, astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridiili, triatsolaami, suun kautta annettava midatsolaami [ks. parenteraalisesti annettavaa midatsolaamia koskevat varoitukset kohdasta 4.5] ja torajyväjohdokset, erityisesti ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, metyyliergonoviini) (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö gratsopreviiria sisältävien valmisteiden kanssa, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (ks. kohta 4.5).

*Samanaikainen käyttö* glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien kiinteäannoksisten yhdistelmävalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien tuotteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Atatsanaviirin ja ritonaviirin yhteiskäyttöä ei ole kliinisesti tutkittu suuremmilla ritonaviiriannoksilla kuin 100 mg kerran vuorokaudessa. Suuremmat ritonaviiriannokset saattaisivat muuttaa atatsanaviirin turvallisuusprofiilia (sydänvaikutukset, hyperbilirubinemia), joten niitä ei suositella.

Ritonaviiriannoksen nostamista 200 mg:aan kerran vuorokaudessa voidaan harkita ainoastaan silloin, kun atatsanaviiria ja ritonaviiria käytetään yhdessä efavirensin kanssa. Tällaisessa tapauksessa tarkka kliininen seuranta on taattava (ks. jäljempänä alakohta Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa).

##### Muut samanaikaiset sairaudet

**Maksan vajaatoiminta:** Atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa, ja lääkeainepitoisuuden nousua plasmassa on havaittu maksan toimintahäiriöiden yhteydessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Atatsanaviirihoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B- tai C-, on suurentunut vaara saada vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia maksaan liittyviä haittavaikutuksia. Jos hepatiitti B- tai C:n hoitoon annetaan samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, tutustu myös näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoihin (ks. kohta 4.8).

Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin todettu maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toimintahäiriöitä. Heidän tilaansa on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla havaitaan maksasairauden pahenemista, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

**Munuaisten vajaatoiminta:** Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Atatsanaviiria ei kuitenkaan suositella hemodialyysipotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

**QT-ajan piteneminen:** Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu annoksesta riippuvaa oireetonta PR-ajan pitenemistä atatsanaviirihoidon aikana. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan PR-ajan pitenemistä. Jos potilaalla on aikaisemmin todettu johtumishäiriöitä (toisen asteen tai vaikeampi AV-katkos tai haarakatkos), Atazanavir Accord -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja sitä voidaan antaa vain, jos hoidon hyöty on suurempi kuin siitä aiheutuva haitta (ks. kohta 5.1). Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos atatsanaviiria käytetään yhdessä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa ja/tai potilailla, joilla on riskitekijöitä (bradykardia, synnynnäinen pitkä QT-aika, elektrolyyttitasapainon häiriöitä, ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

**Hemofiliaa sairastavat potilaat:** A- ja B-hemofiliaa sairastavilla potilailla on havaittu verenvuotojen lisääntymistä, myös spontaaneja ihon hematoomia ja hemartrooseja, proteaasin estäjiä annettaessa. Joillekin potilaille annettiin lisää hyytymistekijää VIII. Yli puolessa raportoiduista tapauksista proteaasin estäjien käyttöä jatkettiin tai keskeytetty hoito aloitettiin uudelleen. Syy-yhteyttä hoitoon on epäilty, mutta vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Tämän vuoksi hemofiliapotilaille on kerrottava mahdollisesta verenvuotojen lisääntymisestä.

### Paino ja metaboliset parametrit:

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuositukseen. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Kliinisissä tutkimuksissa atatsanaviiri (yhdessä ritonaviirin kanssa tai yksinään) on aiheuttanut vähemmän dyslipidemiaa kuin vertailuvalmisteet.

### Hyperbilirubinemia

Atatsanaviirihoitoa saaneilla potilailla on todettu korjautuvia konjugoitumattoman bilirubiinin nousseita pitoisuuksia, jotka liittyvät UDP-glukuronosyylitransferaasin (UGT) estymiseen (ks. kohta 4.8). Atazanavir Accord-hoitoa saavien potilaiden kohonneisiin bilirubiiniarvoihin liittyvää maksan aminotransferaasiarvojen nousua on syytä arvioida mahdollisten muiden syiden havaitsemiseksi. Atatsanaviirihoitoon korvaamista jollakin muulla retroviruslääkkeellä voidaan harkita, jos ikterus tai silmien kovakalvon keltaisuus häiritsee potilasta. Atatsanaviiriannoksen pienentämistä ei suositella, koska se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen.

Myös indinaviirihoitoon liittyy UGT:n estymisestä johtuvia nousseita konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksia. Atatsanaviirihoitoon ja indinaviirin yhdistelmähoitoa ei ole tutkittu, eikä näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä suositella (ks. kohta 4.5).

### Ritonaviirin lopettaminen ainoastaan rajatuissa olosuhteissa

Suosittelun standardihoito on atatsanaviiri yhdistettynä ritonaviiriin, mikä takaa optimaaliset farmakokineettiset suureet ja virologisen supression tason.

Ritonaviirin lopettamista atatsanaviirin tehostetusta hoito-ohjelmasta ei suositella, mutta sitä voidaan harkita aikuisille potilaille, joiden päivittäinen annos ruoan kanssa on 400 mg, ainoastaan seuraavissa rajatuissa olosuhteissa:

- Potilaan hoito ei ole aiemmin virologisesti epäonnistunut.
- Virusmäärä on 6 viimeisimmän kuukauden ajan ollut nykyisellä hoidolla mittaamattoman alhainen.
- Viruskannassa ei ole nykyiselle hoidolle HIV-resistenttejä mutaatioita (RAM).

Atatsanaviirin antamista ilman ritonaviiriä ei pidä harkita potilaille, joilla perushoito-ohjelma koostuu tenofoviiridisoproksilista ja siihen liitetystä muista atatsanaviirin biologista hyötyosuutta vähentävistä lääkkeistä (ks. kohta 4.5 Ritonaviiritehostuksen lopettaminen suositellusta yhdistelmähoitosta atatsanaviirin kanssa) tai jos potilaan hoitomyöntyvyys on vaihtelevaa.

Atatsanaviiriä ilman ritonaviiriä ei tule käyttää raskaana oleville potilaille, sillä se saattaa johtaa suboptimaalisiin atatsanaviiripitoisuuksiin, äidin hoitovasteen heikkenemiseen ja vertikaaliseen tartuntaan.

### Sappikivitauti

Atatsanaviirihoitoa saavilla potilailla on raportoitu sappikivitautia (ks. kohta 4.8). Jotkut potilaat tarvitsivat sairaalahoitoa lisähoitona, ja joillakin ilmeni komplikaatioita. Hoidon keskeyttämistä tai lopettamista voidaan harkita, jos sappikivitaudin merkkejä tai oireita ilmenee.

### Krooninen munuaissairaus

Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa kroonista munuaissairautta on raportoitu HIV-tartunnan saaneilla potilailla, joita on hoidettu atatsanaviirilla ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiriä. Laajassa, prospektiivisessä havainnointitutkimuksessa on osoitettu, että kroonisen munuaissairauden

lisääntymisellä ja kumulatiivisella altistumisella atatsanaviiria/ritonaviiria sisältävälle hoito-ohjelmalle on yhteys HIV-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on normaali eGFR. Tämä yhteys havaittiin riippumatta siitä, altistuiko potilas tenofoviiridisproksiilille. Potilaiden munuaistoiminnan säännöllistä seuranta on jatkettava koko hoidon ajan (ks. kohta 4.8).

#### Munuaiskivitauti

Atatsanaviirihoitoa saavilla potilailla on raportoitu munuaiskivitautia (ks. kohta 4.8). Jotkut potilaat tarvitsivat sairaalahoitoa lisähoitona, ja joillakin ilmeni komplikaatioita. Munuaiskivitautiin on joissakin tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio tai munuaisten vajaatoiminta. Hoidon keskeyttämistä tai lopettamista voidaan harkita, jos munuaiskivitaudin merkkejä tai oireita ilmenee.

#### Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latenti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia klinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmunihepatiittia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

#### Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immunosuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvota ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

#### Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

Ihottumat ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita makulopapulaarisia iho-oireita, jotka ilmenevät atatsanaviirihoitoa aloittamista seuraavien 3 ensimmäisen viikon kuluessa.

Atatsanaviiria saaneilla potilailla on ilmoitettu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), *erythema multiforme*, toksisia iho-oireita ja lääkeihottumaan liittyvää yleisoireista eosinofiilistä reaktiota (DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). Potilaille on kerrottava näiden sairauksien merkeistä ja oireista ja heitä on seurattava tarkoin ihoreaktioiden varalta. Atazanavir Accord-hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma.

Nämä tapahtumat hoituvat parhaiten, kun diagnoosi tehdään varhain ja kaikkien aiheuttajiksi epäiltyjen lääkkeiden käyttö lopetetaan heti. Jos potilaalle on kehittynyt atatsanaviirin käytön yhteydessä SJS tai DRESS, Atazanavir Accord -hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Atatsanaviirin yhdistämistä atorvastatiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Atatsanaviirin yhteiskäyttöä nevirapiinin tai efavirensin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos Atazanavir Accordin ja NNRTI-lääkkeiden yhteiskäyttö on tarpeen, on harkittava atatsanaviiriannoksen nostamista 400 mg:aan ja ritonaviiriannoksen 200 mg:aan, jos niitä annetaan yhdessä efavirensin kanssa, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

Atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. Atatsanaviirin yhteiskäyttöä CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden kanssa ei suositella (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

PDE5-estäjät erektiohäiriön hoidossa: Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä PDE5-estäjää (sildenafilia, tadalafilia tai vardenafilia) erektiohäiriön hoitoon potilaalle, joka saa samanaikaisesti atatsanaviiria. Atatsanaviirin samanaikainen anto näiden lääkeaineiden kanssa odotettavasti suurentaa merkittävästi niiden pitoisuuksia ja voi aiheuttaa PDE5:een liittyviä haittavaikutuksia, kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia (ks. kohta 4.5).

Vorikonatsolin samanaikaista käyttöä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon kanssa ei suositella, paitsi jos hyöty-riskisuhteen arviointi osoittaa, että vorikonatsolin käyttö on perusteltua.

Suurimmalla osalla potilaista sekä vorikonatsolin että atatsanaviirin altistukset odotettavasti pienenevät. Pienellä määrällä potilaita ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, ja heillä vorikonatsolialtistus odotettavasti suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.5).

Atatsanaviiri/ritonaviirin ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n metaboloimien glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koitua hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta) vaara (ks. kohta 4.5).

Salmeterolin ja atatsanaviirin samanaikainen käyttö voi lisätä salmeteroliin liittyviä kardiovaskulaarisia haittatapahtumia. Salmeterolin ja atatsanaviirin samanaikaista antoa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Atatsanaviirin imeytyminen voi vähentyä silloin kun mahalaukun pH-arvo on kohonnut, riippumatta tämän aiheuttajasta.

Atatsanaviirin käyttöä samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviirin ja protonipumpun estäjän yhdistelmähoito on välttämätöntä, suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa ja Atazanavir Accord -valmisteen annoksen nostamista 400 mg:aan yhdistettynä 100 mg ritonaviiriin; protonipumpun estäjän annoksen ei pidä ylittää vastaavaa 20 mg:n omepratsoliannosta.

Atatsanaviirin samanaikaista käyttöä muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tai jotain muuta progesteroneja kuin norgestimaattia tai noretisteronia sisältävien oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu ja sen vuoksi niitä on vältettävä. (ks. kohta 4.5).

### Pediatriset potilaat

#### *Turvallisuus*

Oireetonta PR-välin pidentymistä esiintyi lapsilla useammin kuin aikuisilla. Oireetonta ensimmäisen ja toisen asteen AV-katkosta raportoitiin lapsipotilailla (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava PR-välin pidentymistä aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa. Niille pediatrisille potilaille, joilla on jo olemassa oleva johtumisoongelma (toisen tai korkeamman asteen eteis-kammiokatkos tai kompleksinen haarakatkos) Atazanavir Accord -valmistetta on käytettävä varoen ja ainoastaan, jos hyödyt ovat haittoja suuremmat. Sydänvalvontaa suositellaan kliinisten löydösten perusteella (esim. bradykardia).

#### *Teho*

Atatsanaviiri/ritonaviiri ei tehoa sellaisiin viruskantoihin, joilla on useita resistenssiin vaikuttavia mutaatioita.

### Apuaineet

#### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun atatsanaviiria annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, ritonaviirin metabolinen yhteisvaikutusprofiili saattaa olla hallitseva, koska ritonaviiri on voimakkaampi CYP3A4:n estäjä kuin atatsanaviiri. Ennen kuin atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoito aloitetaan, on tutustuttava ritonaviirin valmisteyhteenvetoon.

Atatsanaviiri metaboloituu maksassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. Se estää CYP3A4-entsyymin toimintaa. Siksi atatsanaviiria ei saa antaa yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen indeksi. Tällaisia ovat: ketiapiini, lurasidoni, alfutsosiini, astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridiili, triatsolaami, suun kautta annettava midatsolaami ja torajyväalkaloidit, erityisesti ergotamiini ja dihydroergotamiini (ks. kohta 4.3).

Atatsanaviirin samanaikainen käyttö gratsopreviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannosinen yhdistelmävalmiste, on vasta-aiheista, koska gratsopreviirin ja elbasviirin pitoisuudet plasmassa suurenevat ja gratsopreviirin pitoisuuden suurenemiseen voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3). Atazanavir Accordin samanaikainen käyttö glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien kiinteäannoksisten yhdistelmävalmisteiden kanssa on vasta-aiheista, koska glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuudet plasmassa suurenevat huomattavasti ja tähän voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).

##### Muut yhteisvaikutukset

Atatsanaviirin yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa luetellaan seuraavassa taulukossa (“↑” = suurentunut, “↓” = pienentynyt, “↔” = ei muutosta). Sulkeissa on ilmoitettu 90 prosentin luottamusväli (CI), jos se on käytettävissä. Taulukossa 2 kuvattuihin tutkimuksiin osallistui terveitä tutkittavia, ellei toisin mainita. On tärkeää huomata, että monissa tutkimuksissa atatsanaviiria käytettiin ilman tehostusta, mikä ei ole atatsanaviirin suositeltu käyttötapa (ks. kohta 4.4).

Jos ritonaviirin lopettaminen on lääketieteellisesti perusteltua rajatuissa olosuhteissa (ks. kohta 4.4), tulee kiinnittää erityistä huomiota sellaisiin atatsanaviirin yhteisvaikutuksiin, joissa on eroavaisuuksia ilman ritonaviiria (ks. taulukko 2 alla).

**Taulukko 2: Atatsanaviirin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa**

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<b>HCV-LÄÄKKEET</b>		
<b>Gratsopreviiri 200 mg x 1</b> (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri AUC: ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atatsanaviiri C <sub>max</sub> : ↑12 % (↑1 % ↑24 %) Atatsanaviiri C <sub>min</sub> : ↑23 % (↑13% ↑134 %)  Gratsopreviiri AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) Gratsopreviiri C <sub>max</sub> : ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Gratsopreviiri C <sub>min</sub> : ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %)  Gratsopreviirin pitoisuus suureni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti	Atatsanaviirin samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista, koska se suurentaa gratsopreviiripitoisuutta plasmassa huomattavasti ja samanaikaiseen käyttöön voi liittyä suurentunut ALAT-arvojen kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).



	atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.	
<b>Elbasviiri 50 mg x 1</b> (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)	<p>Atatsanaviiri AUC: ↑7 % (↓2 % ↑17 %)</p> <p>Atatsanaviiri C<sub>max</sub>: ↑2 % (↓4 % ↑8 %)</p> <p>Atatsanaviiri C<sub>min</sub>: ↑15 % (↑2 % ↑29 %)</p> <p>Elbasviiri AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %)</p> <p>Elbasviiri C<sub>max</sub>: ↑315 % (↑246 % ↑397 %)</p> <p>Elbasviiri C<sub>min</sub>: ↑545 % (↑451 % ↑654 %)</p> <p>Elbasviirin pitoisuus suureni, kun sitä annettiin samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.</p>	
<b>Sofosbuviri 400 mg / velpatasviiri 100 mg /voksilapreviiri 100 mg kerta-annoksena*</b> (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)	<p>Sofosbuviri AUC: ↑40 % (↑25 % ↑57 %)</p> <p>Sofosbuviri C<sub>max</sub>: ↑29 % (↑9 % ↑52 %)</p> <p>Velpatasviiri AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %)</p> <p>Velpatasviiri C<sub>max</sub>: ↑29 % (↑7 % ↑56 %)</p> <p>Voksilapreviiri AUC: ↑331 % (↑276 % ↑393 %)</p> <p>Voxilaprevir C<sub>max</sub>: ↑342 % (↑265 % ↑435 %)</p> <p>*Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 70-143 %</p> <p>Atatsanaviirille ja ritonaviirille altistumisen vaikutusta ei ole tutkittu.</p> <p>Odotettavissa: ↔ Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri</p> <p>Atatsanaviirin/ritonaviirin ja sofosbuvirin/velpatasviirin/voksilapreviirin yhteisvaikutuksen mekanismi on OATP1B:n, Pgp:n ja CYP3A:n esto.</p>	Atatsanaviirin samanaikaisen käytön voksilapreviiria sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan voksilapreviirin pitoisuutta. Atatsanaviirin samanaikaista käyttöä voksilapreviiria sisältävien valmisteiden kanssa ei suositella.
<b>Glekapreviiri 300 mg / pibrentasviiri 120 mg x 1</b> (atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg x 1*)	<p>Glekapreviiri AUC: ↑553 % (↑424 % ↑714 %)</p> <p>Glekapreviiri C<sub>max</sub>: ↑306 % (↑215 % ↑423 %)</p> <p>Glekapreviiri C<sub>min</sub>: ↑1330 % (↑885 % ↑1970 %)</p>	Atatsanaviirin samanaikainen käyttö glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa on vasta-aiheista, koska glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuudet plasmassa

	<p>Pibrentasviiri AUC : ↑64 % (↑48 % ↑82 %)</p> <p>Pibrentasviiri C<sub>max</sub> : ↑29 % (↑15 % ↑45 %)</p> <p>Pibrentasviiri C<sub>min</sub>: ↑129 % (↑95 % ↑168 %)</p> <p>* Atatsanaviirin ja ritonaviirin vaikutuksesta ensimmäisen glekapreviiri- ja pibrentasviiriannokseen on raportoitu.</p>	<p>suurenevat huomattavasti ja tähän voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).</p>
<b>RETROVIRUSLÄÄKKEET</b>		
<p><i>Proteaasin estäjät:</i> Atatsanaviirin/ritonaviirin ja muiden proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, mutta sen epäillään suurentavan altistusta proteaasin estäjille. Tällaista yhteiskäyttöä ei sen vuoksi suositella.</p>		
<p><b>Ritonaviiri 100 mg x 1</b> (atatsanaviiri 300 mg x 1)</p> <p>Tutkimukset tehtiin HIV-potilailla.</p>	<p>Atatsanaviiri AUC: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)*</p> <p>Atatsanaviiri C<sub>max</sub>: ↑120 % (↑56 % ↑211 %)*</p> <p>Atatsanaviiri C<sub>min</sub>: ↑713 % (↑359 % ↑1339 %)*</p> <p>*Yhdistetyssä analyysissä atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg (n = 33) verrattiin atatsanaviiriin 400 mg ilman ritonaviiria (n = 28). Atatsanaviirin ja ritonaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>Ritonaviiria (100 mg kerran vuorokaudessa) käytetään atatsanaviirin farmakokinetiikan tehostajana.</p>
<b>Indinaviiri</b>	<p>Indinaviirin käyttöön liittyy UGT:n estymisestä johtuvia kohonneita konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksia.</p>	<p>Atatsanaviirin ja indinaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p><i>Nukleosidiset/nukleotidiset käänteisikopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i></p>		
<p><b>Lamivudiini 150 mg x 2 + tsidovudiini 300 mg x 2</b> (atatsanaviiri 400 mg x 1)</p>	<p>Merkitseviä lamivudiini- ja tsidovudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.</p>	<p>Näiden tietojen perusteella ja koska ritonaviiri ei todennäköisesti vaikuta merkittävästi NRTI-lääkkeiden farmakokinetiikkaan, näiden valmisteiden ja atatsanaviirin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksia.</p>
<b>Abakaviiri</b>	<p>Abakaviirin ja atatsanaviirin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi abakaviirin pitoisuutta.</p>	
<p><b>Didanosiiini (puskuroidut tabletit) 200 mg / stavudiini 40 mg, molemmat kerta-annoksena</b></p>	<p>Atatsanaviiri, samanaikaisesti ddI + d4T -yhdistelmän kanssa (tyhjään mahaan)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓87 % (↓92 %)</p>	<p>Didanosiiini tulisi ottaa ilman ruokaa 2 tunnin kuluttua siitä, kun atatsanaviiri on otettu ruoan kanssa. Stavudiinin ja</p>

<p>(atatsanaviiri 400 mg kerta-annoksena)</p>	<p>↓79 %)  Atatsanaviiri C<sub>max</sub> ↓89 % (↓94 %  ↓82 %)  Atatsanaviiri C<sub>min</sub> ↓84 % (↓90 %  ↓73 %)</p> <p>Atatsanaviiri, 1 tunti  ddI+d4Tyhdistelmän jälkeen  (tyhjään mahaan)  Atatsanaviiri AUC ↔3 % (↓36 %  ↑67 %)  Atatsanaviiri C<sub>max</sub> ↑12 % (↓33 %  ↑18 %)  Atatsanaviiri C<sub>min</sub> ↔3 % (↓39 %  ↑73 %)</p> <p>Atatsanaviirin pitoisuus pieni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiinin (puskuroidut tabletit) ja stavudiinin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun pH nousee puskuroitujen didanosiiitablettien sisältämän happamuutta vähentävän aineen vaikutuksesta.  Merkittäviä didanosii- ja stavudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.</p>	<p>atatsanaviirin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi stavudiinin pitoisuutta.</p>
<p><b>Didanosiini (enterokapselit) 400 mg kerta-annoksena</b>  (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Didanosiini (ruoan kanssa)  Didanosiini AUC ↓34 % (↓41 %  ↓27 %)  Didanosiini C<sub>max</sub> ↓38 % (↓48 %  ↓26 %)  Didanosiini C<sub>min</sub> ↑25 % (↓8 %  ↑69 %)</p> <p>Atatsanaviirin pitoisuus ei muuttunut merkittävästi, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosii- enterokapselien kanssa, mutta ruoka pienensi didanosiin pitoisuutta..</p>	
<p><b>Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti 300 mg x 1</b>  (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>300 mg tenofoviiridisoproksiilifumaraattia vastaa 245 mg:aa tenofoviiridisoproksiilia.</p> <p>Tutkimukset tehtiin HIV-potilailla.</p>	<p>Atatsanaviiri AUC ↓22 % (↓35 %  ↓6 %)*  Atatsanaviiri C<sub>max</sub> ↓16 % (↓30 %  ↔0 %)*  Atatsanaviiri C<sub>min</sub> ↓23 % (↓43 %  ↑2 %)*</p> <p>*Useiden kliinisten tutkimusten yhdistetyssä analyysissä verrattiin atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg) yhdessä</p>	<p>Kun tenofoviiridisoproksiilifumaraattia käytetään samanaikaisesti, suositukseksi on, että atatsanaviiri 300 mg annetaan yhdessä ritonaviirin 100 mg ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin 300 mg kanssa (kaikki yhtenä annoksena ruoan kanssa).</p>

	<p>tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (300 mg) kanssa (n = 39) pelkkään atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään 300/100 mg (n = 33).</p> <p>Tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin yhdistetyn atatsanaviirin/ritonaviirin teho on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa 045 aiemmin hoitoa saaneilla potilailla ja kliinisessä tutkimuksessa 138 aiemmin hoitamattomilla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Atatsanaviirin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta.</p>	
<p><b>Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti 300 mg x 1</b> (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1) 300 mg tenofoviiridisoproksiilifumaraattia vastaa 245 mg:aa tenofoviiridisoproksiilia.</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti AUC ↑37 % (↑30 % ↑45 %) Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti C<sub>max</sub> ↑34 % (↑20 % ↑51 %) Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti C<sub>min</sub> ↑29 % (↑21 % ↑36 %)</p>	<p>Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin tenofoviiridisoproksiilifumaraatista johtuvien haittavaikutusten, kuten munuaistoiminnan häiriöiden, varalta.</p>
<p><i>Muut kuin nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i></p>		
<p><b>Efavirentsi 600 mg x 1</b> (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa Atatsanaviiri AUC ↔0 % (↓9 % ↑10 %)* Atatsanaviiri C<sub>max</sub> ↑17 % (↑8 % ↑27 %)* Atatsanaviiri C<sub>min</sub> ↓42 % (↓51 % ↓31 %)*</p>	<p>Efavirentsin ja atatsanaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p><b>Efavirentsi 600 mg x 1</b> (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 200 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa Atatsanaviiri AUC ↔6 % (↓10 % ↑26 %) ** Atatsanaviiri C<sub>max</sub> ↔9% (↓5 % ↑26 %) ** Atatsanaviiri C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%) **</p> <p>* Verrattuna yhdistelmään atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg (kerran vuorokaudessa illalla) ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviirin C<sub>min</sub>-arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Efavirentsin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon. ** perustuu historialliseen</p>	

	vertailuun.	
<b>Nevirapiini 200 mg x 2</b> (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiiri 100 mg x 1)  Tutkimus tehtiin HIV-potilailla	Nevirapiini AUC ↑26 % (↑17 % ↑36 %) Nevirapiini C <sub>max</sub> ↑21 % (↑11 % ↑32 %) Nevirapiini C <sub>min</sub> ↑35 % (↑25 % ↑47 %)  Atatsanaviiri AUC ↓19 % (↓35 % ↑2 %)* Atatsanaviiri C <sub>max</sub> ↔2 % (↓15 % ↑24 %)* Atatsanaviiri C <sub>min</sub> ↓59 % (↓73 % ↓40 %)*  * Verrattuna atatsanaviiri/ritonaviiiri 300/100 mg -yhdistelmään ilman nevirapiinia. Tämä atatsanaviirin C <sub>min</sub> -arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Nevirapiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon.	Nevirapiinin ja atatsanaviirin/ritonaviiirin samaaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
<i>Integraasientsyömin estäjät</i>		
<b>Raltegraviiri 400 mg x 2</b> (atatsanaviiri/ritonaviiiri)	Raltegraviiri AUC ↑41 % Raltegraviiri C <sub>max</sub> ↑24 % Raltegraviiri C <sub>12hr</sub> ↑77 %  Mekanismi on UGT1A1:n esto.	Raltegraviiriannosta ei tarvitse muuttaa.
<i>HCV-proteaasin estäjät</i>		
<b>Bosepreviiri 800 mg x 3/vrk</b> (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiiri 100 mg x 1/vrk)	bosepreviiri AUC ↔5 % bosepreviiri C <sub>max</sub> ↔7 % bosepreviiri C <sub>min</sub> ↔18 %  atatsanaviiri AUC ↓ 35 % atatsanaviiri C <sub>max</sub> ↓ 25 % atatsanaviiri C <sub>min</sub> ↓ 49 %  ritonaviiiri AUC ↓ 36 % ritonaviiiri C <sub>max</sub> ↓ 27 % ritonaviiiri C <sub>min</sub> ↓ 45 %	Atatsanaviirin/ritonaviiirin samaaikaista käyttöä bosepreviirin kanssa pienensi altistusta atatsanaviirille, mihin saattaa liittyä tehon heikkeneminen ja HIV:n hallinnan menettäminen. Tällaista samaaikaista käyttöä voidaan harkita tapauskohtaisesti tarpeen mukaan potilaille, joiden HI- viruskuorma on pienentynyt ja joiden HI-viruskanta ei odotettavasti ole resistentti HIV-hoidolle. HIV-suppression kliinistä ja laboratorioseuranta on syytä lisätä.
<b>ANTIBIOOTIT</b>		
<b>Klaritromysiini 500 mg x 2</b> (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Klaritromysiini AUC ↑94 % (↑75 % ↑116 %) Klaritromysiini C <sub>max</sub> ↑50 % (↑32 % ↑71 %)	Suosituksia annoksen pienentämisestä ei voida antaa, joten varovaisuutta on noudatettava, jos atatsanaviiriä

	<p>Klaritromysiini <math>C_{min}</math> ↑160 % (↑135 % ↑188 %)</p> <p>14-OH klaritromysiini 14-OH klaritromysiini AUC ↓70 % (↓74 % ↓66 %) 14-OH klaritromysiini <math>C_{max}</math> ↓72 % (↓76 % ↓67 %) 14-OH klaritromysiini <math>C_{min}</math> ↓62 % (↓66 % ↓58 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↑28 % (↑16 % ↑43 %) Atatsanaviiri <math>C_{max}</math> ↔6 % (↓7 % ↑20 %) Atatsanaviiri <math>C_{min}</math> ↑91 % (↑66 % ↑121 %)</p> <p>Jos klaritromysiiniannosta pienennetään, 14- OH klaritromysiinin pitoisuus saattaa laskea terapeuttisen tason alapuolelle. Klaritromysiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.</p>	annetaan samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.
<b>SIENILÄÄKKEET</b>		
<b>Ketokonatsoli 200 mg x 1</b> (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Merkitsevää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu.	Ketokonatsolia ja itrakonatsolia on käytettävä varoen yhdessä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa, suurten ketokonatsoli- ja itrakonatsoliannosten (> 200 mg/vrk) käyttöä ei suositella.
<b>Itrakonatsoli</b>	Ketokonatsolin tavoin myös itrakonatsoli on sekä CYP3A4:n voimakas estäjä että sen substraatti.	
	Muista tehosteaineen kanssa annettavista proteaasin estäjistä ja ketokonatsolista saadut tiedot, joiden mukaan ketokonatsolin AUC nousi kolminkertaiseksi, viittaavat siihen, että atatsanaviirin/ritonaviirin voidaan odottaa suurentavan ketokonatsolin tai itrakonatsolin pitoisuutta.	
<b>Vorikonatsoli 200 mg x 2</b> (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1) Henkilöt, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli.	<p>Vorikonatsoli AUC ↓33 % (↓42 % ↓22 %) Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ↓10 % (↓22 % ↓4 %) Vorikonatsoli <math>C_{min}</math> ↓39 % (↓49 % ↓28 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓12 % (↓18 % ↓5 %) Atatsanaviiri <math>C_{max}</math> ↓13 % (↓20 % ↓4 %) Atatsanaviiri <math>C_{min}</math> ↓20 % (↓28 % ↓10 %)</p>	<p>Vorikonatsolin yhteiskäyttöä atatsanaviirin / ritonaviirin kanssa ei suositella, jollei hoidon hyöty-riskisuhteen arviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä (ks. kohta 4.4).</p> <p>Jos potilas tarvitsee vorikonatsolihoitoa, hänen CYP2C19-genotyypinsä on määritettävä, jos mahdollista.</p> <p>Jos yhdistelmähoitoa ei voida</p>

	<p>Ritonaviiri AUC ↓12 % (↓17 % ↓7 %)</p> <p>Ritonaviiri C<sub>max</sub> ↓9 % (↓17 % ↔0 %)</p> <p>Ritonaviiri C<sub>min</sub> ↓25 % (↓35 % ↓14 %)</p> <p>Suurimmalla osalla potilaista, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, sekä vorikonatsolin että atatsanaviirin altistukset odotettavasti pienenevät.</p>	<p>välttää, suositellaan seuraavaa CYP2C19- statuksen mukaan:</p> <p>- jos potilaalla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, suositellaan tiivistä kliinistä seurantaa sekä vorikonatsolin (kliiniset merkit) että atatsanaviirin (virologinen vaste) tehon häviämisen suhteen.</p> <p>- jos potilaalla ei ole toimivaa CYP2C19- alleelia, suositellaan vorikonatsoliin liittyvien haittapahtumien tiivistä seurantaa kliinisesti ja laboratoriotestien avulla.</p> <p>Jos genotyypin määrittästä ei voida tehdä, hoidon turvallisuutta ja tehoa on seurattava kaikin keinoin.</p>
<p><b>Vorikonatsoli 50 mg x 2</b> (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>Henkilöt, joilla ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia.</p>	<p>Vorikonatsoli AUC ↑561 % (↑451 % ↑699 %)</p> <p>Vorikonatsoli C<sub>max</sub> ↑438 % (↑355 % ↑539 %)</p> <p>Vorikonatsoli C<sub>min</sub> ↑765 % (↑571 % ↑1,020 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓20 % (↓35 % ↓3 %)</p> <p>Atatsanaviiri C<sub>max</sub> ↓19 % (↓34 % ↔0.2 %)</p> <p>Atatsanaviiri C<sub>min</sub> ↓31 % (↓46 % ↓13 %)</p> <p>Ritonaviiri AUC ↓11 % (↓20 % ↓1 %)</p> <p>Ritonaviiri C<sub>max</sub> ↓11 % (↓24 % ↑4 %)</p> <p>Ritonaviiri C<sub>min</sub> ↓19 % (↓35 % ↑1 %)</p> <p>Pienellä määrällä potilaita ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, ja heillä vorikonatsolialtistus odotettavasti suurenee merkittävästi.</p>	
<p><b>Flukonatsoli 200 mg x 1</b> (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviirin ja flukonatsolin pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi, kun atatsanaviiria/ritonaviiria annettiin samanaikaisesti flukonatsolin kanssa.</p>	<p>Flukonatsolin ja atatsanaviiri/ritonaviirin annostusta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p><b>MYKOBAKTEERILÄÄKKEET</b></p>		
<p><b>Rifabutiini 150 mg x 2 viikossa</b> (atatsanaviiri 300 mg x 1 ja ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Rifabutiini AUC ↑48 % (↑19 % ↑84 %)**</p> <p>Rifabutiini C<sub>max</sub> ↑149 % (↑103 % ↑206 %)**</p> <p>Rifabutiini C<sub>min</sub> ↑40 % (↑5 % ↑87 %)**</p> <p>25-O- desasetyyli -rifabutiini AUC ↑990 % (↑714 % ↑1361 %)**</p>	<p>Atasanaviiria käytettäessä, suositeltava rifabutiiniannos on 150 mg kolme kertaa viikossa tiettyinä viikonpäivinä (kuten esim. maanantai–keskiviikko–perjantai). Rifabutiiniin liittyviä haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja suonikalvoston tulehdusta, on syytä tarkkailla</p>

	<p>25-O- desasetyyli -rifabutiini <math>C_{max}</math> ↑677 % (↑513 % ↑883 %) **  25-O- desasetyyli -rifabutiini <math>C_{min}</math> ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %) **</p> <p>**Verrattuna rifabutiiniannokseen 150 mg x 1. Rifabutiinin ja 25-O-desasetyyli- rifabutiinin kokonais-AUC ↑119 % (↑78 %; ↑169 %).</p> <p>Tutkimuksissa ei ole osoitettu rifabutiinin vaikuttavan atatsanaviirin farmakokinetiikkaan.</p>	<p>huolellisesti, sillä niiden esiintymisen tiedetään lisääntyneen rifabutiinia käytettäessä. Rifabutiiniannosta on syytä laskea 150 mg:aan kaksi kertaa viikossa potilailla, jotka eivät siedä annosta 150 mg kolme kertaa viikossa. On syytä muistaa, että annos 150 mg kaksi kertaa viikossa ei mahdollisesti ole optimaalinen ja voi sen vuoksi aiheuttaa rifamysiiniresistenssiriskin ja hoidon epäonnistumisen. Annosmuutoksia ei tarvita atatsanaviirin suhteen.</p>
<b>Rifampisiini</b>	<p>Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori, ja sen on osoitettu pienentävän atatsanaviirin AUC-arvoa 72 %, mikä voi johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun pienentyneitä pitoisuuksia yritettiin korjata suurentamalla atatsanaviirin tai muiden ritonaviiriin yhdistettyjen proteaasin estäjien annosta, maksareaktioita esiintyi runsaasti.</p>	<p>Rifampisiinin käyttö yhdessä atatsanaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<b>PSYKOOSILÄÄKKEET</b>		
<b>Ketiapiini</b>	<p>Koska atatsanaviiri estää CYP3A4:ää, ketiapiinipitoisuus odotettavasti suurenee.</p>	<p>Ketiapiinin käyttö yhdessä atatsanaviirin kanssa on vasta-aiheista, koska atatsanaviiri voi lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta. Plasman ketiapiinipitoisuuden suureneminen voi johtaa koomaan (ks. kohta 4.3).</p>
<b>Lurasidoni</b>	<p>Atatsanaviiri odotettavasti suurentaa lurasidonin pitoisuutta plasmassa CYP3A4:n estoon vuoksi.</p>	<p>Lurasidonin käyttö yhdessä atatsanaviirin kanssa on vasta-aiheista, koska se voi lisätä lurasidoniin liittyvää toksisuutta (ks. kohta 4.3).</p>
<b>LIIKAHAPPOISUUTTA VÄHENTÄVÄT LÄÄKKEET</b>		
<i>H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajat</i>		
<b>Ilman tenofoviiria</b>		
<p>HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1</p>		<p><b>Potilaat, jotka eivät käytä tenofoviiria:</b> Jos potilas saa atatsanaviiri 300 mg- / ritonaviiri 100 mg - yhdistelmähoidon kanssa samanaikaisesti H<sub>2</sub>- reseptorin salpaajaa, pitää H<sub>2</sub>-reseptorin</p>
<b>Famotidiini 20 mg x 2</b>	<p>Atatsanaviiri AUC ↓18 % (↓25 % ↑1 %)  Atatsanaviiri <math>C_{max}</math> ↓20 % (↓32 % ↓7 %)  Atatsanaviiri <math>C_{min}</math> ↔1 % (↓16 %</p>	



	↑18 %)	salpaaja käyttää annoksella, joka ei ylitä annosta 20 mg x 2 famotidiinia tai sitä vastaavaa tasoa. Jos tarvitaan suurempaa H <sub>2</sub> -reseptorin salpaajan annosta (esim. 40 mg x 2 famotidiinia tai vastaavaa tasoa), on harkittava atatsanaviiri-/ritonaviriannoksen suurentamista 300/100 mg:sta 400/100 mg:aan.
<b>Famotidiini 40 mg x 2</b>	Atatsanaviiri AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atatsanaviiri C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Atatsanaviiri C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	
Terveillä vapaaehtoisilla atatsanaviiri/ritonaviri suuremmalla annoksella 400/100 mg x 1		
<b>Famotidiini 40 mg x 2</b>	Atatsanaviiri AUC ↔3 % (↓14 % ↑22 %) Atatsanaviiri C <sub>max</sub> ↔2 % (↓13 % ↑8 %) Atatsanaviiri C <sub>min</sub> ↓14 % (↓32 % ↑8 %)	
<b>Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (300 mg x 1) kanssa (vastaa 245 mg:aa tenofoviiridisoproksiilia)</b>		
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1		<b>Tenofoviiridisoproksiilifumaraattia käyttävät potilaat:</b> Jos potilas saa atatsanaviirin/ritonavirin yhdistelmähoitoa samanaikaisesti sekä tenofoviiridisoproksiilin että H <sub>2</sub> -reseptorin salpaajan kanssa, suositellaan atatsanaviiriannoksen nostamista 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviriannoksen kanssa. Annosta, joka vastaa 40 mg:aa famotidiinia kahdesti vuorokaudessa, ei saa ylittää.
<b>Famotidiini 20 mg x 2</b>	Atatsanaviiri AUC ↓21 % (↓34 % ↓4 %)* Atatsanaviiri C <sub>max</sub> ↓21 % (↓36 % ↓4 %)* Atatsanaviiri C <sub>min</sub> ↓19 % (↓37 % ↑5 %)*	
<b>Famotidiini 40 mg x 2</b>	Atatsanaviiri AUC ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* Atatsanaviiri C <sub>max</sub> ↓23 % (↓36 % ↓8 %)* Atatsanaviiri C <sub>min</sub> ↓25 % (↓47 % ↑7 %)*	
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviri suuremmalla annoksella 400/100 mg x 1		
<b>Famotidiini 20 mg x 2</b>	Atatsanaviiri AUC ↑18 % (↑6.5 % ↑30 %)* Atatsanaviiri C <sub>max</sub> ↑18 % (↑6.7 % ↑31 %)* Atatsanaviiri C <sub>min</sub> ↑24 % (↑10 % ↑39 %)*	
<b>Famotidiini 40 mg x 2</b>	Atatsanaviiri AUC ↔2.3 % (↓13 % ↑10 %)* Atatsanaviiri C <sub>max</sub> ↔5 % (↓17 % ↑8.4 %)* Atatsanaviiri C <sub>min</sub> ↔1.3 % (↓10 % ↑15%)*	
	*Verrattuna atatsanaviirin 300 mg x 1 ja ritonavirin 100 mg x 1 yhdistelmään käytettynä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kerta-annoksen kanssa ruoan yhteydessä otettuna. Kun verrataan atatsanaviirin 300 mg x 1 ja ritonavirin 100 mg x 1 yhdistelmään ilman tenofoviiridisoproksiilifumaraattia,	

	<p>atatsanaviirin pitoisuuksien voidaan odottaa lisäksi pienenevän noin 20 %:lla.</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee H<sub>2</sub>-salppaajien vaikutuksesta.</p>	
<i>Protonipumpun estäjät</i>		
<b>Omepratsoli 40 mg x 1</b> (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	<p>Atatsanaviiri (aamup.): 2 tuntia omepratsolin jälkeen</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓61 % (↓65 % ↓55 %)</p> <p>Atatsanaviiri C<sub>max</sub> ↓66 % (↓62 % ↓49 %)</p> <p>Atatsanaviiri C<sub>min</sub> ↓65 % (↓71 % ↓59 %)</p>	Atatsanaviirin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjien kanssa ei suositella. Jos katsotaan, että samanaikainen käyttö protonipumpun estäjien kanssa on välttämätöntä, potilaan tilaa on seurattava tarkoin, ja atatsanaviiriannos on nostettava 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa; protonipumpun estäjän annos ei saa ylittää tasoa, joka vastaa 20 mg omepratsolia (ks. kohta 4.4).
<b>Omepratsoli 20 mg x 1</b> (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	<p>Atatsanaviiri (aamup.): 1 tunti omepratsolin jälkeen</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓30 % (↓43 % ↓14 %)*</p> <p>Atatsanaviiri C<sub>max</sub> ↓31 % (↓42 % ↓17 %)*</p> <p>Atatsanaviiri C<sub>min</sub> ↓31 % (↓46 % ↓12 %)*</p> <p>*Verrattuna atatsanaviiri/ritonaviiriyhdistelmään (300/100 mg x 1). AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen lasku ei pienentynyt, kun suurempi atatsanaviiri/ritonaviiriannos (400/100 mg kerran vuorokaudessa) annettiin 12 tuntia ennen omepratsolia tai 12 tuntia sen jälkeen. Muita protonipumpun estäjiä ei ole tutkittu, mutta tulokset ovat todennäköisesti samansuuntaisia myös niitä käytettäessä. Tämä atatsanaviiripitoisuuksien pieneminen voi vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee protonipumpun estäjien vaikutuksesta.</p>	
<i>Antasidit</i>		
<b>Antasidit ja puskuroidut valmisteet</b>	Mahalaukun pH:n nousu saattaa pienentää atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa, jos antasideja tai puskuroituja lääkevalmisteita	Atatsanaviiri tulisi antaa 2 tuntia ennen antasideja tai puskuroituja valmisteita tai tunti niiden jälkeen.

	annetaan yhtäaikaa atatsanaviirin kanssa.	
<b>ALFA-1-ADRENORESEPTORIN ANTAGONISTIT</b>		
<b>Alfutsosiini</b>	Alfutsosiinipitoisuus voi suurentua, mikä voi aiheuttaa hypotensiota. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Alfutsosiinin ja atatsanaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>ANTIKOAGULANTIT</b>		
<b>Varfariini</b>	Atatsanaviirin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tai pienentää varfariinipitoisuutta.	INR-arvoa (International Normalised Ratio) tulisi seurata tarkoin atatsanaviirihoidon aikana, erityisesti hoitoa aloitettaessa.
<b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>		
<b>Karbamatsepiini</b>	Atatsanaviiri saattaa suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta CYP3A4:n eston vuoksi. Karbamatsepiinin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus atatsanaviirille pienenee.	Varovaisuutta on noudatettava, jos karbamatsepiinia käytetään yhdessä atatsanaviirin kanssa. Seuraa tarvittaessa seerumin karbamatsepiinipitoisuutta ja muuta annosta sen mukaan. Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
<b>Fenytoiini, fenobarbitaali</b>	Ritonaviiri saattaa pienentää plasman fenytoiini- ja/tai fenobarbitaalipitoisuutta, koska se indusoi CYP2C9:ää ja CYP2C19:ää. Fenytoiiniin/fenobarbitaalin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus atatsanaviirille pienenee.	Varovaisuutta on noudatettava, jos fenobarbitaalia ja fenytoiinia käytetään yhdessä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.  Kun atatsanaviiria/ritonaviiria annetaan yhdessä joko fenytoiinin tai fenobarbitaalin kanssa, fenytoiinin tai fenobarbitaalin annosta on ehkä muutettava.  Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
<b>Lamotrigiini</b>	Lamotrigiinin ja atatsanaviirin/ritonaviirin yhteiskäyttö voi pienentää plasman lamotrigiinipitoisuutta UGT1A4:n induktion vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos lamotrigiinia käytetään Yhdessä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.  Seuraa tarvittaessa lamotrigiinipitoisuutta ja muuta annosta sen mukaan.
<b>SYÖPÄLÄÄKKEET JA IMMUNOSUPPRESSIIVISET AINEET</b>		
<i>Syöpälääkkeet</i>		
<b>Irinotekaani</b>	Atatsanaviiri estää UGT:n	Jos atatsanaviiria annetaan

	toimintaa ja saattaa vaikuttaa irinotekaanin metaboliaan ja lisätä siten irinotekaanin toksisia vaikutuksia.	samanaikaisesti irinotekaanin kanssa, potilaiden tilaa on seurattava tarkoin irinotekaanista johtavien haittatapahtumien varalta.
<i>Immunosuppressiiviset aineet</i>		
<b>Siklosporiini</b> <b>Takrolimuusi</b> <b>Sirolimuusi</b>	Näiden immunosuppressiivisten aineiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa, mikä johtuu CYP3A4:n estymisestä.	Näiden lääkeaineiden terapeutisia pitoisuuksia tulee seurata usein, kunnes pitoisuudet plasmassa ovat vakiintuneet.
<b>SYDÄN- JA VERISUONILAAKKEET</b>		
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
<b>Amiodaroni</b> <b>Systeeminen lidokaiini</b> <b>Kinidiini</b>	Näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan yhtäaikaan atatsanaviirin kanssa. Amiodaronin tai systeemisen lidokaiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A:n estymiseen. Kinidiinillä on kapea terapeutinen pitoisuusalue, eikä sitä saa käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin aiheuttaman mahdollisen CYP3A:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on syytä noudattaa ja seurata terapeutisia pitoisuuksia, mikäli mahdollista. Kinidiinin samanaikainen käyttö ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
<i>Kalsiuminestäjät</i>		
<b>Bepriidiili</b>	Atatsanaviiria ei saa antaa yhdessä sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeutinen alue.	Samanaikainen käyttö bepriidiilin kanssa ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
<b>Diltiatseemi 180 mg x 1</b> (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Diltiatseemi AUC ↑125 % (↑109 % ↑141 %) Diltiatseemi C <sub>max</sub> ↑98 % (↑78 % ↑119 %) Diltiatseemi C <sub>min</sub> ↑142 % (↑114 % ↑173 %)  Desasetyyli-diltiatseemi AUC ↑165 % (↑145 % ↑187 %) Desasetyyli-diltiatseemi C <sub>max</sub> ↑172 % (↑144 % ↑203 %) Desasetyyli-diltiatseemi C <sub>min</sub> ↑121 % (↑102 % ↑142 %)  Merkittävää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu. Pisin PR-aika piteni enemmän kuin pelkkää atatsanaviiria annettaessa.	Diltiatseemiannosta tulisi pienentää aluksi 50 % ja titrata tarvittaessa myöhemmin, ja EKG-käyrää on seurattava.

	Diltiatseemin yhteiskäyttöä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Diltiatseemin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	
<b>Verapamiili</b>	Atatsanaviiri saattaa nostaa verapamiilin pitoisuutta seerumissa CYP3A4:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos verapamiilia annetaan yhtäaikaa atatsanaviirin kanssa.
<b>KORTIKOSTEROIDIT</b>		
<b>Flutikasonipropionaatti nenän kautta 50 µg neljästi vuorokaudessa 7 vrk ajan</b> (ritonaviiri 100 mg:n kapseleina x 2)	Flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa nousivat merkittävästi, kun taas kortisolitasot alenivat noin 86 % (90 % :n luottamusväli 82-89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan suurempia, kun flutikasonipropionaatti annetaan inhalaationa. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, myös Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa, on raportoitu potilailla, jotka saavat ritonaviiria samanaikaisesti inhalaationa tai nenän kautta annetun flutikasonipropionaatin kanssa. Tämä on mahdollista myös muiden P450 3A –reittiä metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budesonidin, käytön yhteydessä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei vielä tunneta. Yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä glukokortikoidien kanssa ei suositella, paitsi jos hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin kortikosteroidin systeemisten vaikutusten riski (ks. kohta 4.4). Glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seuranta on harkittava paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoniin). Lisäksi glukokortikoidihoitoa lopetettaessa voi olla tarpeen pienentää annosta vähitellen pitemmän ajan kuluessa.
<b>EREKTIOHÄIRIÖLÄÄKKEET</b>		
<i>PDE5-estäjät</i>		
<b>Sildenafilii, tadalafilii, vardenafiiili</b>	Sildenafilii, tadalafilii ja vardenafiiili metaboloituvat CYP3A4-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö atatsanaviirin kanssa voi nostaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5:een liittyviä haittavaikutuksia, kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia. Tämä yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Potilaita on varoitettava näistä mahdollisista haittavaikutuksista, silloin kun he käyttävät PDE5-estäjää erektiohäiriön hoitoon samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.4). Katso myös lisätietoja atatsanaviirin samanaikaisesta annosta sildenafiliin kanssa jäljempänä tässä taulukossa kohdasta KEUHKOVERENPAINETAUTI.
<b>ROHDOSVALMISTEET</b>		
<b>Mäkikuisma (Hypericum)</b>	Mäkikuismen samanaikainen käyttö	Atatsanaviiria ei saa käyttää

<b>perforatum)</b>	atatsanaviirin kanssa voi pienentää merkittävästi atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa. Tämä vaikutus saattaa johtua CYP3A4:n induktiosta, ja se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.3).	samanaikaisesti mäkikuismaa sisältävien valmisteiden kanssa.
<b>HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET</b>		
<b>Etinyyliestradioli 25 µg + norgestimaatti</b> (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Etinyyliestradioli AUC ↓19 % (↓25 % ↓13 %) Etinyyliestradioli C <sub>max</sub> ↓16 % (↓26 % ↓5 %) Etinyyliestradioli C <sub>min</sub> ↓37 % (↓45 % ↓29 %)  Norgestimaatti AUC ↑85 % (↑67 % ↑105 %) Norgestimaatti C <sub>max</sub> ↑68 % (↑51 % ↑88%) Norgestimaatti C <sub>min</sub> ↑102 % (↑77 % ↑131 %)  Vaikka etinyyliestradiolin pitoisuus suureni, kun sitä käytettiin ainoastaan atatsanaviirin kanssa, mikä johtuu atatsanaviirin aiheuttamasta sekä UGT:n että CYP3A4:n estymisestä, niin nettovaikutuksena käytettäessä atatsanaviirin/ritonaviirin yhdistelmää oli etinyyliestradiolin pitoisuuden pieneneminen, mikä johtuu ritonaviirin indusoivasta vaikutuksesta.  Progestiini-altistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.	Kun oraalista ehkäisyvalmistetta käytetään samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa, suositellaan että oraalinen ehkäisyvalmiste sisältää vähintään 30 µg etinyyliestradiolia ja potilasta muistutetaan noudattamaan tarkasti ehkäisyvalmisteen annosteluun liittyviä hoitoohjeita. Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tai jotain muuta progestogeeniä kuin norgestimaattia sisältävien oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu ja sen vuoksi niitä on vältettävä. Vaihtoehtoista luotettavaa ehkäisykeinoa suositellaan.
<b>Etinyyliestradioli 35 µg + noretisteroni</b> (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Etinyyliestradioli AUC ↑48 % (↑31 % ↑68 %) Etinyyliestradioli C <sub>max</sub> ↑15 % (↓1 % ↑32 %) Etinyyliestradioli C <sub>min</sub> ↑91 % (↑57 % ↑133 %)  Noretisteroni AUC ↑110 % (↑68 % ↑162 %) Noretisteroni C <sub>max</sub> ↑67 % (↑42 % ↑196 %)	

	<p>Noretisteroni <math>C_{\min}</math> ↑262 % (↑157 % ↑409 %)</p> <p>Progestiinaltistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.</p>	
<b>LIPIDIPITOISUUTTA PIENENTÄVÄT LÄÄKKEET</b>		
<i>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</i>		
<b>Simvastatiini</b> <b>Lovastatiini</b>	Simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia on erittäin riippuvainen CYP3A4-entsyymistä, joten niiden pitoisuudet voivat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa.	Simvastatiinia tai lovastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa suurentuneen myopatian ja myös rabdomyolyyysin vaaran vuoksi (ks. kohta 4.3).
<b>Atorvastatiini</b>	Atorvastatiini saattaa myös lisätä myopatian ja rabdomyolyyysin vaaraa, sillä se metaboloituu myös CYP3A4:n välityksellä.	Atorvastatiinin samanaikaista antoa atatsanaviirin kanssa ei suositella. Jos atorvastatiinin käyttöä pidetään ehdottoman välttämättömänä, on annettava pienin mahdollinen atorvastatiiniannos ja seurattava hoidon turvallisuutta tarkoin (ks. kohta 4.4).
<b>Pravastatiini</b> <b>Fluvastatiini</b>	Asiaa ei ole tutkittu, mutta altistus pravastatiinille tai fluvastatiinille saattaa suurentua, jos näitä lääkkeitä annetaan yhdessä proteaasin estäjien kanssa. Pravastatiini ei metaboloituu CYP3A4:n välityksellä. Fluvastatiini metaboloituu osittain CYP2C9:n välityksellä.	Varovaisuutta on noudatettava.
<b>INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT</b>		
<b>Salmeteroli</b>	Atatsanaviirin samanaikainen anto saattaa suurentaa salmeterolipitoisuutta ja lisätä salmeteroliin liittyviä haittatapahtumia.  Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Salmeterolin samanaikaista antoa atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
<b>OPIOIDIT</b>		
<b>Buprenorfiini, kerran vuorokaudessa, vakaa ylläpitoannos,</b> (atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa + ritonaviiri 100 mg	Buprenorfiini AUC ↑67 % Buprenorfiini $C_{\max}$ ↑37 % Buprenorfiini $C_{\min}$ ↑69 %  Norbuprenorfiini AUC ↑105 %	Samanaikainen käyttö atatsanaviirin ja ritonaviirin kanssa edellyttää potilaan tarkkaa seuranta sedation ja kognitiivisten vaikutusten

kerran vuorokaudessa)	Norbuprenorfiini $C_{max}$ ↑61 % Norbuprenorfiini $C_{min}$ ↑101 %  Yhteisvaikutusmekanismi on CYP3A4- ja UGT1A1-entsyymien estyminen. Atatsanaviirin pitoisuus (kun annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa) ei merkittävästi muutu.	havaitsemiseksi. Buprenorfiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.
<b>Metadoni, vakaa ylläpitoannos</b> (atatsanaviiri 400 mg vuorokaudessa)	Metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Annettaessa pieni annos ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkittäviä muutoksia, näihin tutkimustuloksiin perustuen yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa, jos metadoni annetaan yhdessä atatsanaviirin kanssa.	Annoksen sovittaminen ei ole välttämätön, jos metadoni annetaan yhdessä atatsanaviirin kanssa.
<b>KEUHKOVERENPAINETAUTI</b>		
<i>PDE5-estäjät</i>		
<b>Sildenafil</b>	Samanaikainen anto atatsanaviirin kanssa voi suurentaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5-estäjiin liittyviä haittatapahtumia.  Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Atatsanaviirin kanssa samanaikaisesti annettavalle sildenafilille ei ole vahvistettu turvallista ja tehokasta annosta keuhkoverenpainetaudin hoidossa. Keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä sildenafili on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
<b>UNILÄÄKKEET</b>		
<i>Bentsodiatsepiinit</i>		
<b>Midatsolaami</b> <b>Triatsolaami</b>	Midatsolaami ja triatsolaami metaboloituvat suurelta osin CYP3A4-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö atatsanaviirin kanssa voi suurentaa huomattavasti näiden bentsodiatsepiinien pitoisuutta. Atatsanaviirin ja bentsodiatsepiinien samanaikaisesta käytöstä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Muista CYP3A4:n estäjistä saatujen tietojen perusteella midatsolaamin pitoisuuden plasmassa voidaan odottaa olevan merkittävästi suurempi, kun se annetaan suun kautta. Tiedot parenteraalisesti	Atatsanaviirin ja triatsolaamin tai suun kautta annettavan midatsolaamin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), ja varovaisuutta on noudatettava, jos atatsanaviiria annetaan yhtäaikaan parenteraalisesti annettavan midatsolaamin kanssa. Atatsanaviiria voidaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai vastaavassa olosuhteissa, missä jatkuva kliininen tarkkailu ja asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista, mikäli



	<p>annetun midatsolaamin samanaikaisesta käytöstä muiden proteaasin estäjien kanssa viittaavat siihen, että midatsolaamin pitoisuus plasmassa saattaa nousta 3-4-kertaiseksi.</p>	<p>hengityslamaa ja/tai pitkittynyttä sedaatiota ilmaantuu. Midatsolaamin annostuksen muuttamista on harkittava, varsinkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin kerta-annos.</p>
--	---	---

*Ritonaviiritehostuksen lopettaminen suositellusta yhdistelmähoidosta atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.4)*

Samat suositukset lääkkeiden yhteisvaikutuksista pätevät seuraavin poikkeuksin:

- Samanaikaista käyttöä tenofoviirin, bosepreviirin, karbamatsepiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, protonipumpun estäjien ja buprenorfiinin kanssa ei suositella.
- Famotidiinin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta tarvittaessa atatsanaviiria ilman ritonaviiria on annosteltava joko 2 tuntia famotidiinin jälkeen tai 12 tuntia ennen sitä. Famotidiinin kerta-annos ei saa ylittää 20 mg:aa eikä kokonaisannos vuorokaudessa saa ylittää 40 mg:aa.
- On otettava huomioon, että
  - vorikonatsolin yhteiskäyttö atatsanaviirin kanssa ilman ritonaviiria saattaa vaikuttaa atatsanaviiripitoisuuksiin
  - flutikasonin yhteiskäyttö atatsanaviirin kanssa ilman ritonaviiria saattaa nostaa flutikasonipitoisuuksia verrattuna yksin annettuun flutikasoniin
  - jos oraalista ehkäisyvalmistetta käytetään samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa ilman ritonaviiria, suositellaan että oraalinen ehkäisyvalmiste sisältää enintään 30 mikrogrammaa etinyyliestradiolia
  - lamotrigiinin annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen.

#### *Pediatriset potilaat*

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300-1 000 raskaudesta) raskaana olevista naisista eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Eläintutkimukset eivät viittaa lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3). Atatsanaviirin ja ritonaviirin käyttöä raskauden aikana voi harkita vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa siitä mahdollisesti aiheutuvan haitan.

Kliinisessä tutkimuksessa AI424-182 atatsanaviiri/ritonaviiriyhdistelmää (300/100 mg tai 400/100 mg) annettiin yhdessä tsidovudiinin/lamivudiinin kanssa 41:lle raskaana olevalle naiselle toisen tai viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Kuudella naisella niistä 20:stä (30 %), jotka saivat atatsanaviiri/ritonaviiriannosta 300/100 mg, ja 13:lla naisella niistä 21:stä (62 %), jotka saivat atatsanaviiri/ritonaviiriannosta 400/100 mg, ilmeni 3. tai 4. asteen hyperbilirubinemia. Tässä kliinisessä tutkimuksessa (AI424-182) ei havaittu yhtään maitohapposidoositapausta.

Tutkimuksessa arvioitiin 40:ää imeväisikäistä, jotka saivat antiretroviraalista estohoitoa (joka ei sisältänyt atatsanaviiria) ja joiden testitulokset olivat negatiiviset HIV-1 DNA:n suhteen syntymähetkellä ja/tai 6 kuukauden ajan syntymästä. Kolmella niistä 20:stä imeväisikäisestä (15 %), joiden äidit olivat saaneet raskausaikana atatsanaviiri/ritonaviiriannosta 300/100 mg, ja neljällä niistä 20:stä imeväisikäisestä (20 %), joiden äidit olivat saaneet raskausaikana atatsanaviiri/ritonaviiriannosta 400/100 mg, ilmeni 3.-4. asteen hyperbilirubinemia. Näyttöä patologisesta keltaisuudesta ei saatu, ja tutkituista 40 imeväisikäisestä 6 sai valohoitoa enintään 4 päivää. Vastasyntyneillä ei raportoitu kernikterusta.

Katso annostussuositukset kohdasta 4.2 ja farmakokineettiset tiedot kohdasta 5.2.

Ei tiedetä, pahentaako raskauden aikana äidille annettu atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoito vastasyntyneiden ja imeväisikäisten lasten fysiologista hyperbilirubinemiaa ja johtaako se kernikteruksen kehittymiseen. Synnytystä edeltävässä vaiheessa potilaan tilaa on seurattava erityisen tarkoin.

#### Imetys

Atatsanaviiria on havaittu äidinmaidossa. Yleisohje on, etteivät HIV-infektion saaneet naiset saisi imettää lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

#### Hedelmällisyys

Rotilla tehdyssä prekliinisessä fertilititeettiä ja varhaista alkionkehitystä koskeneessa tutkimuksessa atatsanaviiri muutti kiimakiertoa, mutta ei vaikuttanut paritteluun eikä hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilaille on kerrottava, että atatsanaviiria sisältäviä hoitoja saaneilla potilailla on esiintynyt huimausta (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Atatsanaviirihoidon turvallisuutta on arvioitu yhdistelmähoitossa muiden retroviruslääkkeiden kanssa kliinisissä vertailututkimuksissa yhteensä 1 806 aikuispotilaalla, jotka saivat atatsanaviiria 400 mg kerran vuorokaudessa (1 151 potilasta, hoidon keston mediaani 52 viikkoa ja kesto enintään 152 viikkoa) tai yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa (655 potilasta, hoidon keston mediaani 96 viikkoa ja kesto enintään 108 viikkoa).

Haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia potilailla, jotka saivat atatsanaviiria 400 mg kerran vuorokaudessa, ja niillä, jotka saivat yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, mutta ikterusta ja kohonneita kokonaisbilirubiiniarvoja esiintyi useammin atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla.

Kun potilaat saivat atatsanaviiria 400 mg kerran vuorokaudessa tai yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, ainoat erittäin yleiset haittavaikutukset (kaikki vaikeusasteet), joilla oli vähintään mahdollinen yhteys atatsanaviiria ja yhtä tai useampaa NRTI-lääkettä sisältäneisiin lääkityksiin, olivat pahoinvointi (20 %), ripuli (10 %) ja ikterus (13 %). Ikterusta esiintyi 19 prosentilla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona 300 mg atatsanaviiria ja 100 mg ritonaviiria. Suurimmassa osassa tapauksia ikterus ilmaantui muutaman päivän–muutaman kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta (ks. kohta 4.4).

Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa kroonista munuaissairautta on raportoitu HIV-tartunnan saaneilla potilailla, joita on hoidettu atatsanaviirilla ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria. Laajassa, prospektiivisessä havainnointitutkimuksessa on osoitettu, että kroonisen munuaissairauden lisääntymisellä ja kumulatiivisella altistumisella atatsanaviiria/ritonaviiria sisältävälle hoito-ohjelmalle on yhteys HIV-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on normaali eGFR. Tämä yhteys havaittiin riippumatta siitä, altistui potilas tenofoviirisoproksiilille. Potilaiden munuaistoiminnan säännöllistä seurantaa on jatkettava koko hoidon ajan (ks. kohta 4.4).

#### Haittavaikutustaulukko

Atatsanaviirin haittavaikutusten arviointi perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin turvallisuustietoihin ja myyntiluvan jälkeen saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Immuunijärjestelmä:</i>	melko harvinaiset: yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	melko harvinaiset: painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	melko harvinaiset: masennus, desorientaatio, ahdistuneisuus, unettomuus, unihäiriö, poikkeavat unet
<i>Hermosto:</i>	yleiset: päänsärky melko harvinaiset: perifeerinen neuropatia, pyörtyminen, muistinmenetys, huimaus, uneliaisuus, makuaistin häiriöt
<i>Silmät:</i>	yleiset: silmänvalkuaisten keltaisuus
<i>Sydän:</i>	melko harvinaiset: kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) <sup>a</sup> harvinaiset: QTc-ajan pidentyminen <sup>a</sup> , turvotus, sydämentykytys
<i>Verisuonisto:</i>	melko harvinaiset: hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	melko harvinaiset: hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	yleiset: oksentelu, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt melko harvinaiset: haimatulehdus, gastriitti, vatsan pingotus, suutulehdus ja aftat, ilmavaivat, suun kuivuminen
<i>Maksa ja sappi:</i>	yleiset: keltaisuus melko harvinaiset: maksatulehdus, sappikivitauti <sup>a</sup> , kolestaasi <sup>a</sup> harvinaiset: hepatosplenomegalia, kolekystiitti <sup>a</sup>
<i>Iho ja ihonalainen kudος:</i>	yleiset: ihottuma melko harvinaiset: erythema multiforme <sup>a,b</sup> , toksiset ihottumat <sup>a,b</sup> , lääkeyliherkkyyteen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen ihottuma (DRESS) <sup>a,b</sup> , angioedeema <sup>a</sup> , nokkosihottuma, hiustenlähtö, kutina harvinaiset: Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>a,b</sup> , rakkulainen ihottuma, ekseema, verisuonten laajeneminen
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	melko harvinaiset: lihasatrofia, nivelkipu, lihaskipu harvinaiset: myopatia
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	melko harvinaiset: munuaiskivitauti <sup>a</sup> , hematuria, proteinuria, pollakisuria, interstitiaalfriitti, harvinaiset: munuaiskipu
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	melko harvinaiset: gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	yleiset: uupumus melko harvinaiset: rintakipu, yleinen sairauden tunne, kuume, astenia harvinaiset: kävelyvaikeudet

<sup>a</sup> Nämä haittavaikutukset on tunnistettu atatsanaviirin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta esiintymistiheydet on arvioitu tilastolaskennallisesti niiden potilaiden kokonaismäärän perusteella, jotka saivat atatsanaviiria satunnaistetuissa, kontrolloiduissa ja muissa saatavilla olleissa kliinisissä tutkimuksissa (n = 2 321).

<sup>b</sup> Ks. lisätietoja kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi ilmetä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa tulehdusreaktio oireettomaan tai opportunistiseen jäännösinfektioon. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

### Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

### Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

Ihottumat ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita makulopapulaarisia iho-oireita, jotka ilmenevät atatsanaviirihoidon aloittamista seuraavien 3 ensimmäisen viikon kuluessa.

Atatsanaviiria saaneilla potilailla on ilmoitettu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), *erythema multiforme*, toksisia iho-oireita ja lääkeihottumaan liittyvää yleisoireista eosinofiilistä reaktiota (DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) (ks. kohta 4.4).

### Laboratorioarvojen muutokset

Bilirubiinin kokonaispitoisuuden nousu, joka raportoitiin yleensä konjugoitumattoman bilirubiinin nousseena pitoisuutena (87 %, 1., 2., 3. tai 4. aste) oli yleisin laboratorioarvon muutos atatsanaviiria ja vähintään yhtä NRTI-läkettä sisältäneitä hoito-ohjelmia saaneilla potilailla. Bilirubiinin kokonaispitoisuuden 3. tai 4. asteen nousu todettiin 37 prosentilla potilaista (6 prosentilla 4. Asteen nousu). Aiemmin hoitoa saaneista potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, 53 prosentilla todettiin kokonaisbilirubiinipitoisuuden 3.-4. asteen nousu hoidon keston mediaanin ollessa 95 viikkoa. Aiemmin hoitamattomista potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, 48 prosentilla todettiin kokonaisbilirubiinipitoisuuden 3.-4. asteen nousu hoidon keston mediaanin ollessa 96 viikkoa (ks. kohta 4.4).

Seuraavia merkittäviä kliinisten laboratorioarvojen muutoksia (3. tai 4. aste) on todettu  $\geq 2$  % :lla atatsanaviiria ja vähintään yhtä NRTI-läkettä sisältäviä hoito-ohjelmia saaneista potilaista: kohonnut kreatiiniinikinaasiarvo (7 %), kohonnut alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) (5 %), alhainen neutrofiiliarvo (5 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) (3 %) ja kohonnut lipaasiarvo (3 %).

Kahdella prosentilla atatsanaviirihoitoa saaneista potilaista esiintyi samanaikaisesti ALAT/ASATarvon 3.–4. asteen ja kokonaisbilirubiiniarvon 3.–4. asteen kohoaminen.

### Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa AI424-020, vähintään 3 kuukauden ikäisillä mutta alle 18-vuotiailla lapsipotilailla, jotka saivat joko jauhetta tai kapseleita, atatsanaviirihoidon keston keskiarvo oli 115 viikkoa. Tässä tutkimuksessa turvallisuusprofiili oli kokonaisuudessaan verrattavissa aikuisten vastaavaan. Sekä oireetonta ensimmäisen asteen (23 %), että toisen asteen (1 %) eteis-kammiokatkosta raportoitiin lapsipotilailla. Useimmin esiintynyt laboratoriopoikkeavuus atatsanaviiria saaneilla lapsipotilailla oli kokonaisbilirubiinin nousu ( $\geq 2,6$  kertaa ULN (normaalin yläraja); aste 3-4), jota esiintyi 45 % :lla potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa AI424-397 ja AI424-451, hoidon keston keskiarvo atatsanaviiri-jauheella vähintään 3 kuukauden ikäisillä mutta alle 11-vuotiailla lapsipotilailla oli 80 viikkoa.

Kuolemantapauksia ei raportoitu. Näissä tutkimuksissa turvallisuusprofiili oli kokonaisuudessaan verrattavissa aiempiin lapsilla ja aikuisilla tehtyihin tutkimuksiin. Useimmin esiintyneet laboratoriopoikkeavuudet atatsanaviiri-jauhetta saaneilla lapsipotilailla oli kokonaisbilirubiinin nousu ( $\geq 2,6$  kertaa ULN, aste 3-4; 16 % :lla) ja kohonnut amylaasi (aste 3-4; 33 % :lla), yleensä ei-haimaperäinen. Näissä tutkimuksissa ALAT-arvojen suurenemista esiintyi enemmän lapsipotilailla kuin aikuisilla.

#### Muut erityisryhmät

##### *Potilaat, joilla on hepatiitti B ja/tai C*

Krooninen hepatiitti B tai C todettiin 177 potilaalla niistä 1 151 potilaasta, jotka saivat atatsanaviiria 400 mg kerran vuorokaudessa, ja 97 potilaalla niistä 655 potilaasta, jotka saivat yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa. Maksan aminotransferaasien lähtöarvot olivat useammin koholla niillä potilailla, joilla oli krooninen virushepatiitti, kuin niillä, joilla ei ollut samanaikaista infektiota. Kohonneiden bilirubiiniarvojen esiintymistiheydessä ei havaittu eroja hepatiittipotilaiden ja niiden potilaiden välillä, joilla ei ollut virushepatiittia. Potilailla, joilla oli samanaikaisia infektiota, esiintyi kiireellistä hoitoa vaativaa hepatiittia tai kohonneita aminotransferaasiarvoja samassa määrin atatsanaviirihoitoa ja vertailuhoitoa saaneissa ryhmissä (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kokemukset atatsanaviirin akuutista yliannostuksesta ihmisellä ovat hyvin vähäisiä. Terveet vapaaehtoiset koehenkilöt ovat ottaneet enintään 1 200 mg:n kerta-annoksia, eikä oireisia haitallisia vaikutuksia ole esiintynyt. Suuret annokset, jotka johtavat korkeisiin lääkeainepitoisuuksiin, voivat aiheuttaa konjugoitumattoman bilirubiinin korkeista pitoisuuksista johtuvaa ikterusta (johon ei liity maksan toimintakokeiden muutoksia) tai PR-ajan pitenemistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Atatsanaviirin yliannostuksen hoito perustuu yleisiin tukihoitotoimenpiteisiin, joihin kuuluu tärkeiden elintoimintojen tarkkailu, elektrokardiogrammi (EKG) ja potilaan kliinisen tilan seuranta.

Imeytymätön atatsanaviiri voidaan tarvittaessa poistaa oksennuttamalla tai mahahuuhtelun avulla.

Imeytymättömän lääkeaineen poistumista voidaan vielä edistää antamalla lääkettä. Atatsanaviirin yliannostukseen ei ole spesifistä vastalääkettä. Koska atatsanaviiri metaboloituu tehokkaasti maksassa ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, lääkeaine ei todennäköisesti poistu merkittävästi dialysissä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, proteaasin estäjät, ATC-koodi: J05AE08.

#### Vaikutusmekanismi

Atatsanaviiri on HIV-1-proteaasia estävä atsapeptidi. Lääkeaine estää selektiivisesti viruksen gag-pol-proteiinien virusspesifistä tuotantoa HIV-1-infektoituneissa soluissa ja estää näin kypsien virionien muodostumisen ja muiden solujen infektoitumisen.

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*: Atatsanaviirilla on anti-HIV-1- (mukaan lukien kaikki testatut haarat) ja anti-HIV-2-vaikutus soluviljelmässä.

### Resistenssi

*Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä*

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidetaan atatsanaviirilla ilman tehostusta potilaita, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä, I50L-substituutio, joskus yhdessä A71V-muutoksen kanssa, on atatsanaviiriresistenssille tunnusomainen substituutio. Atatsanaviirin resistenssitaso oli 3,5-29-kertainen ilman havaintoja fenotyypisistä ristiresistenssistä muiden proteaasin estäjien kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa hoidettaessa potilaita atatsanaviirilla ilman tehostusta, I50L-substituutiota ei esiintynyt yhdelläkään potilaalla ilman lähtötason proteaasin estäjien substituutiota. N88S-substituutiota on tavattu harvoin potilailla, joilla atatsanaviiri on osoittautunut virologisesti tehottomaksi (yhdistettynä ritonaviiriin tai ilman ritonaviiria). N88S saattaa osaltaan vähentää herkkyttä atatsanaviirille, kun se esiintyy yhdessä muiden proteaasin substituutioiden kanssa, mutta kliinisissä tutkimuksissa N88S ei yksinään aina johtanut fenotyypisen atatsanaviiriresistenssin kehittymiseen eikä sillä ole johdonmukaista vaikutusta kliiniseen tehoon.

### Taulukko 3. De novo -substituutiot hoidettaessa potilaita, joita ei ole aiemmin hoidettu atatsanaviirilla + ritonaviirilla (tutkimus 138, 96 viikkoa)

Esiintymistiheys	de novo PI-substituutio (n = 26) <sup>a</sup>
> 20 %	Ei
10-20 %	Ei

<sup>a</sup> Lukumäärä potilaille, joiden yhdistetyt genotyypit on luokiteltu virologisesti tehottomiksi (HIV RNA - määrä  $\geq$  400 kopiota/ml).

M1841/V-substituutiota ilmaantui 5/26 atatsanaviiria/ritonaviiria ja 7/26 lopinaviiria/ritonaviiria saaneilla virologisesti tehottomilla potilailla.

*Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuiset potilaat*

Niistä isolaateista, jotka eristettiin niiltä aikaisemmin retroviruslääkitystä saaneilta potilailta tutkimuksista 009, 043 ja 045, joilla atatsanaviiri, atatsanaviiri + ritonaviiri tai atatsanaviiri + sakinaviiri oli todettu virologisesti tehottomaksi, 100 isolaatin katsottiin kehittäneen resistenssin atatsanaviiria vastaan. Atatsanaviiria tai atatsanaviiria + ritonaviiria saaneilta potilailta eristetyistä 60 isolaatista 18:ssa (30 %) esiintyi I50L-fenotyyppi, joka on aiemmin kuvattu hoitamattomilla potilailla.

### Taulukko 4. De novo -substituutiot hoidettaessa potilaita, joita on aiemmin hoidettu atatsanaviirilla + ritonaviirilla (tutkimus 045, 48 viikkoa)

Esiintymistiheys	de novo -PI-substituutiot (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> Lukumäärä potilaille, joiden yhdistetyt genotyypit on luokiteltu virologisesti tehottomiksi (HIV-RNA-määrä  $\geq$  400 kopiota/ml).

<sup>b</sup> Kymmenellä potilaalla oli lähtötasolla fenotyypistä resistenssiä atatsanaviirin + ritonaviirin yhdistelmälle (muutos [FC] > 5,2). FC-herkkyys soluviljelmissä verrattuna viitteenä käytettyyn villiin tyyppiin analysoitiin PhenoSenseTM:llä (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Yksikään de novo -substituutioista ei ole spesifinen atatsanaviirille (ks. taulukko 4) ja voi heijastaa jo olemassa olevan atatsanaviirin + ritonaviirin uudelleen kehittymistä tutkimuksessa 045 aiemmin hoitoa saaneilla potilailla.

Retroviruslääkitystä saaneilla potilailla resistenssi perustuu suureen ja vähäiseen, edellä kuvattujen proteaasin estäjien resistenssiin liittyvien substituutioiden kertymiseen.

### Kliiniset tulokset

*Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä*

*Tutkimus 138* on kansainvälinen, satunnaistettu, avoin, prospektiivinen monikeskustutkimus, jossa on mukana potilaita, jotka eivät ole aiemmin saaneet lääkitystä. Tutkimuksessa verrataan atatsanaviiri/ritonaviiriyhdistelmää (300 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) lopinaviiri/ritonaviiriyhdistelmään (400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa), ja molemmat yhdistelmät annetaan yhdessä kiinteän tenofoviiridisoproksilifumaraatti/emtrisitabiiniannoksen (300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa) kanssa. Antiviraalinen teho osoittautui atatsanaviiri/ritonaviirihaarassa samanlaiseksi ("non-inferior") kuin lopinaviiri/ritonaviirihaarassa, kun kriteerinä oli niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 48 (taulukko 5).

Analyysituloksia antiviraalisen tehon kestosta 96 hoitoviikon ajalta (taulukko 5).

**Taulukko 5: Tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksessa 138<sup>a</sup>**

Parametri	Atatsanaviiri/ritonaviiri <sup>b</sup> (300 mg/100 mg x 1) n = 440		Lopinaviiri/ritonaviiri <sup>c</sup> (400 mg/100 mg x 2) n = 443	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96
<b>HIV-RNA-määrä &lt; 50 kopiota/ml, %</b>				
Kaikki potilaat <sup>d</sup>	78	74	76	68
Eron estimaatti [95 % CI] <sup>d</sup>	Viikko 48: 1.7 % [-3.8 %, 7.1 %] Viikko 96: 6.1 % [0.3 %, 12.0 %]			
Tutkimussuunitelmaan kuuluva analyysi <sup>e</sup>	86 (n=392f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Eron estimaatti <sup>e</sup> [95 % CI]	Viikko 48: -3 % [-7.6 %, 1.5 %] Viikko 96: 2.2 % [-2.3 %, 6.7 %]			
<b>HIV-RNA-määrä &lt; 50 kopiota/ml, % lähtötilanteesta<sup>d</sup></b>				
HIV RNA-määrä < 100,000 kopiota/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥ 100,000 kopiota/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4-solumäärä <50 solua/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50- <100 solua/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 - <200 solua/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 solua/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, log<sub>10</sub> kopiota/ml</b>				
Kaikki potilaat	-3.09 (n=397)	-3.21 (n=360)	-3.13 (n=379)	-3.19 (n=340)
<b>CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm<sup>3</sup></b>				
Kaikki potilaat	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm<sup>3</sup> lähtötilanteesta</b>				
HIV RNA-määrä <100,000 kopiota/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100,000 kopiota/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

a. CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 214 solua/mm<sup>3</sup> (välillä 2-810 solua/mm<sup>3</sup>) ja plasman HIV-1-RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,94 log<sub>10</sub> kopiota/ml (välillä 2,6-5,88 log<sub>10</sub> kopiota/ml)

b. Atatsanaviiri/ritonaviiri yhdessä tenofoviiridisoproksilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

- c. Lopinaviiri/ritonaviiri yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).
- d. Hoitoaikeen (intent-to-treat) mukainen analyysi, jossa puuttuvat arvot katsotaan hoidon epäonnistumiseksi.
- e. Tutkimussuunnitelmaan kuuluva analyysi: suljettiin pois keskeyttäneet potilaat ja potilaat, jotka olivat poikenneet merkittävästi tutkimussuunnitelmasta.
- f. Arvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

*Tutkimustiedot ritonaviiritenhostuksen lopettamisesta yhdistelmähoidosta atatsanaviirin kanssa (ks. myös kohta 4.4)*

Tutkimus 136 (INDUMA)

Avoimen, satunnaistetun vertailututkimuksen ensimmäisten 26-30 viikon ajan annettiin atatsanaviiria 300 mg + ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa ja kahta NRTI-lääkettä. Tämän jälkeen osalle tutkittavista annettiin atatsanaviiria 400 mg ilman tehostusta kerran vuorokaudessa ja kahta NRTI-lääkettä 48 viikon ylläpitovaiheen ajan (n = 87). Tällä hoidolla oli samanlainen antiviraalinen vaikutus kuin annettaessa atatsanaviiria + ritonaviiria ja kahta NRTI-lääkettä tutkittaville (n = 85), joilla oli HIV-infektio ja täydellisesti estetty HIV-replikaatio, arvioituna niiden tutkittavien osuudella, joilla HIV-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml: 78 %:lla atatsanaviiria ja kahdella NRTI-lääkkeellä hoidetuista ja 75 %:lla atatsanaviirilla + ritonaviirilla ja kahdella NRTI-lääkkeellä hoidetuista.

11 tutkittavalla (13 %) ryhmässä, joka sai atatsanaviiria ilman tehostusta ja 6 tutkittavalla (7 %) atatsanaviiri + ritonaviiri -ryhmässä ilmeni virologinen kimmovaste (rebound). 4 tutkittavalla ryhmässä, joka sai atatsanaviiria ilman tehostusta ja 2 tutkittavalla atatsanaviiri + ritonaviiri -ryhmässä HIV-RNA-määrä oli > 500 kopiota/ml ylläpitovaiheen aikana. Kummankaan ryhmän tutkittavilla ei ilmennyt merkkejä proteaasin estäjä -resistenssiä. Lamivudiini- ja emtrisitabiiniresistenssiin liittyvä M184V-substituutio käänteiskopioijaesityksissä havaittiin 2 tutkittavalla ryhmässä, joka sai atatsanaviiria ilman tehostusta ja 1 tutkittavalla atatsanaviiri + ritonaviiri -ryhmässä.

Hoidon keskeyttämisiä tapahtui vähemmän ryhmässä, joka sai atatsanaviiria ilman tehostusta (1 vs 4 keskeyttänyttä atatsanaviiri + ritonaviiri -ryhmässä). Hyperbilirubinemiaa ja ikterusta esiintyi vähemmän ryhmässä, joka sai atatsanaviiria ilman tehostusta (18 tutkittavalla) kuin atatsanaviiri + ritonaviiri -ryhmässä (28 tutkittavalla).

*Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuispotilaat*

Tutkimus 045 on satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa verrataan atatsanaviiria (300 mg kerran vuorokaudessa) ja ritonaviirin (100 mg kerran vuorokaudessa) yhdistelmää atatsanaviirin (400 mg kerran vuorokaudessa) ja sakinaviirin (1 200 mg kerran vuorokaudessa) yhdistelmään ja lopinaviirin ja ritonaviirin (kiinteä 400/100 mg:n annoskombinaatio kaksi kertaa vuorokaudessa) yhdistelmään. Kaikkia yhdistelmähoitoja annetaan yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (ks. kohdat 4.5 ja 4.8) ja yhden NRTI-lääkkeen kanssa potilaille, joilla vähintään kaksi aikaisempaa, proteaasin estäjää, NRTI- tai NNRTI-lääkettä sisältänyttä hoito-ohjelmaa oli osoittautunut virologisesti tehottomaksi. Satunnaistetut potilaat olivat aikaisemmin saaneet retroviruslääkitystä keskimäärin 138 viikkoa (proteaasin estäjiä), 281 viikkoa (NRTI-valmisteita) tai 85 viikkoa (NNRTI-valmisteita). Lähtötilanteessa 34 % potilaista sai proteaasin estäjiä ja 60 % sai NNRTI-valmisteita. atatsanaviiria + ritonaviiria saaneen tutkimushaaran 120 potilaasta 15:llä (13 %) ja lopinaviiria + ritonaviiria saaneen haaran 123 potilaasta 17:llä (14 %) todettiin vähintään neljä PI-substituutioista L10, M46, I54, V82, I84 ja L90. Tutkimuksen potilaista 32 prosentilla oli viruskanta, jossa esiintyi alle kaksi NRTI-substituutiota.

Primaarinen tulosmuuttuja oli ajan suhteen korjattu ero HIV-RNA-määrän muutoksessa lähtötilanteen ja viikon 48 välillä (taulukko 6).

**Taulukko 6: Tehoa kuvaavat tulokset viikolla 48<sup>a</sup> ja viikolla 96 (tutkimus 045)**

Parametri	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/ 100 mg x 1) n = 120		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/ 100 mg x 2) n = 123		Aikakeskiarvon ero ATV/RTV-LPV/RTV [97,5 % CI <sup>d</sup> ]	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96



<b>HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, log<sub>10</sub> kopiota/ml</b>						
Kaikki potilaat	-1.93 (n=90 <sup>e</sup> )	-2.29 (n=64)	-1.87 (n=99)	-2.08 (n=65)	0.13 [-0.12, 0.39]	0.14 [-0.13, 0.41]
<b>HIV RNA –määrä &lt;50 kopiota/ml, %<sup>f</sup> (tutkittava/verrokki)</b>						
Kaikki potilaat	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>HIV RNA –määrä &lt;50 kopiota/ml PI-substituutioiden valitusta lähtötilanteesta,<sup>f,g</sup> % (tutkittava/verrokki)</b>						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
<b>CD4-solun määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm<sup>3</sup></b>						
Kaikki potilaat	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

a CD4-solun määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 337 solua/mm<sup>3</sup> (välillä 14-1543 solua/mm<sup>3</sup>) ja plasman HIV-1 RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,4 log<sub>10</sub> kopiota/ml (välillä 2,6-5,88 log<sub>10</sub> kopiota/ml)

b ATV/RTV yhdessä tenofoviiridisoproksilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

c LPV/RTV yhdessä tenofoviiridisoproksilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

d Luottamusväli.

e Arvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

f Hoitoaikkeen (intent-to-treat) mukainen analyysi, jossa puuttuvat arvot katsotaan hoidon epäonnistumiseksi. LPV/RTV tutkittavat, joiden hoito loppui ennen viikkoa 96 on suljettu pois viikon 96 analyysissä. Niiden potilaiden osuus, joilla HIVRNA- määrä oli < 400 kopiota/ml ATV/RTV oli 53 % ja 43 % ja LPV/RTV oli 54 % ja 46 % viikoilla 48 ja 96.

g Valitut substituutiot, jotka sisältävät muutoksia kohdissa L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, and L90 (0–2, 3, 4 tai enemmän) lähtötasosta.

NA = ei oleellinen

48 hoitoviikon aikana HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta atatsanaviirin + ritonaviirin ja lopinaviirin + ritonaviirin yhdistelmähoidolla oli samanlainen (non-inferior). Samansuuntaisia tuloksia saatiin LOCF (last observation carried forward) -menetelmällä (ajan suhteen korjattu ero 0,11; 97,5 %:n luottamusväli [-0,15, 0,36]). ”As treated” -analyysissä, josta puuttuvat arvot oli suljettu pois, niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 400 kopiota/ml (< 50 kopiota/ml), oli atatsanaviiria + ritonaviiria saaneessa haarassa 55 % (40 %) ja lopinaviiria + ritonaviiria saaneessa haarassa 56 % (46 %).

96 viikon hoidon aikana, keskimääräinen HIV-RNA-määrän lasku lähtötilanteesta atatsanaviirilla + ritonaviirilla hoidetuilla ja lopinaviirilla + ritonaviirilla hoidetuilla osoitti hoitojen yhdenvertaisuuden seuratuilla potilailla. Samansuuntaisia tuloksia saatiin LOCF-menetelmällä. Toteutuneen hoidon mukaan tehdyssä analyysissä, josta puuttuvat arvot oli suljettu pois, niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 400 kopiota/ml (< 50 kopiota/ml) oli atatsanaviiria ja ritonaviiria saaneessa haarassa 84 % (72 %) ja lopinaviiria + ritonaviiria saaneessa haarassa 82 % (72 %). On tärkeä huomioida, että 96 viikon analyysissä 48 % potilaista oli yhä mukana tutkimuksessa.

Atatsanaviiri + sakinaviiri todettiin heikommaksi kuin lopinaviiri + ritonaviiri.

#### *Pediatriset potilaat*

Atatsanaviirin farmakokinetikan, turvallisuuden, siedettävyyden ja tehon arviointi perustuu avoimen, kliinisen monikeskustutkimuksen AI424-020 tietoihin. Tutkimus tehtiin potilaille, joiden ikä vaihteli 3 kuukaudesta 21 vuoteen. Kaiken kaikkiaan tässä tutkimuksessa 182 potilasta (joista 81 ei ollut aiemmin saanut lääkitystä ja 101 oli saanut aiemmin lääkitystä) saivat kerran vuorokaudessa atatsanaviiriannoksen (kapseleina tai jauheena), joko ilman ritonaviiria tai yhdessä ritonaviirin kanssa, ja yhdistelmähoidona kahden NRTI-lääkkeen kanssa.

Tämän tutkimuksen kliinisten tulosten perusteella ei ole riittävästi tietoa tukemaan atatsanaviirin käyttöä (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) alle 6-vuotiaille lapsille.

Tehoa koskevat tulokset havaittiin 41 pediatriisella potilaalla, jotka olivat iältään 6-vuotiaita tai alle 18-vuotiaita, ja jotka saivat atatsanaviiria yhdessä ritonaviirin kanssa. Tulokset esitetään taulukossa 7. Niillä potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet lääkitystä, CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 344 solua/mm<sup>3</sup> (välillä: 2-800 solua/mm<sup>3</sup>) ja plasman HIV-1 RNA -määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,67 log<sub>10</sub> kopiota/ml (välillä: 3,70-5,00 log<sub>10</sub> kopiota/ml). Niillä pediatriisilla potilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet lääkitystä, CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 522 solua/mm<sup>3</sup> (välillä: 100-1157 solua/mm<sup>3</sup>) ja plasman HIV-1 RNA -määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,09 log<sub>10</sub> kopiota/ml (välillä: 3,28-5,00 log<sub>10</sub> kopiota/ml).

**Taulukko 7: Tehoa kuvaavat tulokset (pediatriset potilaat 6-vuotiaita tai alle 18-vuotiaita) viikolla 48 (tutkimus AI424-020)**

Parametri	Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet lääkitystä atatsanaviiri/ ritonaviiri (300 mg/100 mg x 1) n = 16	Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet lääkitystä atatsanaviiri/ ritonaviiri (300 mg/100 mg x 1) n = 25
<b>HIV-RNA-määrä &lt; 50 kopiota/ml, %<sup>a</sup></b>		
Kaikki potilaat	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNA &lt;400 kopiota/ml, %<sup>a</sup></b>		
Kaikki potilaat	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm<sup>3</sup></b>		
Kaikki potilaat	293 (n=14b)	229 (n=14b)
<b>HIV RNA -määrä &lt;50 kopiota/ml PI-substituutioiden valitusta lähtötilanteesta, %<sup>c</sup> (tutkittava/verrokki<sup>d</sup>)</b>		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

<sup>a</sup> Hoitoaikkeen (intent-to-treat) mukainen analyysi, jossa puuttuvat arvot katsotaan hoidon epäonnistumiseksi.

<sup>b</sup> Arvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

<sup>c</sup> PI suuri: L24I, D30N, V32I, L33F, M46I, I47A, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI pieni: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>d</sup> Sisältäen potilaat, joilla resistenssiarvo on sama kuin lähtötilanteessa.

NA = ei oleellinen

## 5.2 Farmakokinetiikka

Atatsanaviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja HIV-potilailla. Näiden ryhmien välillä ei havaittu merkitseviä eroja. Atatsanaviirin farmakokinetiikkaan kuuluu epälineaarinen jakautuminen.

*Imeytyminen:* HIV-potilailla (n = 33, yhdistetyt tutkimukset), jotka saivat toistuvina annoksina yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa, atatsanaviirin C<sub>max</sub>-arvojen geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin, CV%) oli 4 466 (42 %) ng/ml, ja C<sub>max</sub> saavutettiin noin 2,5 tunnin kuluttua. Atatsanaviirin C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin, CV%) oli 654 (76 %) ng/ml ja AUC-arvojen 44 185 (51 %) ng·h/ml.

HIV-potilailla (n = 13), jotka saivat toistuvina annoksina atatsanaviiria 400 mg (ilman ritonaviiria) kerran vuorokaudessa ruoan yhteydessä, atatsanaviirin C<sub>max</sub>-arvojen geometrinen keskiarvo (CV%) oli 2298 (71) ng/ml, ja C<sub>max</sub> saavutettiin noin 2 tunnin kuluttua. Atatsanaviirin C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskiarvo (CV%) oli 120 (109) ng/ml ja AUC-arvojen 14874 (91) ng·h/ml.

Ruoan vaikutus: atatsanaviirin hyötyosuus on optimaalinen, kun atatsanaviiri ja ritonaviiri annetaan ruoan kanssa. Kun annettiin samanaikaisesti atatsanaviiria 300 mg:n kerta-annoksena ja ritonaviiria 100 mg:n kerta-annoksena kevyen aterian yhteydessä, atatsanaviirin AUC-arvo oli 33 % suurempi ja  $C_{max}$ -arvo ja 24 tunnin kuluttua mitattu pitoisuus kumpikin 40 % suurempi kuin tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen. Samanaikaisesti annettu runsaasti rasvaa sisältävä ateria ei vaikuttanut atatsanaviirin AUC-arvoon, ja  $C_{max}$ -arvo poikkesi enintään 11 % tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen saaduista arvioista. 24 tunnin kuluttua mitattu pitoisuus oli rasvaisen aterian jälkeen noin 33 % suurempi hitaamman imeytymisen vuoksi, ja  $T_{max}$ -arvon mediaani nousi 2,0 tunnista 5,0 tuntiin. Kun atatsanaviiri annettiin yhdessä ritonaviirin kanssa joko kevyen tai rasvaisen aterian yhteydessä, AUC ja  $C_{max}$ -arvon variaatiokerroin pieneni noin 25 % verrattuna tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen saatuihin arvoihin. Atatsanaviiri on otettava ruoan kanssa hyötyosuuden parantamiseksi ja vaihtelujen pienentämiseksi.

*Jakautuminen:* atatsanaviiri sitoutui noin 86-prosenttisesti ihmisen seerumin proteiineihin pitoisuusalueella 100-10 000 ng/ml. Atatsanaviiri sitoutuu samassa määrin happamaan alfa-1-glykoproteiiniin (AAG) (89 %) ja albumiiniin (86 %, pitoisuustasolla 1 000 ng/ml). Moniannostutkimuksessa, jossa HIV-potilaille annettiin 400 mg atatsanaviiria kerran vuorokaudessa kevyen aterian yhteydessä 12 viikon ajan, atatsanaviiria todettiin aivo-selkäydinnesteessä ja siemennesteessä.

*Biotransformaatio:* ihmisillä tehdyt tutkimukset ja ihmisen maksan mikrosomeissa tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A4-isoentsyymien vaikutuksesta oksidatiivisiksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät sappeen joko vapaina tai glukuronisoituneina. Muita vähäisempiä metaboliiteita ovat N-dealkylaatio ja hydrolyysi. Systeemisessä verenkierrössä on tavattu kaksi atatsanaviirin merkityksetöntä metaboliittia. Kummallakaan näistä metaboliiteista ei ollut antiviraalista vaikutusta *in vitro*.

*Eliminaatio:* kun  $^{14}C$ -atatsanaviiria annettiin 400 mg:n kerta-annoksena, 79 % radioaktiivisesta kokonaisannoksesta erittyi ulosteeseen ja 13 % virtsaan. Ulosteeassa muuttumattoman lääkeaineen osuus oli noin 20 % ja virtsassa 7 % annetusta annoksesta. Muuttumattomana virtsaan erittyneen lääkeaineen osuus oli keskimäärin 7 %, kun atatsanaviiria annettiin 800 mg kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan. Kun annettiin yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg vuorokaudessa ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa kevyen aterian yhteydessä, tasapainotilan aikainen atatsanaviirin puoliintumisaika annosvälin aikana oli aikuisilla HIV-potilailla (n = 33, yhdistetyt tutkimukset) keskimäärin 12 tuntia.

### Erityisryhmät

*Munuaisten vajaatoiminta:* terveillä koehenkilöillä noin 7 % annetusta annoksesta erittyi munuaisten kautta muuttumattomana atatsanaviirina. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Atatsanaviiria (ilman ritonaviiria) on tutkittu aikuisilla potilailla, joilla on vakava munuaistoiminnan heikentyminen (n = 20), mukaan lukien hemodialyysipotilaat, useilla 400 mg kerran vuorokaudessa annetuilla annoksilla. Vaikka tutkimuksessa oli joitakin rajoittavia tekijöitä (kuten se, että vapaan lääkeaineen pitoisuutta ei tutkittu), tulokset viittaavat siihen, että atatsanaviirin farmakokineettiset suureet olivat hemodialyysipotilailla 30-50 % pienempiä kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Kyseisen pienemmen mekanismi on tuntematon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

*Maksan vajaatoiminta:* atatsanaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksassa. Atatsanaviiria (ilman ritonaviiria) on tutkittu aikuisilla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (koehenkilöistä 14:n Child-Pugh-luokka B ja 2:n Child-Pugh-luokka C) 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Keskimääräinen  $AUC_{(0-\infty)}$  oli 42 % suurempi maksan vajaatoimintapotilailla kuin terveillä koehenkilöillä. Atatsanaviirin keskimääräinen puoliintumisaika maksan vajaatoimintapotilailla oli 12,1 tuntia ja terveillä koehenkilöillä 6,4 tuntia. Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia atatsanaviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, kun atatsanaviiria annetaan 300 mg:n annoksina yhdessä

ritonaviriin kanssa. Kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan aikana atatsanaviiripitoisuuden oletetaan suurenevan riippumatta siitä, annetaanko se yhdessä ritonaviriin kanssa vai ilman sitä (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

*Ikä/sukupuoli:* atatsanaviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin 59 terveen miehen ja naisen ryhmässä (29 nuorta, 30 iäkästä). Ikään tai sukupuoleen liittyviä kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja ei havaittu.

*Etninen tausta:* populaatiofarmakokineettinen analyysi 2. vaiheen kliinisistä tutkimuksista poimituista otoksista viittasi siihen, ettei etninen tausta vaikuttanut atatsanaviirin farmakokinetiikkaan.

*Raskaus:*

Farmakokineettiset tiedot atatsanaviirikapseleita ja ritonavirihoitoa saaneista raskaana olevista HIV-infektiopotilaista on esitetty taulukossa 8.

**Taulukko 8: Atatsanaviirin ja ritonaviriin vakaan tilan farmakokineetiikka raskaana olevilla HIV-infektiopotilailla ruokailun jälkeen**

Farmakokineettinen parametri	Atatsanaviiri 300 mg ja ritonaviri 100 mg		
	Toinen raskauskolmannes (n = 9)	Kolmas raskauskolmannes (n = 20)	Synnytyksen jälkeen <sup>a</sup> (n = 36)
$C_{max}$ ng/mL Geometrisen keskiarvo (CV%)	3729.09 (39)	3291.46 (48)	5649.10 (31)
AUC ng·h/mL Geometrisen keskiarvo (CV%)	34399.1 (37)	34251.5 (43)	60532.7 (33)
$C_{min}$ ng/mL <sup>b</sup> Geometrisen keskiarvo (CV%)	663.78 (36)	668.48 (50)	1420.64 (47)

<sup>a</sup> Atatsanaviirin huippupitoisuudet ja AUC-arvot olivat noin 26-40 % suuremmat synnytyksen jälkeisenä aikana (viikot 4-12) verrattuna aiemmin mitattuihin arvoihin ei-raskaana olevilla HIV-infektiopotilailla. Plasman pienin atatsanaviiripitoisuus synnytyksen jälkeisenä aikana oli noin 2 kertaa suurempi kuin mitä ei-raskaana olevilla HIV-infektiopotilailla on aiemmin mitattu.

<sup>b</sup>  $C_{min}$  on pitoisuus 24 tuntia annoksen jälkeen.

#### *Pediatriset potilaat*

Nuoremmilla lapsilla on suuntaus suurempaan puhdistumaan, kun se suhteutetaan painoon. Tuloksena havaitaan suurempi huippupitoisuuden ja pienimmän arvon suhde. Suositelluilla annoksilla on kuitenkin odotettavissa, että pediatristen potilaiden atatsanaviirialtistuksen geometriset keskiarvot ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  ja AUC) ovat samankaltaiset kuin aikuisilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Hiirille, rotille ja koirille annetuilla toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa atatsanaviiriin liittyvät löydökset rajoittuivat yleensä maksaan, ja niitä olivat yleensä seerumin bilirubiini- ja maksaentsyymiarvojen minimaalinen tai vähäinen kohoaminen sekä maksasolujen vakuolisaatio ja hypertrofia, ja vain naarashiirillä esiintynyt maksasolunekroosi. Maksamuutoksia aiheuttavien annosten aikaansaama systeeminen atatsanaviirialtistus oli hiirillä (uroksilla), rotilla ja koirilla vähintään samansuuruinen kuin kerran vuorokaudessa annetun 400 mg:n annoksen aikaansaama altistus ihmisellä. Naarashiirille maksasolunekroosia aiheuttavan annoksen aikaansaama atatsanaviirialtistus oli 12-kertainen kerran vuorokaudessa annetun 400 mg:n annoksen aikaansaamaan altistukseen nähden ihmisillä. Hyvin vähäistä tai lievää seerumin kolesteroli- ja glukoosiarvojen nousua havaittiin rotilla mutta ei hiirillä eikä koirilla.

*In vitro* -tutkimuksissa ihmisen sydämen kloonatuissa kaliumkanavissa, hERG, toiminta estyi 15-prosenttisesti atatsanaviirin pitoisuudella (30 µM), joka oli 30-kertainen verrattuna vapaan lääkeaineen pitoisuuteen ihmisellä, kun plasman lääkeainepitoisuus on huipputasolla ( $C_{max}$ ). Vastaava atatsanaviiripitoisuus lisäsi aktiopotentiaalin kestoa (APD<sub>90</sub>) 13 % kaniinin Purkinjen säikeillä tehdyssä tutkimuksessa. EKG-muutoksia (sinusbradykardia, PR-ajan piteneminen, QT-ajan piteneminen ja QRS-kompleksin leveneminen) havaittiin vain koirilla tehdyssä alustavassa oraalisen hoidon toksisuutta selvittävässä 2 viikon tutkimuksessa. Myöhemmissä koirilla tehdyissä 2 viikon ja 9 kuukauden oraalissa toksisuustutkimuksissa ei havaittu lääkkeeseen liittyviä EKG-muutoksia. Näiden nonkliinisten löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Valmisteen mahdollisia ihmisen kohdistuvia sydänvaikutuksia ei voida sulkea pois (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Mahdollinen PR-ajan piteneminen on otettava huomioon yliannostustapauksissa (ks. kohta 4.9).

Rottien fertiilitettä ja varhaista alkionkehitystä selvittelevässä tutkimuksessa atatsanaviiri muutti estrussykliä mutta ei vaikuttanut paritteluun eikä fertiilitettiin. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotilla eikä kaniineilla käytettäessä annoksia, jotka olivat toksisia emolle. Tiineillä kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa kuolleiden tai kuolevien naaraiden mahalaukussa ja suolistossa havaittiin makroskooppisia leesioita, kun emoille annetut annokset olivat 2- ja 4-kertaisia verrattuna suurimpien alkionkehitystutkimuksissa käytettyihin annoksiin. Rottien pre- ja postnataalista kehitystä arvioitaessa atatsanaviirin havaittiin laskevan jälkeläisten painoa ohimenevästi käytettäessä emolle toksisia annoksia. Käytettäessä annoksia, jotka aiheuttivat toksisia vaikutuksia emolle, systeeminen atatsanaviirialtistus oli sama tai hieman korkeampi kuin 400 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa saaneilla ihmisillä.

Atatsanaviirilla saatiin negatiivinen tulos Amesin käänteismutaatiotestissä, mutta se aiheutti kromosomipoikkeavuuksia *in vitro* sekä metabolisen aktivaation aikana että sen puuttuessa. Rotilla tehdyissä *in vivo* -tutkimuksissa atatsanaviiri ei aiheuttanut mikrotumia luuytimessä, DNA-vaurioita pohjukaisuudessa (comet-tutkimus) eikä S-vaiheen ulkopuolista DNA:n korjautumista (unscheduled DNA repair) maksassa, kun plasma- tai kudospitoisuudet olivat korkeampia kuin *in vitro* klastogeenisiksi todetut pitoisuudet.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä atatsanaviirin pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa hyvänlaatuisten maksa-adenoomien lisääntymistä todettiin vain naarashiirillä. Hyvänlaatuisten maksaadenoomien lisääntyminen naarashiirillä liittyi todennäköisesti maksasolunekroosina ilmenevien sytotoksiin maksamuutoksiin, eikä sillä katsota olevan merkitystä ihmisten hoidossa aiotuilla terapeuttisilla altistustasoilla. Viitteitä tuumorigeenisestä vaikutuksesta ei havaittu hiirillä eikä rotilla.

Atatsanaviiri lisäsi lehmän sarveiskalvon sameutta silmä-ärsytystutkimuksessa *in vitro*, mikä viittaa siihen, että se saattaa ärsyttää silmiä joutuessaan suoraan kosketuksiin silmien kanssa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Atazanavir Accord 200 mg kovat kapselit

##### *Kapselin sisältö*

Laktoosimonohydraatti

Krospovidoni (E1202)

Magnesiumstearaatti (E470b)

##### *Kapselin kuori:*

Liivate (E441)

Briljanttisininen FCF (E133)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

Titaanidioksidi (E171)  
Paraoranssi FCF (E110)

*Musta muste:*

Sellakka (E904)  
Rautaoksidi, musta (E172)  
Kaliumhydroksidi (E525)

#### Atazanavir Accord 300 mg kovat kapselit

*Kapselin sisältö*

Laktoosimonohydraatti  
Krospovidoni (E1202)  
Magnesiumstearaatti (E470b)

*Kapselin kuori:*

Liivate (E441)  
Briljanttisininen FCF (E133)  
Rautaoksidi, keltainen (E172)  
Titaanidioksidi (E171)  
Erytrosiini (E127)  
Paraoranssi FCF (E110)

*Musta muste:*

Sellakka (E904)  
Rautaoksidi, musta (E172)  
Kaliumhydroksidi (E525)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Atazanavir Accord 200 mg kovat kapselit ovat saatavissa OPA/alumiini/PVC -  
Alumiiniläpipainopakauksissa, jotka sisältävät 30, 60 tai 90 kovaa kapselia.  
Se on myös saatavissa suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistetussa purkissa, jossa on  
lapsiturvallinen polyproyleenikierrekorkki ja tiivisterengas ja joka sisältää 60 kovaa kapselia.

Atazanavir Accord 300 mg kovat kapselit ovat saatavissa OPA/alumiini/PVC -  
Alumiiniläpipainopakauksissa, jotka sisältävät 30, 60 tai 90 kovaa kapselia.  
Se on myös saatavissa suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistetussa purkissa, jossa on  
lapsiturvallinen polyproyleenikierrekorkki ja tiivisterengas ja joka sisältää 30 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

#### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

200 mg: 35740  
300 mg: 35741

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.07.2019

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atazanavir Accord 200 mg hårda kapslar

Atazanavir Accord 300 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Atazanavir Accord 200 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 200 mg atazanavir (som sulfat).

Hjälpämne(n) med känd effekt: 109 mg laktos per kapsel  
0,0007 mg para-orange FCF (E110) per kapsel

Atazanavir Accord 300 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 300 mg atazanavir (som sulfat).

Hjälpämne(n) med känd effekt: 163 mg laktos per kapsel  
0,41 mg para-orange FCF (E110) per kapsel

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Atazanavir Accord 200 mg hårda kapslar

Benvitt till ljusgult granulärt pulver fyllt i hårda gelatinkapslar med en längd på cirka 21,4 mm och med grön opak överdel präglad med "H" i svart färg och ljusgrön opak underdel präglad med "A7" i svart färg.

Atazanavir Accord 300 mg hårda kapslar

Benvitt till ljusgult granulärt pulver fyllt i hårda gelatinkapslar med en längd på cirka 23,5 mm och med orange opak överdel präglad med "H" i svart färg och grön opak underdel präglad med "A8" i svart färg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Atazanavir Accord kapslar tillsammans med låg dos ritonavir används för behandling av hiv-1-infekterade vuxna och pediatrika patienter från 6 år och äldre i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.2).

Baserat på tillgängliga virologiska och kliniska data från vuxna patienter förväntas ingen nytta av behandlingen hos patienter med virusstammar som är resistenta mot flera proteashämmare ( $\geq 4$  PI-mutationer).

Valet av Atazanavir Accord för behandlingserfarna vuxna och pediatrika patienter ska baseras på resistenstestning och behandlingshistorik (se avsnitt 4.4 och 5.1).



## 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras av läkare med erfarenhet av hantering av hiv-infektioner.

### Dosering

#### Vuxna

Den rekommenderade dosen av Atazanavir Accord kapslar är 300 mg en gång per dag som tas tillsammans med ritonavir 100 mg en gång per dag och tillsammans med föda. Ritonavir används som förstärkning (booster) av atazanavirs farmakokinetik (se avsnitt 4.5 och 5.1). (Se även avsnitt 4.4 Utsättning av ritonavir endast under restriktiva villkor).

Pediatrik population (från 6 år till < 18 år och som väger minst 15 kg)

Dosen atazanavir kapslar för pediatrika patienter baseras på kroppsvikt som visas i tabell 1 och ska inte överstiga den rekommenderade dosen för vuxna. Atazanavir Accord kapslar måste tas tillsammans med ritonavir och med föda.

**Tabell 1: Doser av Atazanavir Accord kapslar med ritonavir för pediatrika patienter (från 6 år till < 18 år och som väger minst 15 kg)**

Kroppsvikt (kg)	Atazanavir en gång dagligen	Ritonavir en gång dagligen <sup>a</sup>
15 till under 35	200 mg	100 mg
minst 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Ritonavir kapslar, tabletter eller oral lösning.

*Pediatrika patienter (minst 3 månader gamla och som väger minst 5 kg):* Andra formuleringar av detta läkemedel kan finnas tillgängligt för pediatrika patienter som är minst 3 månader gamla och som väger minst 5 kg. (Se produktresumé för atazanavir oralt pulver). Byte till kapslar från andra beredningsformer uppmuntras så fort patienter är benägna att svälja kapslar.

Vid byte mellan beredningsformer kan en dosändring behövas. Stäm av med doseringstabellen för den specifika beredningsformen (se produktresumé för atazanavir oralt pulver).

#### *Speciella populationer*

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs. Atazanavir Accord med ritonavir rekommenderas inte till patienter som får hemodialys (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Atazanavir med ritonavir har inte studerats för patienter med nedsatt leverfunktion. Atazanavir Accord med ritonavir ska användas med försiktighet till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Atazanavir Accord med ritonavir får inte användas till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Om ritonavir sätts ut från den initialt rekommenderade ritonavir-boostade behandlingsregimen (se avsnitt 4.4), kan oboostat Atazanavir Accord ges till patienter med lätt nedsatt leverfunktion vid en dos på 400 mg och till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion med en reducerad dos på 300 mg en gång dagligen tillsammans med föda (se avsnitt 5.2). Oboostat Atazanavir Accord får inte användas av patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

##### *Graviditet och förlossning*

Under andra och tredje trimestern av graviditeten:

Atazanavir Accord 300 mg med ritonavir 100 mg kan ge otillräcklig exponering av atazanavir, särskilt när aktiviteten av atazanavir eller hela behandlingen kan äventyras av läkemedelsresistens. Eftersom det finns begränsat med data och då det skiljer mellan patienter under graviditeten kan terapeutisk läkemedelsövervakning (TDM) övervägas för att säkerställa tillräcklig exponering.

Risken för ytterligare nedsättning av atazanavir exponering förväntas när atazanavir ges tillsammans med andra läkemedel som är kända för att minska dess exponering (t.ex. tenofovirdisoproxil eller H<sub>2</sub>-receptorantagonister).

- Om tenofovirdisoproxil eller en H<sub>2</sub>-receptorantagonist behövs, bör en dosökning till 400 mg Atazanavir Accord med ritonavir 100 mg med terapeutisk läkemedelsövervakning övervägas (se avsnitt 4.6 och 5.2).
- Användning av Atazanavir Accord med ritonavir rekommenderas inte till gravida patienter som får både tenofovirdisoproxil och en H<sub>2</sub>-receptorantagonist.

(Se även avsnitt 4.4 Utsättning av ritonavir endast under restriktiva villkor).

Under förlossning:

Efter en möjlig minskning av atazanavirexponeringen under andra och tredje trimestern, kan atazanavirexponeringen öka under de två första månaderna efter födseln (se avsnitt 5.2). Därför ska förlossningspatienter noga övervakas för biverkningar.

- Under denna tid ska förlossningspatienter följa samma dosrekommendation som för icke-gravida patienter, inklusive rekommendationerna för samtidig administrering av läkemedel som är kända att påverka atazanavirexponeringen (se avsnitt 4.5).

*Pediatriska patienter (yngre än 3 månader)*

Atazanavir Accord ska inte användas av barn yngre än 3 månader på grund av säkerhetsskäl framförallt med tanke på den potentiella risken för kärnikterus.

Administreringsätt

För oral användning. Kapslarna ska sväljas hela.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Atazanavir Accord är kontraindicerad hos patienter med svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2). Atazanavir Accord med ritonavir är kontraindicerad hos patienter med måttlig leverinsufficiens (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Samtidig administrering med simvastatin eller lovastatin (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med rifampicin (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med PDE5-hämmaren sildenafil när den används för behandling av enbart pulmonell arteriell hypertension (PAH) (se avsnitt 4.5). Vid samtidig administrering av sildenafil för behandling av erektil dysfunktion se avsnitt 4.4 och 4.5.

Samtidig administrering med läkemedel som är substrat för CYP3A4-isoformen av cytokrom P450 och som har liten terapeutisk bredd (t.ex. kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, midazolam för oral administrering (försiktighet gällande parenteral administrering av midazolam, se avsnitt 4.5) och mjöldrygealkaloider, särskilt ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin) (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning med produkter som innehåller grazoprevir, inklusive fast doskombination av elbasvir och grazoprevir (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med produkter innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.5).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Samtidig administrering av atazanavir med ritonavir i doser större än 100 mg en gång per dag har inte utvärderats kliniskt. Användning av högre ritonavirdoser kan förändra säkerhetsprofilen för atazanavir (effekter på hjärta, hyperbilirubine mi) och rekommenderas därför inte. Endast när atazanavir med ritonavir ges tillsammans med efavirenz, kan en ökad dos av ritonavir till 200 mg en gång dagligen övervägas. I detta fall är noggrann klinisk uppföljning berättigat (se Interaktioner med andra läkemedel nedan).

##### Patienter med annan samtidig sjukdom

Nedsatt leverfunktion: Atazanavir metaboliseras huvudsakligen i levern och ökade plasmakoncentrationer observerades hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3). Säkerhet och effekt av atazanavir har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leversjukdomar. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsbehandling är utsatta för en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Om samtidig antiviral terapi mot hepatit B eller C pågår, se även den relevanta produktresumén för dessa läkemedel (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormal leverfunktion och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste man överväga om behandlingen ska avbrytas eller avslutas.

Nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion. Atazanavir rekommenderas dock inte till patienter som får hemodialys (se avsnitt 4.2 och 5.2).

QT-förlängning: Dosrelaterade asymtomatiska förlängningar i PR-intervallet har observerats i kliniska studier med atazanavir. Försiktighet bör iaktas med läkemedel som är kända för att inducera PR-förlängningar. Hos patienter med överledningsproblem (av andra graden eller högre atrioventrikulärt eller komplext grenblock), bör Atazanavir Accord användas med försiktighet och endast om fördelarna överstiger risken (se avsnitt 5.1). Särskild försiktighet bör iaktas när atazanavir förskrivs tillsammans med läkemedel som har potential att öka QT-intervallet och/eller hos patienter med tidigare existerande riskfaktorer (bradykardi, medfött långt QT, elektrolytobalans (se avsnitt 4.8 och 5.3).

Hemofilipatienter: Det har förekommit rapporter om ökad blödning, inklusive spontana hudblödningar och hemartrosor, hos patienter med hemofili typ A och B som behandlats med proteashämmare. Till vissa patienter gavs ytterligare faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsatte behandlingen med proteashämmare eller återinsattes igen om behandlingen hade avbrutits. Ett orsakssamband har föreslagits även om verkningsmekanismen

inte har klarlagts. Hemofilipatienter bör därför uppmärksammas på risk för ökad blödningsbenägenhet.

#### Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbnings ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

I kliniska studier har atazanavir (med eller utan ritonavir) visat lägre frekvens av dyslipidemi än de läkemedel som använts som jämförelsesubstanser.

#### Hyperbilirubinemi

Reversibel höjning av indirekt (okonjugerat) bilirubin relaterat till hämning av UDP-glukuronosyltransferas (UGT) har uppkommit hos patienter som får atazanavir (se avsnitt 4.8). Levertransaminasförhöjningar som uppkommer tillsammans med förhöjt bilirubin hos patienter som får Atazanavir Accord bör utvärderas för alternativa orsakssamband. Alternativ antiretroviral behandling till atazanavir kan övervägas om gulsot eller skleral gulsot är oacceptabelt för patienten. Dosreduktion av atazanavir rekommenderas inte eftersom det kan resultera i förlust av terapeutisk effekt och utveckling av resistens.

Indinavir är också associerat med indirekt (okonjugerad) hyperbilirubinemi på grund av hämning av UGT. Kombinationer med atazanavir och indinavir har inte studerats och samtidig administrering av dessa läkemedel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

#### Utsättning av ritonavir endast under restriktiva villkor

Den rekommenderade standardbehandlingen är atazanavir boostad med ritonavir, vilket garanterar optimala farmakokinetiska parametrar och graden av virologisk suppression.

Utsättandet av ritonavir från den boostade behandlingsregimen av atazanavir rekommenderas inte, men kan övervägas hos vuxna patienter med en dos på 400 mg en gång dagligen med föda endast under följande kombinerade restriktiva villkor:

- frånvaro av tidigare virologisk svikt
- omätbar virusmängd under de senaste 6 månaderna enligt gällande regimen
- virusstammar som inte innehåller hiv-resistensassocierade mutationer (RAM) mot nuvarande regimen.

Atazanavir som ges utan ritonavir ska inte övervägas hos patienter som behandlats med en ryggradsregim innehållande tenofoviridisoproxil och med annan samtidig medicinering som minskar atazanavirs biotillgänglighet (se avsnitt 4.5 Om ritonavir sätts ut från den rekommenderade atazanavir boostade behandlingsregimen) eller i händelse av märkbart utmanande följsamhet.

Atazanavir som ges utan ritonavir ska inte användas av gravida patienter med tanke på att det kan leda till suboptimal exponering av särskild risk för infektion hos modern och vertikal överföring.

#### Kolelitiasis

Kolelitiasis har rapporterats hos patienter som fått atazanavir (se avsnitt 4.8). Vissa patienter behövde sjukhusvård för ytterligare behandling och några drabbades av komplikationer. Om tecken eller symtom på kolelitiasis uppkommer bör det övervägas om behandlingen tillfälligt eller helt ska avbrytas.

#### Kronisk njursjukdom

Kronisk njursjukdom hos hiv-infekterade patienter som behandlats med atazanavir, med eller utan ritonavir, har rapporterats efter det att läkemedlet kommit ut på marknaden. En stor prospektiv observationsstudie har visat ett samband mellan en ökad förekomst av kronisk njursjukdom och kumulativ exponering för atazanavir/ritonavir-innehållande regimer hos hiv-infekterade patienter med en initialt normal eGFR. Detta samband observerades oberoende av exponering för tenofoviridisoproxil. Regelbunden övervakning av njurfunktionen hos patienter bör bibehållas under hela behandlingsperioden (se avsnitt 4.8).

#### Nefrolitiasis

Nefrolitiasis har rapporterats hos patienter som fått atazanavir (se avsnitt 4.8). Vissa patienter behövde sjukhusvård för ytterligare behandling och några drabbades av komplikationer. I vissa fall har nefrolitiasis associerats med akut njursvikt eller njurinsufficiens. Om tecken eller symtom på nefrolitiasis uppkommer bör det övervägas om behandlingen tillfälligt eller helt ska avbrytas.

#### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppkomma och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirusretinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och Pneumocystis jirovecii-pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

#### Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroidanvändning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

#### Hudutslag och relaterade syndrom

Utslagen är vanligtvis milda till måttliga makulopapulösa hudutslag som uppträder inom de 3 första veckorna efter att behandling med atazanavir.

Stevens-Johnson syndrom (SJS), erythema multiforme, toxiska hudutslag och DRESS-syndrom (läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom) har rapporterats hos patienter som får atazanavir. Patienterna ska uppmärksammas på tecken eller symtom på hudreaktioner och följas noggrant för eventuella hudreaktioner. Om allvarliga hudutslag utvecklas ska behandlingen med Atazanavir Accord avbrytas.

Tidig diagnos och omedelbar utsättning av misstänkta läkemedel ger bäst resultat vid hanteringen av dessa reaktioner. Atazanavir Accord ska inte återinsättas om patienten har utvecklat SJS eller DRESS i samband med atazanavirbehandling.

#### Interaktioner med andra läkemedel

Kombination av Atazanavir Accord och atorvastatin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av atazanavir och nevirapin eller efavirenz rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning av Atazanavir Accord och en NNRTI är nödvändig kan dosökning övervägas för både atazanavir och ritonavir till 400 mg respektive 200 mg, i kombination med efavirenz tillsammans med noggrann klinisk övervakning.

Atazanavir metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. Samtidig administrering av atazanavir och läkemedel som inducerar CYP3A4 rekommenderas inte (se avsnitt 4.3 och 4.5).

PDE5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion: särskild försiktighet ska iakttas vid förskrivning av PDE5-hämmare (sildenafil, tadalafil eller vardenafil) för behandling av erektil dysfunktion hos patienter som får atazanavir. Samtidig administrering av atazanavir med dessa läkemedel förväntas väsentligt öka deras koncentrationer och kan resultera i PDE5-associerade biverkningar såsom hypotension, synförändringar och priapism (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av vorikonazol och atazanavir med ritonavir rekommenderas inte såvida inte en nytta/risk bedömning motiverar användandet av vorikonazol.

Hos majoriteten av patienterna förväntas en minskad exponering av både vorikonazol och atazanavir. Hos en liten andel patienter utan funktionell CYP2C19-allel, förväntas signifikant ökad vorikonazolexponering (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av atazanavir/ritonavir och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras via CYP3A4 rekommenderas inte såvida inte nyttan av behandlingen uppväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushings syndrom och binjurebarksuppression (se avsnitt 4.5)

Samtidig användning av salmeterol och atazanavir kan resultera i en ökning av kardiovaskulära biverkningar associerade med salmeterol. Samtidig administrering av salmeterol och atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Absorptionen av atazanavir kan minska i situationer då pH i magsäcken ökar, oavsett orsak.

Samtidig administrering av atazanavir och protonpumpshämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Om kombinationen av atazanavir och en protonpumpshämmare bedöms oundviklig, rekommenderas noggrann övervakning i kombination med en ökad dos av Atazanavir Accord till 400 mg med 100 mg ritonavir; doser av protonpumpshämmare jämförbara med 20 mg omeprazol ska inte överskridas.

Samtidig administrering av atazanavir med andra hormonella preventivmedel eller preventivmedel innehållande progestogener förutom norgestimater eller noretisteron har inte studerats och bör därför undvikas (se avsnitt 4.5).

### Pediatrik population

#### *Säkerhet*

Asymtomatisk förlängning av PR-intervallet var mer frekvent hos pediatrika patienter än hos vuxna. Asymtomatisk AV-blockering av första och andra graden har rapporterats hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.8). Försiktighet bör iakttas med läkemedel som är kända för att inducera PR-förlängningar. Hos pediatrika patienter med överledningsproblem (av andra gradens eller högre atrioventrikulärt eller komplext grenblock), bör atazanavir användas med försiktighet och endast om fördelarna överstiger riskerna. Övervakning av hjärtat rekommenderas vilket baseras på kliniska fynd (t.ex. bradykardi).

#### *Effekt*

Atazanavir/ritonavir är inte effektivt i virala stammar som bär på multipla resistensmutationer.

### Hjälpämnen

#### *Laktos*

Patienter med något av följande sällsynt ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist, eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid samtidig administrering av atazanavir och ritonavir kan läkemedelsinteraktionen för ritonavir dominera vid metaboliseringen eftersom ritonavir är en mer potent CYP3A4-hämmare än atazanavir. Produktresumé för ritonavir ska läsas innan behandling med atazanavir och ritonavir inleds.

Atazanavir metaboliseras i levern via CYP3A4. Det hämmar CYP3A4. Atazanavir är därför kontraindicerat i kombination med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och har ett smalt terapeutiskt index: kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil, triazolam, oralt administrerat midazolam och ergotalkaloider, särskilt ergotamin och dihydroergotamin (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av atazanavir med produkter som innehåller grazoprevir, inklusive fast doskombination av elbasvir och grazoprevir är kontraindicerat på grund av ökade plasmakoncentrationer av grazoprevir och elbasvir samt potentiellt ökad risk för ALAT-stegringar i samband med ökade grazoprevirkoncentrationer (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av Atazanavir Accord med fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir är kontraindicerad på grund av en potentiellt ökad risk för ALAT-stegring i samband med signifikant ökade plasmakoncentrationer av glecaprevir och pibrentasvir (se avsnitt 4.3).

##### Övriga interaktioner

Interaktioner mellan atazanavir och andra läkemedel är listade i tabellen nedan (ökning indikeras som "↑", minskning som "↓", ingen ändring som "↔"). Om tillgängligt, visas 90 % konfidensintervall (KI) inom parenteser. Studierna som presenteras i tabell 2 utfördes på friska frivilliga om inget annat anges. Viktigt att betona är att många studier genomfördes med oboostat atazanavir som inte är den rekommenderade behandlingsregimen för atazanavir (se avsnitt 4.4).

Om utsättande av ritonavir är medicinskt motiverat under restriktiva villkor (se avsnitt 4.4), bör särskild uppmärksamhet ägnas åt atazanavir interaktioner som kan skilja sig i frånvaro av ritonavir (se information nedan i tabell 2).

**Tabell 2: Interaktioner mellan atazanavir och andra läkemedel**

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
<b>MEDEL MOT HEPTATIT C</b>		
<b>Grazoprevir 200 mg QD</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir AUC ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atazanavir C <sub>max</sub> ↑12 % (↑1 % ↑24 %) Atazanavir C <sub>min</sub> ↑23 % (↑13 % ↑134 %)  Grazoprevir AUC ↑958 % (↑678 % ↑1 339 %) Grazoprevir C <sub>max</sub> ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Grazoprevir C <sub>min</sub> ↑1 064 % (↑696 % ↑1 602 %)  Grazoprevirkoncentrationerna	Samtidig administrering av atazanavir och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerat på grund av den signifikanta ökningen av plasmakoncentrationerna av grazoprevir och den potentiellt associerade riskökningen för ALAT-stegringar (se avsnitt 4.3).

	ökade kraftigt vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir.	
<b>Elbasvir 50 mg QD</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir AUC ↑7 % (↓2 % ↑17 %) Atazanavir C <sub>max</sub> ↑2 % (↓4 % ↑8 %) Atazanavir C <sub>min</sub> ↑15 % (↑2 % ↑29 %)  Elbasvir AUC ↑376 % (↑307 % ↑456 %) Elbasvir C <sub>max</sub> ↑315 % (↑246 % ↑397 %) Elbasvir C <sub>min</sub> ↑545 % (↑451 % ↑654 %)  Elbasvirkoncentrationerna ökade vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir.	
<b>Sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg/ voxilaprevir 100 mg endos*</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)	Sofosbuvir AUC: ↑40 % (↑25 % ↑57 %) Sofosbuvir C <sub>max</sub> ↑29 % (↑9 % ↑52 %) Velpatasvir AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) Velpatasvir C <sub>max</sub> ↑29 % (↑7 % ↑56 %) Voxilaprevir AUC: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) Voxilaprevir C <sub>max</sub> ↑342 % (↑265 % ↑435 %)  *Ingen farmakokinetisk interaktion i intervallet 70-143 %  Effekten av atazanavir och ritonavirexponering har inte studerats. Förväntat: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir  Interaktionsmekanismen mellan atazanavir/ritonavir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir är hämning av OATP1B, P-gp, och CYP3A.	Samtidig administrering av atazanavir med produkter som innehåller voxilaprevir förväntas öka koncentrationen av voxilaprevir. Samtidig administrering av atazanavir med regimer som innehåller voxilaprevir rekommenderas inte.
<b>Glecaprevir 300 mg/ pibrentasvir 120 mg QD</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)	Glecaprevir AUC: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) Glecaprevir C <sub>max</sub> ↑306 % (↑215 % ↑423 %) Glecaprevir C <sub>min</sub> ↑1330 %	Samtidig administrering av atazanavir med fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir är kontraindicerad på grund av en potentiellt ökad risk för



	(↑885 % ↑1 970 %)  Pibrentasvir AUC: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) Pibrentasvir C <sub>max</sub> ↑29 % (↑15 % ↑45 %) Pibrentasvir C <sub>min</sub> ↑129 % (↑95 % ↑168 %)  * Effekter på atazanavir och ritonavir efter första dosen av glecaprevir och pibrentasvir har rapporterats.	ALAT-stegring i samband med signifikant ökade plasmakoncentrationer av glecaprevir och pibrentasvir (se avsnitt 4.3).
<b>ANTIRETROVIRALA MEDEL</b>		
<i>Proteashämmare:</i> Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir och andra proteashämmare har inte studerats, men kan förväntas öka exponeringen för andra proteashämmare. Sådan kombinationsbehandling rekommenderas därför inte.		
<b>Ritonavir 100 mg QD</b> (atazanavir 300 mg QD)  Studier genomförda på hiv-infekterade patienter.	Atazanavir AUC: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↑120 % (↑56 % ↑211 %)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↑713 % (↑359 % ↑1 339 %)*  *I en kombinerad analys jämfördes atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg (n=33) med atazanavir 400 mg utan ritonavir (n=28). Interaktionsmekanismen mellan atazanavir och ritonavir är CYP3A4-hämning	Ritonavir 100 mg en gång per dag används som booster av atazanavirs farmakokinetik.
<b>Indinavir</b>	Indinavir är associerat med indirekt okonjugerad hyperbilirubinemi på grund av hämning av UGT	Samtidig administrering av atazanavir och indinavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
<i>Nukleosid/nukleotid omvänt transkriptashämmare (NRTI:er)</i>		
<b>Lamivudin 150 mg BID + zidovudin 300 mg BID</b> (atazanavir 400 mg QD)	Ingen signifikant effekt på lamivudin- och zidovudinkoncentrationen observerades.	Baserat på dessa data och eftersom ritonavir inte förväntas ha en signifikant påverkan på NRTI:ernas farmakokinetik, förväntas samtidig administrering av dessa läkemedel och atazanavir inte signifikant ändra exponeringen av de samtidigt administrerade läkemedlen.
<b>Abakavir</b>	Samtidig administrering av abakavir och atazanavir förväntas inte att signifikant ändra exponeringen av abakavir.	
<b>Didanosin (buffrade tabletter) 200 mg/stavudin</b>	Atazanavir, samtidig administrering med ddI+d4T	Didanosin bör tas på fastande mage 2 timmar efter atazanavir taget med

<p><b>40 mg, båda endos</b> (atazanavir 400 mg endos)</p>	<p>(fastande) Atazanavir AUC ↓87 % (↓92 % ↓79%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓89 % (↓94 % ↓82 %) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓84 % (↓90 % ↓73 %)</p> <p>Atazanavir, doserat 1 timme efter ddI+d4T (fastande) Atazanavir AUC ↔3 % (↓36 % ↑67 %) Atazanavir C<sub>max</sub> ↑12 % (↓33 % ↑18 %) Atazanavir C<sub>min</sub> ↔3 % (↓39 % ↑73 %)</p> <p>Atazanavirkoncentrationen minskade kraftigt vid samtidig administrering med didanosin (buffrade tabletter) och stavudin. Interaktionsmekanismen är reducerad löslighet av atazanavir med ökat pH som beror på närvaron av antisyramedel hos didanosin buffrade tabletter. Ingen signifikant effekt på didanosin- och stavudinkoncentrationen observerades.</p>	<p>föda. Den samtidiga administreringen av stavudin med atazanavir förväntas inte att signifikant ändra exponeringen av stavudin.</p>
<p>Didanosin (enterokapslar) 400 mg endos (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Didanosin (med föda) Didanosin AUC ↓34 % (↓41 % ↓27 %) Didanosin C<sub>max</sub> ↓38 % (↓48 % ↓26 %) Didanosin C<sub>min</sub> ↑25 % (↓8 % ↑69 %)</p> <p>Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades vid samtidig administrering med didanosin enterokapslar, men administrering med föda minskade didanosinkoncentrationen.</p>	
<p><b>Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg QD</b> (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p> <p>300 mg tenofovirdisoproxilfumarat motsvarar 245 mg tenofovirdisoproxil.</p>	<p>Atazanavir AUC ↓22 % (↓35 % ↓6 %)* Atazanavir C<sub>max</sub> ↓16 % (↓30 % ↔0 %)* Atazanavir C<sub>min</sub> ↓23 % (↓43 % ↑2 %)*</p> <p>* I en kombinerad analys från ett flertal kliniska studier jämfördes atazanavir/ritonavir 300/100 mg,</p>	<p>Vid samtidig administrering med tenofovirdisoproxilfumarat, rekommenderas att atazanavir 300 mg ges tillsammans med ritonavir 100 mg och tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg (alla som engångsdos tillsammans med föda).</p>

<p>Studier genomförda på hiv-infekterade patienter.</p>	<p>administrerat tillsammans med tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg (n=39), med atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33).</p> <p>Effekten av atazanavir/ritonavir i kombination med tenofovirdisoproxilfumarat till behandlingserfarna patienter har visats i klinisk studie 045 och hos behandlingsnaiva patienter i studie 138 (se avsnitt 4.8 och 5.1).</p> <p>Interaktionsmekanismen mellan atazanavir och tenofovirdisoproxilfumarat är okänd.</p>	
<p><b>Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg QD</b> (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p> <p>300 mg tenofovirdisoproxilfumarat motsvarar 245 mg tenofovirdisoproxil.</p>	<p>Tenofovirdisoproxilfumarat AUC ↑37 % (↑30 % ↑45 %)  Tenofovirdisoproxilfumarat C<sub>max</sub> ↑34 % (↑20 % ↑51 %)  Tenofovirdisoproxilfumarat C<sub>min</sub> ↑29 % (↑21 % ↑36 %)</p>	<p>Patienter bör övervakas noggrant för tenofovirdisoproxilfumaratassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen.</p>
<p><i>Icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI:er)</i></p>		
<p><b>Efavirenz 600 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Atazanavir (eftermiddag): alla administrerade med föda  Atazanavir AUC ↔0 % (↓9 % ↑10 %)*  Atazanavir C<sub>max</sub> ↑17 % (↑8 % ↑27 %)*  Atazanavir C<sub>min</sub> ↓42 % (↓51 % ↓31 %)*</p>	<p>Samtidig administrering av efavirenz och atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)</p>
<p><b>Efavirenz 600 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 200 mg QD)</p>	<p>Atazanavir (eftermiddag): alla administrerade med föda  Atazanavir AUC ↔6 % (↓10 % ↑26 %)*/**  Atazanavir C<sub>max</sub> ↔9 % (↓5 % ↑26 %)*/**  Atazanavir C<sub>min</sub> ↔12 % (↓16 % ↑49 %)*/**</p> <p>* Vid jämförelse med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång per dag till kvällen utan efavirenz. Denna minskning av atazanavir C<sub>min</sub>, kan påverka effekten av atazanavir negativt.  Interaktionsmekanismen mellan efavirenz/atazanavir är</p>	

	CYP3A4-induktion. ** Baserat på historisk jämförelse.	
<b>Nevirapin 200 mg BID</b> (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)  Studie genomförd på hiv-infekterade patienter	Nevirapin AUC ↑26 % (↑17 % ↑36 %) Nevirapin C <sub>max</sub> ↑21 % (↑11 % ↑32 %) Nevirapin C <sub>min</sub> ↑35 % (↑25 % ↑47 %)  Atazanavir AUC ↓19 % (↓35 % ↑2 %)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↔2 % (↓15 % ↑24 %)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓59 % (↓73 % ↓40 %)*  * Vid jämförelse med atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg utan nevirapin. Denna minskning av atazanavir C <sub>min</sub> kan påverka effekten av atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen av nevirapin/atazanavir är CYP3A4-induktion.	Samtidig administrering av nevirapin och atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)
<i>Integrashämmare</i>		
<b>Raltegravir 400 mg BID</b> (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC ↑41 % Raltegravir C <sub>max</sub> ↑24 % Raltegravir C <sub>12hr</sub> ↑77 %  Mekanismen är hämning av UGT1A1.	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
<i>HCV-proteashämmare</i>		
<b>Boceprevir 800 mg TID</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)	Boceprevir AUC ↔5 % Boceprevir C <sub>max</sub> ↔7 % boceprevir C <sub>min</sub> ↔18 %  Atazanavir AUC ↓35 % Atazanavir C <sub>max</sub> ↓25 % atazanavir C <sub>min</sub> ↓49 %  Ritonavir AUC ↓36 % Ritonavir C <sub>max</sub> ↓27 % Ritonavir C <sub>min</sub> ↓45 %	Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir med boceprevir resulterade i minskad exponering av atazanavir vilket kan vara förenad med minskad effekt och försämrad hiv-kontroll. Samtidig administrering kan övervägas från fall till fall om det bedöms som nödvändigt hos patienter med nedtryckt hiv-virusmängd och med hiv-virusstammar utan någon misstänkt resistens mot hiv-behandlingen. Ökad klinisk och laboriemässig övervakning av nedtryckt hiv är berättigad.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
<b>Klaritromycin 500 mg BID</b> (atazanavir 400 mg QD)	Klaritromycin AUC ↑94 % (↑75 % ↑116 %) Klaritromycin C <sub>max</sub> ↑50 % (↑32 %	Ingen rekommendation beträffande dosreduktion kan ges; försiktighet bör därför iakttas om atazanavir

	<p>↑71 %) Klaritromycin <math>C_{min}</math> ↑160 % (↑135 % ↑188 %)</p> <p>14-OH klaritromycin 14-OH klaritromycin AUC ↓70 % (↓74 % ↓66 %) 14-OH klaritromycin <math>C_{max}</math> ↓72 % (↓76 % ↓67 %) 14-OH klaritromycin <math>C_{min}</math> ↓62 % (↓66 % ↓58 %)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28 % (↑16 % ↑43 %) Atazanavir <math>C_{max}</math> ↔6 % (↓7 % ↑20 %) Atazanavir <math>C_{min}</math> ↑91 % (↑66 % ↑121 %)</p> <p>En dosreduktion av klaritromycin kan resultera i subterapeutiska koncentrationer av 14-OH klaritromycin. Interaktionsmekanismen mellan klaritromycin/atazanavir är CYP3A4-hämning.</p>	kombineras med klaritromycin.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
<b>Ketokonazol 200 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD)	Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades.	Ketokonazol och itraconazol ska användas med försiktighet med atazanavir/ritonavir, höga doser av ketokonazol och itraconazol (>200 mg/dag) rekommenderas inte.
<b>Itraconazol</b>	Itraconazol är liksom ketokonazol både en potent hämmare och ett substrat av CYP3A4.	
	Baserat på data från andra boostade proteashämmare och ketokonazol, där ketokonazol AUC visade 3-faldig ökning, förväntas atazanavir/ritonavir öka ketokonazol- eller itraconazolkoncentrationen.	
<b>Vorikonazol 200 mg BID</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)  Personer med minst en funktionell CYP2C19-allel.	<p>Vorikonazol AUC ↓33 % (↓42 % ↓22 %) Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓10 % (↓22 % ↓4 %) Vorikonazol <math>C_{min}</math> ↓39 % (↓49 % ↓28 %)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12 % (↓18 % ↓5 %) Atazanavir <math>C_{max}</math> ↓13 % (↓20 % ↓4 %) Atazanavir <math>C_{min}</math> ↓20 % (↓28 % ↓10 %)</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol och atazanavir med ritonavir rekommenderas inte, såvida inte en bedömning av patientens nytta/risk motiverar användandet av vorikonazol (se avsnitt 4.4).</p> <p>När vorikonazolbehandling är nödvändig bör, om möjligt, patientens CYP2C19-genotyp bestämmas.</p>

	<p>Ritonavir AUC ↓12 % (↓17 % ↓7 %)</p> <p>Ritonavir C<sub>max</sub> ↓9 % (↓17 % ↔0 %)</p> <p>Ritonavir C<sub>min</sub> ↓25 % (↓35 % ↓14 %)</p> <p>Hos majoriteten av patienterna med minst en funktionell CYP2C19-allel, förväntas en minskad exponering av både vorikonazol och atazanavir.</p>	<p>Därför, om kombinationen är oundviklig, rekommenderas följande baserat på CYP2C19-status:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hos patienter med minst en funktionell CYP2C19-allel rekommenderas noggrann klinisk övervakning av minskad effekt både för vorikonazol (kliniska tecken) och atazanavir (virologiskt svar).</li> <li>- hos patienter utan en funktionell CYP2C19-allel rekommenderas noggrann klinisk och laboratorisk övervakning av vorikonazolassocierade biverkningar.</li> </ul> <p>Om genotypning inte är möjlig bör komplett övervakning av säkerhet och effekt utföras.</p>
<p><b>Vorikonazol 50 mg BID</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Personer utan funktionell CYP2C19-allel.</p>	<p>Vorikonazol AUC ↑561 % (↑451 % ↑699 %)</p> <p>Vorikonazol C<sub>max</sub> ↑438 % (↑355 % ↑539 %)</p> <p>Vorikonazol C<sub>min</sub> ↑765 % (↑571 % ↑1 020 %)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20 % (↓35 % ↓3 %)</p> <p>Atazanavir C<sub>max</sub> ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %)</p> <p>Atazanavir C<sub>min</sub> ↓31 % (↓46 % ↓13 %)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11 % (↓20 % ↓1 %)</p> <p>Ritonavir C<sub>max</sub> ↓11 % (↓24 % ↑4 %)</p> <p>Ritonavir C<sub>min</sub> ↓19 % (↓35 % ↑1 %)</p> <p>Hos en liten andel patienter utan funktionell CYP2C19-allel, förväntas signifikant ökad vorikonazol exponering.</p>	
<p><b>Flukonazol 200 mg QD</b> (atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Atazanavir och flukonazolkoncentrationer ändrades inte signifikant när atazanavir/ritonavir administrerades samtidigt som flukonazol.</p>	<p>Ingen dosjustering är nödvändig för flukonazol och atazanavir.</p>
<p><b>ANTIMYKOKBACTERIELLA MEDEL</b></p>		
<p><b>Rifabutin 150 mg två gånger per vecka</b> (atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Rifabutin AUC ↑48 % (↑19 % ↑84 %) **</p> <p>Rifabutin C<sub>max</sub> ↑149 % (↑103 % ↑206 %) **</p> <p>Rifabutin C<sub>min</sub> ↑40 % (↑5 % ↑87 %) **</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990 % (↑714 % ↑1 361 %) **</p>	<p>Vid samtidig administrering med atazanavir rekommenderade dosen rifabutin 150 mg 3 gånger per vecka på bestämda dagar (exempelvis måndag-onsdag-fredag). Ökad uppföljning av rifabutinassocierade biverkningar, inklusive neutropeni och uveit är berättigat på grund av en förväntad ökning av exponeringen för</p>

	<p>25-O-desacetyl-rifabutin <math>C_{max}</math> ↑677 % (↑513 % ↑883 %) **</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin <math>C_{min}</math> ↑1 045 % (↑715 % ↑1 510 %) **</p> <p>** I jämförelse med enbart rifabutin 150 mg QD. Total rifabutin och 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>I tidigare studier påverkades inte atazanavirs farmakokinetik av rifabutin.</p>	<p>rifabutin. Ytterligare dosreduktion av rifabutin till 150 mg två gånger i veckan på bestämda dagar rekommenderas för patienter där 150 mg 3 gånger per vecka inte tolereras. Man bör ha i åtanke att doseringen 150 mg två gånger i veckan eventuellt inte ger en optimal exponering för rifabutin vilket föranleder risk för rifamycinresistens och behandlingssvikt. Ingen dosjustering är nödvändig för atazanavir.</p>
<b>Rifampicin</b>	<p>Rifampicin är en stark CYP3A4-inducerare och har visats orsaka en minskning av AUC för atazanavir med 72 % vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling. Vid försök att kompensera den minskade exponeringen, genom att öka dosen av atazanavir eller andra proteashämmare med ritonavir, har en hög frekvens av leverpåverkan observerats.</p>	<p>Kombinationen rifampicin och atazanavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).</p>
<b>ANTIPSYKOTIKA</b>		
<b>Kvetiapin</b>	<p>På grund av CYP3A4-hämning av atazanavir förväntas kvetiapinkoncentrationer öka.</p>	<p>Samtidig administrering av kvetiapin med atazanavir är kontraindicerad då atazanavir kan öka kvetiapinrelaterad toxicitet. Ökade plasmakoncentrationer av kvetiapin kan leda till koma (se avsnitt 4.3).</p>
<b>Lurasidon</b>	<p>Atazanavir förväntas öka plasmanivåerna av lurasidon på grund av CYP3A4-hämning.</p>	<p>Samtidig administrering av lurasidon med atazanavir är kontraindicerad då det kan öka lurasidonrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.3).</p>
<b>SYRAREducerande medel</b>		
<i>H<sub>2</sub>-receptorantagonister</i>		
<b>Utan tenofovir</b>		
<p>Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den rekommenderade dosen på 300/100 mg QD</p>		<p>För patienter som inte behandlas med tenofoviridisoproxil, om Atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg administreras i kombination med H<sub>2</sub>-receptorantagonister, bör dosen av H<sub>2</sub>-receptorantagonister inte överskrida en dos jämförbar med famotidin 20 mg BID. Om en högre dos av H<sub>2</sub>-receptorantagonist krävs (t.ex. famotidin 40 mg BID eller motsvarande), kan en ökning av</p>
<b>Famotidin 20 mg BID</b>	<p>Atazanavir AUC ↓18 % (↓25% ↑1 %)</p> <p>Atazanavir <math>C_{max}</math> ↓20 % (↓32 % ↓7 %)</p> <p>Atazanavir <math>C_{min}</math> ↔1 % (↓16 % ↑18 %)</p>	
<b>Famotidin 40 mg BID</b>	<p>Atazanavir AUC ↓23 % (↓32 % ↓14%)</p> <p>Atazanavir <math>C_{max}</math> ↓23 % (↓33 %</p>	

	↓12 %) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓20 % (↓31 % ↓8 %)	en dos från 300/100 mg till 400/100 mg av atazanavir/ritonavir övervägas.
Hos friska frivilliga som behandlas med atazanavir/ritonavir i en ökad dos på 400/100 mg QD		
<b>Famotidin 40 mg BID</b>	Atazanavir AUC ↔3 % (↓14 % ↑22 %) Atazanavir C <sub>max</sub> ↔2 % (↓13 % ↑8 %) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓14 % (↓32 % ↑8 %)	
<b>Med Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg QD (motsvarande 245 mg tenofovirdisoproxil)</b>		
Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den rekommenderade dosen på 300/100 mg QD		För patienter som behandlas med tenofovirdisoproxilfumarat, om atazanavir/ritonavir administreras samtidigt som både tenofovirdisoproxilfumarat och en H <sub>2</sub> -receptorantagonist, rekommenderas ökning av dosen av atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir. Dosering motsvarande famotidin 40 mg BID bör inte överskridas.
<b>Famotidin 20 mg BID</b>	Atazanavir AUC ↓21 % (↓34 % ↓4 %)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↓21 % (↓36 % ↓4 %)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓19 % (↓37 % ↑5 %)*	
<b>Famotidin 40 mg BID</b>	Atazanavir AUC ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↓23 % (↓36 % ↓8 %)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓25 % (↓47 % ↑7 %)*	
Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den förhöjda dosen på 400/100 mg QD		
<b>Famotidin 20 mg BID</b>	Atazanavir AUC ↑18 % (↑6,5 % ↑30 %)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↑18 % (↑6,7 % ↑31 %)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↑24 % (↑10 % ↑39 %)*	
<b>Famotidin 40 mg BID</b>	Atazanavir AUC ↔2,3 % (↓13 % ↑10 %)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↔5 % (↓17 % ↑8,4 %)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↔1,3 % (↓10 % ↑15 %)*	
	* I jämförelse med atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD och tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg, allt givet som en engångsdos med föda. I jämförelse med atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg utan tenofovirdisoproxilfumarat, förväntas koncentrationerna av atazanavir att minska ytterligare med 20 %.	
	Interaktionsmekanismen är	



	minskad löslighet av atazanavir eftersom magsäckens pH ökar med H <sub>2</sub> -blockerare.	
<i>Protonpumpshämmare</i>		
<b>Omeprazol 40 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (förmiddag): 2 timmar efter omeprazol Atazanavir AUC ↓61 % (↓65 % ↓55 %) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓66 % (↓62 % ↓49 %) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓65 % (↓71 % ↓59 %)	Samtidig administrering atazanavir med ritonavir och protonpumpshämmare rekommenderas inte. Om kombinationen bedöms oundviklig, rekommenderas noggrann övervakning i kombination med en ökad dos av atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; doser av protonpumpshämmare jämförbara med 20 mg omeprazol ska inte överskridas (se avsnitt 4.4).
<b>Omeprazol 20 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (förmiddag): 1 timme efter omeprazol Atazanavir AUC ↓30 % (↓43 % ↓14 %)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↓31 % (↓42 % ↓17 %)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↓31 % (↓46 % ↓12 %)*  * Vid jämförelse med atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD. Sänkningen av AUC, C <sub>max</sub> , och C <sub>min</sub> minskade inte när en ökad dos av atazanavir/ritonavir (400/100 mg en gång dagligen) tillfälligt gavs skilt från omeprazol med 12 timmars intervall. Även om det inte studerats, är liknande resultat att förvänta med andra protonpumpshämmare. Denna sänkning av atazanavirexponering kan ha en negativ påverkan på atazanavirs effekt. Interaktionsmekanismen är minskad löslighet av atazanavir eftersom magsäckens pH ökar med protonpumpshämmare.	
<i>Antacida</i>		
<b>Antacida och läkemedel som innehåller buffert</b>	Minskad plasmakoncentration av atazanavir kan bli följd av ökat pH i magsäcken om antacida, inklusive buffrade läkemedel, administreras tillsammans med atazanavir.	Atazanavir bör administreras 2 timmar före eller 1 timme efter buffrade läkemedel.
<b>ALFA 1-ADRENORECEPTORANTAGONIST</b>		
<b>Alfuzosin</b>	Potentiell risk för förhöjda koncentrationer av alfuzosin som	Samtidig administrering av alfuzosin med atazanavir är kontraindicerat (se

	kan resultera i hypotension. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	avsnitt 4.3)
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
<b>Warfarin</b>	Samtidig administrering med atazanavir kan tänkas öka eller minska koncentrationerna av warfarin.	Det rekommenderas att International Normalised Ratio (INR) övervakas noggrant under behandling med atazanavir, särskilt vid behandlingens början.
<b>ANTIEPILEPTIKA</b>		
<b>Karbamazepin</b>	Atazanavir kan öka plasmanivåerna av karbamazepin på grund av CYP3A4-hämning. På grund av karbamazepins inducerande effekt, kan en minskning av atazanavirexponering inte uteslutas.	Karbamazepin ska användas med försiktighet i kombination med atazanavir. Om nödvändigt, övervaka serumkoncentrationerna av karbamazepin och justera dosen därefter. Noggrann övervakning av patientens virologiska svar bör ske.
<b>Fenytoin, fenobarbital</b>	Ritonavir kan minska plasmanivåerna av fenytoin och/eller fenobarbital på grund av CYP2C9- och CYP2C19-induktion. På grund av fenytoins/fenobarbitals inducerande effekt, kan en minskning av atazanavirexponering inte uteslutas.	Fenobarbital och fenytoin bör användas med försiktighet i kombination med atazanavir/ritonavir.  När atazanavir/ritonavir ges samtidigt med antingen fenytoin eller fenobarbital, kan en dosjustering av fenytoin eller fenobarbital krävas.  Noggrann övervakning av patientens virologiska svar bör ske.
<b>Lamotrigin</b>	Samtidig administrering av lamotrigin och atazanavir/ritonavir kan minska plasmakoncentrationer av lamotrigin på grund av UGT1A4-induktion.	Lamotrigin bör användas med försiktighet i kombination med atazanavir/ritonavir.  Om nödvändigt, övervaka lamotriginkoncentrationerna och justera dosen därefter.
<b>ANTINEOPLASTISKA OCH IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL</b>		
<i>Antineoplastiska medel</i>		
<b>Irinotekan</b>	Atazanavir hämmar UGT och kan störa metabolismen av irinotekan, vilket kan resultera i ökad irinotekantoxicitet.	Om atazanavir administreras samtidigt med irinotekan bör patienterna noggrant övervakas för biverkningar relaterade till irinotekan.
<i>Immunosuppressiva medel</i>		
<b>Ciklosporin Tarolimus Sirolimus</b>	Koncentrationer av dessa immunsuppressiva läkemedel kan öka vid samtidig administrering med atazanavir på	Mer frekvent bestämning av läkemedelskoncentrationer av dessa läkemedel rekommenderas tills plasmanivåerna har stabiliserats.

	grund av CYP3A4-hämning.	
<b>HJÄRT-OCH KÄRLMEDEL</b>		
<i>Antiarytmiska medel</i>		
<b>Amiodaron, systemisk lidokain, kinidin</b>	Koncentrationerna av dessa antiarytmiska medel kan öka när de administreras samtidigt med atazanavir. Interaktionsmekanismen hos amiodaron eller systemisk lidokain/atazanavir är CYP3A-hämning. Kinidin har ett smalt terapeutiskt fönster och är kontraindicerat på grund av potentiell CYP3A-hämning av atazanavir.	Försiktighet bör iaktas och terapeutisk bestämning av koncentrationen rekommenderas vid tillgänglighet. Samtidig användning av kinidin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
<i>Kalciumkanalblockerare</i>		
<b>Bepridil</b>	Atazanavir bör inte användas i kombination med läkemedel som är CYP3A4-substrat och har ett smalt terapeutiskt index.	Samtidig administrering med bepridil är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
<b>Diltiazem 180 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD)	Diltiazem AUC ↑125 % (↑109 % ↑141 %) Diltiazem C <sub>max</sub> ↑98 % (↑78 % ↑119 %) Diltiazem C <sub>min</sub> ↑142 % (↑114 % ↑173 %)  Desacetyl-diltiazem AUC ↑165 % (↑145 % ↑187 %) Desacetyl-diltiazem C <sub>max</sub> ↑172 % (↑144 % ↑203 %) Desacetyl-diltiazem C <sub>min</sub> ↑121 % (↑102 % ↑142 %)  Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades. En ökning av det maximala PR-intervallet sågs jämfört med enbart atazanavir. Samtidig administrering av diltiazem och atazanavir/ritonavir har inte studerats. Interaktionsmekanismen mellan diltiazem/atazanavir är CYP3A4-hämning.	En initial dosminskning av diltiazem med 50 % rekommenderas, med efterföljande titrering vid behov och EKG-övervakning
<b>Verapamil</b>	Verapamils serumkoncentration kan ökas av atazanavir på grund av CYP3A4-hämning.	Försiktighet bör iaktas när verapamil kombineras med atazanavir.
<b>KORTIKOSTEROIDER</b>		
<b>Flutikasonpropionat</b>	Plasmanivåerna för	Samtidig administrering av

<p><b>intranasalt 50 µg 4 gånger dagligen under 7 dagar</b> (ritonavir 100 mg kapslar BID)</p>	<p>flutikasonpropionat ökade signifikant, medan nivåerna på det egna kortisolet sänktes med ungefär 86 % (90 % konfidensintervall 82-89 %). Större effekter kan förväntas då flutikasonpropionat inhaleras. Systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushings syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikasonpropionat; detta kan också inträffa med andra kortikosteroider som metaboliseras via cytokrom P450 3A t.ex. budesonid. Hur plasmanivån av ritonavir påverkas av en hög systemisk flutikasonexponering är ännu inte känt. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning</p>	<p>atazanavir/ritonavir och dessa glukokortikoider rekommenderas inte såvida inte nytta överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dosreducering av glukokortikoiden ska övervägas med noggrann övervakning av lokala och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid, vilken inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason). Dessutom, om utsättning av glukokortikoider ska ske, kan det behöva ske successivt under en längre period.</p>
<p><b>EREKTIL DYSFUNKTION</b></p>		
<p><i>PDE5-hämmare</i></p>		
<p><b>Sildenafil, tadalafil, vardenafile</b></p>	<p>Sildenafil, tadalafil och vardenafile metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering med atazanavir kan resultera i ökade koncentrationer av PDE5-hämmaren och en ökning av PDE5-associerade biverkningar, inklusive hypotension, synförändringar och priapism. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning.</p>	<p>Patienter bör varnas för dessa möjliga biverkningar vid användning av PDE5-hämmare för erektil dysfunktion med atazanavir (se avsnitt 4.4). Se även PULMONELL ARTERIELL HYPERTENSION i denna tabell för ytterligare information om samtidig administrering av atazanavir med sildenafil.</p>
<p><b>ÖRTPREPARAT</b></p>		
<p><b>Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)</b></p>	<p>Samtidig administrering av johannesört med atazanavir kan förväntas resultera i en signifikant minskning av plasmanivåerna för atazanavir. Denna effekt kan bero på induktion av CYP3A4. Det föreligger risk för förlust av behandlingseffekt och utveckling av resistens (se avsnitt 4.3).</p>	<p>Samtidig administrering av atazanavir med produkter som innehåller johannesört är kontraindicerat.</p>
<p><b>HORMONELLA PREVENTIVMEDEL</b></p>		

<p><b>Etinylestradiol 25 µg + norgestimat</b> (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Etinylestradiol AUC ↓19 % (↓25 % ↓13 %) Etinylestradiol C<sub>max</sub> ↓16 % (↓26 % ↓5 %) Etinylestradiol C<sub>min</sub> ↓37 % (↓45 % ↓29 %)</p> <p>Norgestimat AUC ↑85 % (↑67 % ↑105 %) Norgestimat C<sub>max</sub> ↑68 % (↑51 % ↑88 %) Norgestimat C<sub>min</sub> ↑102 % (↑77 % ↑131 %)</p> <p>Medan koncentrationen av etinylestradiol ökade med samtidig administrering av enbart atazanavir på grund av både UGT- och CYP3A4-hämning av atazanavir blir nettoeffekten av atazanavir/ritonavir en minskning av etinylestradiolkoncentrationen på grund av den inducerande effekten av ritonavir.</p> <p>Ökningen av progestinexponeringen kan leda till relaterade biverkningar (t.ex. insulinresistens, dyslipidemi, akne och spotting), vilket eventuellt kan påverka följsamheten till behandlingen.</p>	<p>Om perorala preventivmedel administreras samtidigt med atazanavir/ritonavir, rekommenderas att preventivmedlet innehåller minst 30 µg av etinylestradiol och att patienten blir uppmanad att iaktta strikt följsamhet med detta preventivmedels dosering. Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir med andra hormonella preventivmedel eller preventivmedel innehållande progestogener förutom norgestimat har inte studerats och bör därför undvikas. En alternativ säker preventivmetod rekommenderas.</p>
<p><b>Etinylestradiol 35 µg + noretisteron</b> (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Etinylestradiol AUC ↑48 % (↑31 % ↑68 %) Etinylestradiol C<sub>max</sub> ↑15 % (↓1 % ↑32 %) Etinylestradiol C<sub>min</sub> ↑91 % (↑57 % ↑133 %)</p> <p>Noretisteron AUC ↑110 % (↑68 % ↑162 %) Noretisteron C<sub>max</sub> ↑67 % (↑42 % ↑196 %) Noretisteron C<sub>min</sub> ↑262 % (↑157 % ↑409 %)</p> <p>Ökningen av progestinexponeringen kan leda till relaterade biverkningar (t.ex. insulinresistens, dyslipidemi, akne och spotting), vilket eventuellt kan påverka följsamheten till behandlingen.</p>	

<b>LIPIDSÄNKANDE MEDEL</b>		
<i>HMG-CoA-reduktashämmare</i>		
<b>Simvastatin Lovastatin</b>	Simvastatin och lovastatin är synnerligen beroende av CYP3A4 för sin metabolism och samtidig administrering med atazanavir kan resultera i ökade koncentrationer.	Samtidig administrering av simvastatin eller lovastatin med atazanavir är kontraindicerat på grund av en ökad risk för myopati inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.3).
<b>Atorvastatin</b>	Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan också öka med atorvastatin som också metaboliseras av CYP3A4.	Samtidig administrering av atorvastatin och atazanavir rekommenderas inte. Om användning av atorvastatin bedöms absolut nödvändig ska lägsta möjliga dos av atorvastatin användas under noggrann säkerhetsövervakning (se avsnitt 4.4).
<b>Pravastatin Fluvastatin</b>	Även om inte studerat så föreligger en potentiell risk för ökad exponering av pravastatin eller fluvastatin vid samtidig administrering med proteashämmare. Pravastatin metaboliseras inte av CYP3A4. Fluvastatin metaboliseras delvis av CYP2C9.	Försiktighet bör iakttas.
<b>INHALERADE BETA-AGONISTER</b>		
<b>Salmeterol</b>	Samtidig administrering med atazanavir kan resultera i förhöjda koncentrationer av salmeterol och en ökning av salmeterolassocierade biverkningar.  Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	Samtidig administrering av salmeterol med atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
<b>OPIOIDER</b>		
<b>Buprenorfin, QD, stabil underhållsdos</b> (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Buprenorfin AUC ↑67 % Buprenorfin C <sub>max</sub> ↑37 % Buprenorfin C <sub>min</sub> ↑69 %  Norbuprenorfin AUC ↑105 % Norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑61 % Norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑101 %  Interaktionsmekanismen är CYP3A4 och UGT1A1-hämning. Atazanavirkoncentrationen (när det ges tillsammans med ritonavir) blev inte signifikant	Samtidig administrering med atazanavir tillsammans med ritonavir kräver klinisk övervakning av sedering och kognitiva effekter. En dosreduktion av buprenorfin kan övervägas.

	påverkad.	
<b>Metadon, stabil underhållsdos</b> (atazanavir 400 mg QD)	Ingen signifikant effekt på metadonkoncentrationen observerades. Med tanke på att låg dos av ritonavir (100 mg två gånger dagligen) inte har haft någon signifikant effekt på metadonkoncentrationen förväntas ingen interaktion om metadon administreras samtidigt med atazanavir, baserat på dessa data.	Ingen dosjustering är nödvändig om metadon administreras samtidigt med atazanavir.
<b>PULMONELL ARTERIELL HYPERTENSION</b>		
<i>PDE5-hämmare</i>		
<b>Sildenafil</b>	Samtidig administrering med atazanavir kan resultera i förhöjda koncentrationer av PDE5-hämmaren och en ökning av biverkningar associerade med PDE5-hämmare.  Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	En säker och effektiv dos för sildenafil i kombination med atazanavir har inte fastställts vid behandling av pulmonell arteriell hypertension. Sildenafil är kontraindicerat för behandling av pulmonell arteriell hypertension (se avsnitt 4.3).
<b>LUGNANDE MEDEL</b>		
<i>Bensodiazepiner</i>		
<b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b>	Midazolam och triazolam metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4. Samtidig administrering med atazanavir kan orsaka en stor koncentrationsökning av dessa bensodiazepiner. Ingen interaktionsstudie har genomförts av samtidig administrering av atazanavir med bensodiazepiner. Baserat på data från andra CYP3A4-hämmare förväntas plasmakoncentrationen av midazolam bli signifikant högre när midazolam administreras oralt. Data från samtidig användning av midazolam givet parenteralt med andra proteashämmare tyder på en möjlig 3-4-faldig ökning av midazolams plasmanivåer.	Samtidig administrering av atazanavir med triazolam eller midazolam som ges oralt är kontraindicerad (se avsnitt 4.3), medan försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av atazanavir och midazolam givet parenteralt. Om atazanavir administreras samtidigt med parenteralt midazolam bör det ske på en intensivvårdsavdelning (IVA) eller en liknande miljö som garanterar noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk behandling vid eventuell andningsdepression och/ eller förlängd sedering. Dosjustering för midazolam bör övervägas, speciellt om mer än en engångsdos av midazolam ges.

*Om ritonavir sätts ut från den rekommenderade atazanavir boostade behandlingsregimen (se avsnitt 4.4)*

Samma rekommendationer kring läkemedelsinteraktioner gäller förutom att:

- samtidig administrering rekommenderas inte med tenofovir, boceprevir, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, protonpumpshämmare och buprenorfin.
- samtidig administrering med famotidin rekommenderas inte, men om så krävs, bör atazanavir utan ritonavir administreras antingen 2 timmar efter famotidin eller 12 timmar före. Ingen enskild dos av famotidin bör överstiga 20 mg, och den totala dagliga dosen av famotidin bör inte överstiga 40 mg.
- behovet av att överväga att
  - samtidig administrering av vorikonazol och atazanavir utan ritonavir kan påverka atazanavirkoncentrationen
  - samtidig administrering av flutikason och atazanavir utan ritonavir kan öka flutikason- koncentrationerna i förhållande till om flutikason ges ensamt
  - om ett p-piller administreras med atazanavir utan ritonavir, rekommenderas att p-pillret innehåller högst 30 mikrogram av etinylestradiol
  - ingen dosjustering av lamotrigin krävs.

#### *Pediatrisk population*

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300 och 1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildningstoxicitet av atazanavir. Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av atazanavir med ritonavir kan övervägas under graviditet om de potentiella fördelarna uppväger den potentiella risken.

I kliniska studien AI424-182 administrerades atazanavir/ritonavir (300/100 mg eller 400/100 mg) i kombination med zidovudin/lamivudin till 41 gravida kvinnor i andra eller tredje trimestern. Sex av 20 (30 %) kvinnor som fick atazanavir/ritonavir 300/100 mg och 13 av 21 (62 %) som fick atazanavir/ritonavir 400/100 mg fick hyperbilirubinemi av grad 3-4. Det observerades inga fall av laktacidosis i kliniska studien AI424-182.

Studien utvärderade 40 spädbarn som fick antiretroviral profylaktisk behandling (som inte inkluderade atazanavir) och var negativa för hiv-1 DNA vid förlossningstillfället och/eller under de första 6 månaderna efter förlossningen. Tre av 20 spädbarn (15 %) födda av kvinnor som behandlats med atazanavir/ritonavir 300/100 mg och 4 av 20 (20 %) födda av kvinnor som behandlats med atazanavir/ritonavir 400/100 mg fick bilirubin av grad 3-4. Det sågs inga tecken på patologisk gulsot och 6 av 40 spädbarn i denna studie fick ljusterapi i maximalt 4 dagar. Det förekom inga rapporter av kärnikterus hos spädbarn.

För doseringsrekommendation, se avsnitt 4.2 och för farmakokinetiska data, se avsnitt 5.2.

Det är inte känt om atazanavir med ritonavir administrerat till modern under graviditeten kommer att förvärra fysiologisk hyperbilirubinemi och leda till kärnikterus hos nyfödda och spädbarn. Under perioden före förlossningen bör ytterligare övervakning övervägas.

### Amning

Atazanavir har påvisats i bröstmjölk. Som allmän regel rekommenderas att hiv-infekterade mödrar inte ammar sina barn, för att undvika överföring av hiv.

### Fertilitet

I en preklinisk studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling på råttor, förändrades brunstcykeln utan några effekter på parning eller fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**



Patienter bör informeras om att yrsel har rapporterats vid behandling med regimer som innehåller atazanavir (se avsnitt 4.8).

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Atazanavir har utvärderats beträffande säkerhetsprofilen i kombinationsbehandling med andra antiretrovirala läkemedel i kontrollerade studier på 1 806 vuxna patienter som fick atazanavir 400 mg en gång per dag (1 151 patienter med en medianduration av 52 veckor och en maximalduration av 152 veckor) eller atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg en gång per dag (655 patienter med en medianduration av 96 veckor och en maximalduration av 108 veckor).

Biverkningar överensstämde mellan patienter som fick atazanavir 400 mg en gång per dag och patienter som fick atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg en gång per dag, bortsett från att gulsot och förhöjda bilirubinnivåer rapporterades oftare med atazanavir plus ritonavir.

Bland patienter som fick atazanavir 400 mg en gång per dag eller atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg en gång per dag rapporterades som mycket vanliga biverkningar med åtminstone ett möjligt samband med kombinationer innehållande Atazanavir och en eller fler NRTI:er illamående (20 %), diarré (10 %) och gulsot (13 %). Bland patienter som fick atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg var gulsotsfrekvensen 19 %. I majoriteten av fallen rapporterades gulsot inom ett par dagar till några månader efter initiering av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Kronisk njursjukdom hos hiv-infekterade patienter som behandlats med atazanavir, med eller utan ritonavir, har rapporterats efter det att läkemedlet kommit ut på marknaden. En stor prospektiv observationsstudie har visat ett samband mellan en ökad förekomst av kronisk njursjukdom och kumulativ exponering för atazanavir/ritonavir-innehållande regimer hos hiv-infekterade patienter med en initialt normal eGFR. Detta samband observerades oberoende av exponering för tenofoviridisoproxil. Regelbunden övervakning av njurfunktionen hos patienter bör bibehållas under hela behandlingsperioden (se avsnitt 4.4).

### Tabell över biverkningar

Bedömningen av biverkningar för atazanavir är baserad på säkerhetsdata från kliniska studier och erfarenheter efter godkännande för försäljning. Frekvensen definieras med följande grupperingar: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<i>Immunsystemet:</i>	mindre vanliga: överkänslighet
<i>Metabolism och nutrition:</i>	mindre vanliga: viktninskning, viktökning, anorexi, aptitökning
<i>Psykiska störningar:</i>	mindre vanliga: depression, desorientering, oro, sömnlöshet, sömnstörningar, onormala drömmar
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	vanliga: huvudvärk mindre vanliga: perifer neuropati, synkope, minnesförlust, yrsel, sömnhighet, dysgeusi
<i>Ogon:</i>	vanliga: okulär gulsot
<i>Hjärtat:</i>	mindre vanliga: torsades de pointes <sup>a</sup> sällsynta: QTc-förlängning, ödem, palpitation
<i>Blodkärl:</i>	mindre vanliga: hypertension
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	mindre vanliga: dyspné
<i>Magtarmkanalen:</i>	vanliga: kräkningar, diarré, magont, illamående, dyspepsi mindre vanliga: pankreatit, gastrit, abdominal

	utspändhet aftös stomatit, flatulens, muntorrhet
<i>Lever och gallvägar:</i>	vanliga: gulsot mindre vanliga: hepatit, kolelitiasis <sup>a</sup> , kolestas <sup>a</sup> ; sällsynta: hepatosplenomegali, kolecystit <sup>a</sup>
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	vanliga: hudutslag mindre vanliga: erythema multiforme <sup>a,b</sup> , toxiska hudutslag <sup>a,b</sup> , DRESS syndrom (läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom) <sup>a,b</sup> , angioödem <sup>a</sup> , nässelutslag, alopeci, klåda sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom <sup>a,b</sup> , vesikubullösa utslag, eksem, kärlutvidgning
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	mindre vanliga: muskelatrofi, artralgi, myalgi; sällsynta: myopati
<i>Njurar och urinvägar:</i>	mindre vanliga: nefrolitiasis <sup>a</sup> , hematuri, proteinuri, pollakisuri, interstitiell nefrit, kronisk njursjukdom <sup>a</sup> sällsynta: njursmärtor
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	mindre vanliga: gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	vanliga: trötthet mindre vanliga: bröstkorgsmärtor, sjukdomskänsla, pyrexia, asteni sällsynta: gångrubbning

- a Dessa biverkningar identifierades efter det att läkemedlet kommit ut på marknaden, dock har frekvenserna uppskattats från en statistisk uträkning baserad på totala antalet patienter som behandlats med atazanavir i kontrollerade, randomiserade och andra tillgängliga kliniska prövningar (n= 2 321).
- b Se beskrivning av utvalda biverkningar för ytterligare upplysningar.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

#### Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

#### Hudutslag och relaterade syndrom

Utslagen är vanligen milda till måttliga makulopapulösa hudutslag som uppträder inom de 3 första veckorna efter att behandling med atazanavir.

Stevens-Johnson syndrom (SJS), erythema multiforme, toxiska hudutslag och DRESS-syndrom (läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom) har rapporterats vid användning av atazanavir (se avsnitt 4.4).

#### Avvikelse i laboratorievärden

Den vanligaste rapporterade avvikelserna i laboratorievärden hos patienter som gavs kombinationer innehållande atazanavir och en eller fler NRTI:er var förhöjt totalbilirubin huvudsakligen rapporterade som förhöjt indirekt [okonjugerat] bilirubin (87 %, grad 1, 2, 3 eller 4). Förhöjning av

totalbilirubin av grad 3 eller 4 noterades hos 37 % (6 % grad 4). Bland behandlingserfarna patienter behandlade med atazanavir 300 mg en gång per dag med 100 mg ritonavir en gång per dag, med en medianduration av 95 veckor, hade 53 % totalbilirubinstegring av grad 3-4. Bland behandlingsnaiva patienter behandlade med atazanavir 300 mg en gång per dag och med 100 mg ritonavir en gång per dag med en medianduration av 96 veckor, hade 48 % totalbilirubinstegring av grad 3-4 (se avsnitt 4.4).

Andra betydande kliniska avvikelser i laboratorievärden (grad 3 eller 4) som rapporterades för  $\geq 2\%$  av de patienter som fick kombinationer innehållande Atazanavir Accord och en eller flera NRTI:er inkluderade: förhöjt kreatinkinas (7 %), förhöjt ALAT (5 %), lågt antal neutrofiler (5 %), förhöjt ASAT (3 %) och förhöjt lipas (3 %).

Två procent av patienterna behandlade med atazanavir uppvisade samtidig ALAT/ASAT-stegring av grad 3-4 och förhöjning av totalbilirubin av grad 3-4.

#### Pediatrisk population

I en klinisk studie AI424-020 med pediatrika patienter från 3 månader till < 18 års ålder som fick antingen det orala pulvret eller kapselformuleringen av atazanavir så var den genomsnittliga behandlingstiden 115 veckor. Säkerhetsprofilen i denna studie var totalt sett jämförbar med vad som setts hos vuxna. Asymtomatisk atrioventrikulär blockering av både första (23 %) och andra graden (1 %) rapporterades för pediatrika patienter. Den mest frekvent rapporterade avvikelser i laboratorievärden hos pediatrika patienter som fått atazanavir var förhöjda värden total bilirubin ( $\geq 2,6$  gånger ULN, grad 3-4), vilket återfanns hos 45 % av patienterna.

I de kliniska studierna AI424-397 och AI424-451, med pediatrika patienter mellan 3 månader och < 11 års ålder var den genomsnittliga behandlingstiden med atazanavir oralt pulver 80 veckor. Inga dödsfall rapporterades. Säkerhetsprofilen i dessa studier var sammantaget jämförbar med tidigare pediatrika studier och vuxenstudier. Den mest frekvent rapporterade avvikelser i laboratorievärden hos de pediatrika patienter som behandlades med atazanavir oralt pulver var förhöjda värden av total bilirubin ( $\geq 2,6$  gånger övre normalgränsen, grad 3-4 ; 16 %) och förhöjt amylas (grad 3-4 ; 33 %), generellt inte pankreasproducerat. I de här kliniska studierna rapporterades förhöjning av ALAT oftare hos pediatrika patienter än hos vuxna.

#### Andra speciella populationer

##### *Patienter med samtidig infektion med hepatit B och/eller hepatit C-virus*

Bland 1 151 patienter som fick atazanavir 400 mg en gång per dag, hade 177 patienter också samtidig kronisk hepatit B eller C-infektion och bland 655 patienter som fick atazanavir 300 mg en gång per dag med ritonavir 100 mg en gång per dag hade 97 patienter också kronisk hepatit B eller C-infektion. Patienter med annan samtidig infektion hade större sannolikhet att få förhöjningar av initiala levertransaminasnivåer än de utan kronisk viral hepatit. Inga skillnader i frekvensen av bilirubinförhöjningar observerades mellan dessa patienter och de utan viral hepatit. Frekvensen hepatit som uppkom under behandlingen eller transaminasförhöjningar hos patienter med annan samtidig infektion var jämförbar mellan atazanavir och jämförelsebehandlingarna (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Erfarenhet av akut överdosering med atazanavir hos människa är begränsad. Enstaka doser på upp till 1 200 mg har tagits av friska frivilliga utan symtomatiska obehag. Vid höga doser som leder till hög läkemedelsexponering kan gulsot på grund av indirekt (okonjugerad) hyperbilirubinemi (utan förändrade värden i leverfunktionstest) eller PR-intervallförlängningar observeras (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Behandling av överdos med atazanavir bör bestå av allmänt understödande åtgärder, inklusive övervakning av vitala funktioner och elektrokardiogram (EKG) och observationer av patientens kliniska status. Om befogat bör eliminering av oabsorberad atazanavir uppnås med emes eller magpumpning. Administrering av aktivt kol kan också användas för att hjälpa till att avlägsna oabsorberat läkemedel. Det finns ingen specifik antidot mot överdos av atazanavir. Eftersom atazanavir huvudsakligen metaboliseras av levern och är höggradigt proteinbundet är det inte troligt att dialys hjälper för att få bort signifikanta mängder av detta läkemedel.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: virushämmande medel för systemiskt bruk, proteashämmare, ATC-kod: J05AE08

#### Verkningsmekanism

Atazanavir är en azapeptid som hämmar hiv-1-proteas (PI). Substansen hämmar selektivt den virusspecifika bearbetningen av virala gag-polproteiner i hiv-1-infekterade celler och hindrar därmed bildande av mogna virioner och infektion av andra celler.

Virushämmande aktivitet *in vitro*: atazanavir uppvisar hämmande aktivitet mot hiv-1 (inklusive alla testade subtyper) och hiv-2 i cellodlingar.

#### **Resistens**

##### *Antiretroviralt behandlingsnaiva vuxna patienter*

I kliniska prövningar med antiretroviralt behandlingsnaiva patienter som behandlades med icke-boostat atazanavir är I50L-substitution, ibland i kombination med förändring av A71V, den kännetecknande resistenssubstitutionen för atazanavir. Resistens mot atazanavir var 3,5- till 29-faldig utan bevis på fenotypisk korsresistens mot andra PI (proteashämmare). I kliniska prövningar med antiretroviralt behandlingsnaiva patienter som behandlades med boostat atazanavir förekom inga I50L-substitutioner hos någon av de patienter som saknade PI-substitutioner vid studiestart. I sällsynta fall har N88S-substitutionen observerats hos atazanavirbehandlade patienter med virologisk svikt (med eller utan ritonavir). Medan detta kan bidra till minskad känslighet för atazanavir när det uppkommer med andra proteassubstitutioner, har N88S i sig själv inte alltid lett till fenotypisk resistens mot atazanavir eller haft någon bestående inverkan på klinisk effekt i kliniska studier.

**Tabell 3: Nya substitutioner hos behandlingsnaiva patienter med terapivikt på atazanavir + ritonavir (studie 138, 96 veckor)**

Frekvens	Ny PI-substitution (n=26) <sup>a</sup>
>20 %	Ingen
10-20 %	Ingen

a. Antal patienter med parade genotyper som klassificerades som virologisk svikt (hiv RNA  $\geq$  400 kopior/ml).

M184I/V-substitutionen uppträdde hos 5/26 atazanavir/ritonavir- respektive 7/26 lopinavir/ritonavir-patienter med virologisk svikt.

#### *Antiretroviralt behandlingserfarna vuxna patienter*

100 isolat från antiretroviralt behandlingserfarna patienter i studie 009, 043, och 045, som bedömdes ha virologisk svikt när de behandlades med atazanavir, atazanavir + ritonavir eller atazanavir + saquinavir visade sig ha utvecklat resistens mot atazanavir. Av de 60 isolat från patienter som fick atazanavir eller atazanavir + ritonavir uttryckte 18 (30 %) fenotypen I50L, som tidigare beskrivits hos behandlingsnaiva patienter.

**Tabell 4. Nya substitutioner hos behandlingserfarna patienter med terapivikt på atazanavir + ritonavir (studie 045, 48 veckor)**

Frekvens	Ny PI-substitution (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

a. Antal patienter med parade genotyper som klassificerades som virologisk svikt (hiv-RNA  $\geq$  400 kopior/ml).

b. Tio patienter hade fenotypisk resistens mot atazanavir + ritonavir vid studiestart (foldchange [FC]>5,2-faldig). FC-känslighet i cellodlingar jämfört med vildtypspreferens analyserades med PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornien, USA)

Inga av de nya substitutionerna (se tabell 4) är specifika för atazanavir och detta kan möjligen avspegla återkomsten av arkiverad resistens på atazanavir + ritonavir i den behandlingserfarna patientpopulationen i studie 045.

Resistens hos antiretroviralt behandlingserfarna patienter uppstår huvudsakligen genom ackumulering av de större och mindre substitutioner som är involverade i proteashämmarresistens enligt tidigare beskrivningar.

#### **Kliniska resultat**

##### *Hos antiretroviralt behandlingsnaiva vuxna patienter*

Studie 138 är en internationell, randomiserad, öppen, prospektiv, multicenterprövning med behandlingsnaiva patienter, där atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg en gång per dag) jämförs med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg två gånger dagligen). Var och en av de båda kombinationerna administrerades med en fast dos av tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (300 mg/200 mg tabletter en gång per dag). Atazanavir/ritonavirgruppen visade liknande (inte sämre än) antiviral effekt jämfört med lopinavir/ritonavirgruppen bedömt på andelen patienter med hiv RNA < 50 kopior/ml vid vecka 48 (tabell 5).

Analys av data efter 96 veckors behandling visade varaktigt antiviral aktivitet. (tabell 5).

**Tabell 5: Effekresultat i studie 138<sup>a</sup>**

Parameter	Atazanavir/ritonavir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg en gång per dag) n=440		Lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg två gånger dagligen) n=443	
	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96
<b>hiv RNA &lt;50 kopior/ml, %</b>				
Alla patienter <sup>d</sup>	78	74	76	68
Uppskattad differens [95 % KI] <sup>d</sup>	Vecka 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Vecka 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			

Per protokoll-analys <sup>e</sup>	86 (n=392f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Uppskattad differens <sup>e</sup> [95 % KI]	Vecka 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Vecka 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
hiv RNA <50 kopior/ml, % enligt utgångskaraktistika <sup>d</sup>				
hiv RNA				
<100 000 kopior/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kopior/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4-tal				
<50 celler/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 till <100 celler/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 till <200 celler/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 celler/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>HIV RNA medelförändring från utgångsvärdet, log<sub>10</sub> kopior/ml</b>				
Alla patienter	-3.09 (n=397)	-3.21 (n=360)	-3.13 (n=379)	-3.19 (n=340)
<b>CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm<sup>3</sup></b>				
Alla patienter	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm<sup>3</sup> enligt utgångskaraktistika</b>				
HIV RNA				
<100,000 kopior/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100,000 kopior/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

- Utgångsmedelvärdet för antalet CD4-celler var 214 celler/mm<sup>3</sup> (intervall 2-810 celler/mm<sup>3</sup>) och utgångsmedelvärdet för hiv-1 RNA i plasma var 4,94 log<sub>10</sub> kopior/ml (intervall 2,6-5,88 log<sub>10</sub> kopior/ml).
- Atazanavir/ritonavir med tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dos 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen).
- Lopinavir/ritonavir med tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dos 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen).
- ”Intent to treat”-analysen där saknade värden betraktas som misslyckanden.
- ”Per protokoll”-analys: här exkluderades patienter som inte genomförde studien samt patienter med större protokollavvikelser.
- Antal utvärderingsbara patienter.

*Data kring utsättande av ritonavir från atazanavir boostad behandlingsregim (se även avsnitt 4.4)*

### Studie 136 (INDUMA)

I en öppen, randomiserad, jämförande studie efter en 26- till 30-veckors induktionsfas med atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg en gång dagligen och två NRTI, hade oboostat atazanavir 400 mg en gång dagligen och två NRTI som administrerades under en 48-veckors underhållsfas (n=87) en liknande antiviral effekt jämfört med atazanavir + ritonavir och två NRTI (n=85) hos hiv-infekterade patienter med fullt undertryckt hiv-replikation, enligt bedömning av andelen patienter med hiv-RNA <50 kopior/ml: 78 % av patienterna på oboostat atazanavir och två NRTI:er jämfört med 75 % på atazanavir + ritonavir och två NRTI.

Elva patienter (13 %) i den oboostade atazanavir-gruppen och 6 (7 %) i atazanavir- + ritonavir-gruppen fick virologiskt återfall. Fyra patienter i den oboostade atazanavir-gruppen och två i atazanavir- + ritonavir-gruppen hade hiv-RNA >500 kopior/ml under underhållsfasen. Ingen patient i någon av grupperna visade framträdande resistensutveckling mot proteashämmare. M184V-substitutionen i omvänt transkriptas, som ger resistens mot lamivudin och emtricitabin, upptäcktes hos 2 patienter i den oboostade atazanavir- och 1 patient i atazanavir- + ritonavir-gruppen.

Det var färre behandlingsavbrott i den oboostade atazanavir-gruppen (1 mot 4 patienter i atazanavir- + ritonavir-gruppen). Det var mindre hyperbilirubinemi och gulsot i den oboostade atazanavir-gruppen jämfört med atazanavir+ ritonavir-gruppen (18 respektive 28 patienter).

#### Hos antiretroviralt behandlingserfarna vuxna patienter

Studie 045 är en randomiserad, multicenterprövning där atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg en gång dagligen) och atazanavir/saquinavir (400 mg/1 200 mg en gång dagligen) jämförs med lopinavir + ritonavir (400/100 mg fast doskombination två gånger dagligen). Var och en av de tre kombinationerna administreras med tenofovidisoproxilfumarat (se avsnitt 4.5 och 4.8) och en NRTI hos patienter med virologisk svikt efter två eller fler tidigare regimer med minst en PI, NRTI och NNRTI. För randomiserade patienter var medeldurationen för tidigare antiretroviral exponering 138 veckor för PI, 281 veckor för NRTI:er och 85 veckor för NNRTI:er. Vid studiestarten behandlades 34 % av patienterna redan med en PI och 60 % med en NNRTI. Femton av 120 patienter (13 %) i behandlingsgruppen som fick atazanavir + ritonavir och 17 av 123 patienter (14 %) i gruppen som fick lopinavir + ritonavir hade fyra eller fler av PI-substitutioner L10, M46, I54, V82, I84 och L90. Trettiofyra procent av patienterna i studien hade en virusstam med färre än två NRTI-substitutioner.

Den primära effektparametern var den genomsnittliga förändringen i hiv RNA från utgångsvärdet under 48 veckor (tabell 6).

**Tabell 6: Effekteresultat vid vecka 48<sup>a</sup> och vid vecka 96 (studie 045)**

Parameter	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/100 mg en gång dagligen) n=120		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/100 mg två gånger dagligen) n=123		Medelskillnad med tiden ("time-averaged difference") ATV/RTV-LPV/RTV [97,5 % KI <sup>d</sup> ]	
	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96
<b>hiv RNA medelförändring från utgångsvärdet, log<sub>10</sub> kopior/ml</b>						
Alla patienter	-1,93 (n=90 <sup>e</sup> )	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
<b>hiv RNA &lt;50 kopior/ml, %<sup>f</sup> (svarande/utvärderbara)</b>						
Alla patienter	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>hiv RNA &lt;50 kopior/ml enligt utvalda PI-substitutioner,<sup>g</sup> % (svarande/utvärderbara)</b>						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
<b>CD4 medelförändring från utgångsvärde, celler/mm<sup>3</sup></b>						
Alla patienter	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

- Genomsnittligt utgångsvärde för antalet CD4-celler var 337 celler/mm<sup>3</sup> (intervall: 14-1 543 celler/mm<sup>3</sup>) och genomsnittligt utgångsvärde för hiv-1 RNA i plasma var 4,4 log<sub>10</sub> kopior/ml (intervall: 2,6-5,88 log<sub>10</sub> kopior/ml).
- Atazanavir/ritonavir med tenofovidisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosering 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen).
- Lopinavir/ritonavir med tenofovidisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosering 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen).
- Konfidensintervall.
- Antal utvärderingsbara patienter.
- "Intent to treat"-analysen där saknade värden betraktas som misslyckanden. Svarande patienter som stod på lopinavir/ritonavir som avslutade behandlingen före vecka 96 exkluderades från vecka 96-analysen. Andelen patienter med hiv RNA < 400 kopior/ml var 53 % respektive 43 % för atazanavir/ritonavir och 54 % respektive 46 % för lopinavir/ritonavir vid vecka 48 respektive vecka 96.

g. Utvalda substitutioner inkluderar alla förändringar vid positioner L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, och L90 (0-2, 3, 4 eller fler) vid studiestart.  
NA = icke tillämplig.

Efter 48 veckors behandling var medelförändringen från utgångsvärdet i hiv RNA-nivåer för atazanavir + ritonavir och lopinavir + ritonavir likvärdig (inte sämre). Överensstämmande resultat erhöles med metoden "last observation carried forward" ("time-averaged difference" (medelskillnad med tiden) på 0,11, 97,5 % konfidensintervall [-0,15, 0,36]). Med "as treated"-analysen där saknade värden exkluderades var andelen patienter med hiv RNA < 400 kopior/ml (< 50 kopior/ml) 55 % (40 %) för atazanavir + ritonavir och 56 % (46 %) för lopinavir + ritonavir.

Efter 96 veckors behandling mötte medelförändringarna från utgångsvärdet i hivRNA-nivåer för Atazanavir Accord + ritonavir och lopinavir + ritonavir kriteriet för "non-inferiority" (inte sämre) baserat på observerade fall. Överensstämmande resultat erhöles med analysmetoden "last observation carried forward". Med "as treated"-analysen där saknade värden exkluderades var andelen patienter med hiv RNA < 400 kopior/ml (< 50 kopior/ml) 84 % (72 %) för atazanavir + ritonavir och 82 % (72 %) för lopinavir + ritonavir. Det är viktigt att notera att totalt 48 % av patienterna var kvar i studien vid tidpunkten för 96-veckorsanalysen.

Kombinationen atazanavir + saquinavir visade sig vara underlägsen lopinavir + ritonavir.

#### *Pediatrik population*

Bedömningen av atazanavirs farmakokinetik, säkerhet, tolerans och effekt baseras på data från den öppna multicenter studien AI424-020 som genomfördes på patienter i åldrarna mellan 3 månader och 21 år. I denna studie fick totalt 182 pediatrika patienter (varav 81 antiretrovirala naiva och 101 antiretrovirala erfarna) atazanavir (som kapsel eller oral formulering) en gång per dag, med eller utan ritonavir, i kombination med två NRTI.

Kliniska data som erhöles från denna studie är otillräckliga för att stödja användningen av atazanavir (med eller utan ritonavir) hos barn under 6 år.

Effektresultaten för de 41 pediatrika patienter från 6 år till < 18 år som gavs atazanavir kapslar med ritonavir redovisas i tabell 7. För behandlingsnaiva pediatrika patienter var utgångsmedelvärdet för antalet CD4-celler 344 celler/mm<sup>3</sup> (intervall 2-800 celler/mm<sup>3</sup>) medan utgångsmedelvärdet för hiv-1 RNA i plasma var 4,67 log<sub>10</sub> kopior/ml (intervall 3,70-5,00 log<sub>10</sub> kopior/ml). För behandlingserfarna pediatrika patienter var utgångsmedelvärdet för antalet CD4-celler 522 celler/mm<sup>3</sup> (intervall 100-1 157 celler/mm<sup>3</sup>) medan utgångsmedelvärdet för hiv-1 RNA i plasma var 4,09 log<sub>10</sub> kopior/ml (intervall 3,28-5,00 log<sub>10</sub> kopior/ml).

**Tabell 7: Effekresultat (pediatrika patienter från 6 års ålder till < 18 år) vid vecka 48 (studie AI424-020)**

Parameter	Behandlingsnaiva atazanavir kapslar/ritonavir (300 mg/100 mg en gång dagligen) n=16	Behandlingserfarna atazanavir kapslar/ritonavir (300 mg/100 mg en gång) n=25
<b>hiv RNA &lt;50 kopior/ml, %<sup>a</sup></b>		
Alla patienter	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>hiv RNA &lt;400 kopior/ml, %<sup>a</sup></b>		
Alla patienter	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm<sup>3</sup></b>		
Alla patienter	293 (n=14b)	229 (n=14b)
<b>hiv RNA &lt;50 kopior/ml enligt utvalda PI-substitutioner vid studiestart,<sup>c</sup> % (svarande/utvärderbara)<sup>d</sup></b>		



0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

- "Intent to treat"-analysen där saknade värden betraktas som misslyckanden.
- Antal utvärderingsbara patienter.
- PI major L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI minor: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.
- Inkluderar patienter med resistensdata vid studiestart.  
NA = icke tillämplig.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Atazanavirs farmakokinetik utvärderades hos friska frivilliga vuxna och hos hiv-infekterade patienter; signifikanta skillnader observerades mellan de två grupperna. Farmakokinetiken för atazanavir uppvisar en icke-linjär disposition.

Absorption: hos hiv-infekterade patienter (n= 33, kombinerade studier), gav upprepade doser av atazanavir 300 mg en gång per dag med ritonavir 100 mg en gång per dag med föda, ett geometriskt genomsnittligt värde (CV%) av atazanavir  $C_{max}$  på 4 466 (42 %) ng/ml, tid till  $C_{max}$  cirka 2,5 timmar. Det geometriska genomsnittliga värdet (CV%) för atazanavir  $C_{min}$  och AUC var 654 (76 %) ng/ml respektive 44 185 (51 %) ng h/ml.

Hos hiv-infekterade patienter (n=13), gav upprepade dosering av atazanavir 400 mg (utan ritonavir) en gång dagligen med föda ett geometriskt medelvärde (CV%) för atazanavir  $C_{max}$  på 2 298 (71) ng/ml, med tid till  $C_{max}$  på cirka 2,0 timmar. Det geometriska medelvärdet (CV%) för atazanavir  $C_{min}$  och AUC var 120 (109) ng/ml och 14 874 (91) ng h/ml, respektive.

Effekt av föda: samtidig administrering av atazanavir och ritonavir med föda optimerar biotillgängligheten av atazanavir. Samtidig administrering av atazanavir Accord 300 mg och ritonavir 100 mg som engångsdos med en lätt måltid resulterade i en 33 % AUC-ökning och en 40 % ökning av både  $C_{max}$  och 24-timmarskoncentrationen av atazanavir jämfört med fastande tillstånd. Samtidig administrering med en måltid med hög fetthalt påverkade inte atazanavirs AUC jämfört med fastande tillstånd och  $C_{max}$  var inom 11 % av fastevärdena.

24-timmarskoncentrationen efter en måltid med hög fetthalt ökade med ungefär 33 % på grund av fördröjd absorption; medianen för  $T_{max}$  ökade från 2,0 till 5,0 timmar. Administreringen av atazanavir med ritonavir med antingen en lätt måltid eller måltid med hög fetthalt minskade variabiliteten hos AUC och  $C_{max}$  med ungefär 25 % jämfört med fastande tillstånd. För att höja biotillgängligheten och minimera variabiliteten ska atazanavir tas med föda.

Distribution: atazanavir var till cirka 86 % bundet till humanserumproteiner över ett koncentrationsintervall på 100 till 10 000 ng/ml. Atazanavir binds till både alfa-1-syraglykoprotein (AAG) och albumin i liknande omfattning (89 % respektive 86 % vid 1 000 ng/ml). I en studie med upprepade dosering till hiv-infekterade patienter som fick 400 mg atazanavir en gång per dag med en lätt måltid i 12 veckor, kunde atazanavir detekteras i cerebrospinalvätska och semen.

Metabolism: studier på människa och in vitro-studier med humanlevermikrosomer har visat att atazanavir huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4-isozym till oxygeneterade metaboliter. Metaboliterna utsöndras sedan i gallan som antingen fria eller glukuroniderade metaboliter. Andra mindre metabolismvägar består av N-dealkylering och hydrolys. Två atazanavirmetaboliter har karakteriserats i plasma i relativt låga koncentrationer. Ingenta av metaboliterna uppvisade antiviral aktivitet in vitro.

Eliminering: efter en engångsdos på 400 mg av <sup>14</sup>C-atazanavir, återfanns 79 % respektive 13 % av den totala radioaktiviteten i avföring respektive urin. Oförändrat läkemedel bidrog med cirka 20 % respektive 7 % av den administrerade dosen i avföring respektive urin. Genomsnittlig utsöndring i urin av oförändrat läkemedel var 7 % efter 2 veckors dosering med 800 mg en gång per dag. Hos hiv- infekterade vuxna patienter (n=33, kombinerade studier) var den genomsnittliga halveringstiden inom doseringsintervallet för atazanavir 12 timmar vid steady state efter en dos på 300 mg en gång per dag med ritonavir 100 mg en gång per dag intaget samtidigt med en lätt måltid.

### Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion: hos friska personer var elimination via njurarna av oförändrat atazanavir cirka 7 % av den administrerade dosen. Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga för atazanavir med ritonavir hos patienter med njurinsufficiens. Atazanavir (utan ritonavir) har studerats hos vuxna patienter med gravt nedsatt njurfunktion (n=20), inkluderande de patienter som får hemodialys, vid multipla doser om 400 mg en gång dagligen. Trots att denna prövning har vissa begränsningar (t.ex. har koncentrationer av obundet läkemedel inte studerats), visar resultaten att atazanavirs farmakokinetiska parametrar minskade med 30 % till 50 % hos patienter som får hemodialys i jämförelse med patienter med normal njurfunktion. Mekanismen för denna nedgång är okänd. (Se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion: atazanavir metaboliseras och elimineras primärt av levern. Atazanavir (utan ritonavir) har studerats hos vuxna patienter med måttlig till svår nedsatt leverfunktion (14 Child-Pugh klass B- och 2 Child-Pugh klass C-patienter) efter en engångsdos på 400 mg. Genomsnittlig AUC<sub>(0-∞)</sub> var 42 % högre hos patienter med nedsatt leverfunktion än hos friska försökspersoner. Den genomsnittliga halveringstiden för atazanavir hos patienter med nedsatt leverfunktion var 12,1 timmar jämfört med 6,4 timmar hos friska försökspersoner. Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för atazanavir efter en 300 mg dos med ritonavir har inte studerats. Koncentrationerna av atazanavir med eller utan ritonavir väntas öka hos patienter med måttlig eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Ålder/kön: en studie av farmakokinetiken för atazanavir utfördes på 59 friska män och kvinnor (29 unga, 30 äldre). Det fanns inga kliniskt påtagliga farmakokinetiska skillnader baserat på ålder eller kön.

Ras: en populationsfarmakokinetisk analys från kliniska studier i fas II tydde inte på någon skillnad i farmakokinetiken för atazanavir mellan olika raser.

### *Graviditet:*

Farmakokinetiska data från hiv-infekterade gravida kvinnor som får atazanavir kapslar med ritonavir presenteras i tabell 8.

**Tabell 8: Steady-state-farmakokinetik, atazanavir med ritonavir i hiv-infekterade gravida kvinnor efter födointag**

Farmakokinetisk parameter	Atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg		
	2:a trimestern (n=9)	3:e trimestern (n=20)	Efter förlossning <sup>a</sup> (n=36)
C <sub>max</sub> ng/ml Geometriskt medelvärde (CV%)	3 729,09 (39)	3 291,46 (48)	5 649,10 (31)
AUC ng h/ml Geometriskt medelvärde (CV%)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
C <sub>min</sub> ng/ml <sup>b</sup>	663,78	668,48	1 420,64

Geometriskt medelvärde (CV%)	(36)	(50)	(47)
------------------------------	------	------	------

- a. Toppvärden för koncentration och AUC för atazanavir var ungefär 26-40 % högre i perioden efter förlossning (4-12 veckor) jämfört med det som observerats historiskt i hiv-infekterade icke-gravida patienter. Dalkoncentrationen i plasma för atazanavir var ungefär 2 gånger högre i perioden efter förlossning jämfört med det som observerats historiskt i hiv-infekterade icke-gravida patienter.
- b.  $C_{min}$  är koncentrationen 24 timmar efter doseringstillfället.

### *Pediatrisk population*

Eliminationen i förhållande till kroppsvikt tenderar att vara högre hos yngre barn. Detta medför att högre ”peak to trough”-ratio observeras, men med rekommenderade doser är den observerade geometriska genomsnittliga exponeringen ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  och AUC) hos pediatrika patienter liknande de som observerats hos vuxna patienter.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I toxicitetsstudier med upprepade doser, genomförda på mus, råtta och hund var atazanavirrelaterade fynd i allmänhet begränsade till levern och inkluderade vanligen minimal till lätt förhöjning i serumbilirubin och leverenzym, hepatocellulär vakuolisering och hypertrofi och endast hos mus (honor) noterades singelcellsnekros i lever. Systemisk exponering för atazanavir hos mus (hanar), råtta och hund vid doser associerade med leverförändringar var åtminstone lika med värden observerade hos människor som givits 400 mg en gång per dag. Hos mus (honor) var atazanavirexponeringen vid den dos som gav singelcellsnekros 12 gånger exponeringen hos människor som ges 400 mg en gång per dag. Serumkolesterol och glukos var minimalt till lätt förhöjt hos råtta, men inte hos mus eller hund.

Under in vitro-studier, hämmades den klonade humana hjärtkaliumkanalen, hERG, med 15 % vid en atazanavirkoncentration (30  $\mu$ M) motsvarande 30 gånger den fria läkemedelskoncentrationen vid  $C_{max}$  i människa. Liknande atazanavirkoncentrationer ökade aktionspotentialens duration (APD<sub>90</sub>) med 13 % i en Purkinjetrådsstudie på kanin. Elektrokardiografiska förändringar (sinus bradykardi, förlängning av PR-intervallet, förlängning av QT-intervallet och förlängning av QRS-komplexet) observerades endast i en initial 2-veckors toxicitetsstudie med oral tillförsel utförd på hund. Påföljande 9 månaders orala toxicitetsstudier på hundar visade inga substansrelaterade elektrokardiografiska förändringar. Den kliniska relevansen av dessa prekliniska data är okänd. Potentiella effekter på hjärtat hos människa med denna produkt kan inte uteslutas (se avsnitt 4.4 och 4.8). Risken för PR-förlängning bör beaktas i händelse av överdosering (se avsnitt 4.9).

I en studie på råtta med avseende på fertilitet och tidig fosterutveckling, påverkade atazanavir östruscykeln utan några effekter på parning eller fertilitet. Inga teratogena effekter observerades hos råtta eller kanin vid doser som var toxiska för moderdjuret. Hos dräktiga kaniner observerades synliga skador i mage och tarmar i döda eller döende honor vid doser, givna till modern, som var 2 till 4 gånger den högsta dosen som administrerades i den definitiva embryoutvecklingsstudien. Vid bedömning av pre- och postnatal utveckling på råtta såg en övergående minskning av kroppsvikten hos avkomman vid en för modern toxisk dos av atazanavir. Systemisk exponering för atazanavir vid doser som resulterade i toxicitet för modern var åtminstone lika med eller en aning högre än den som observerades hos människor som fått 400 mg en gång per dag.

Atazanavir var negativt i en Ames ”reverse-mutation”-test men inducerade kromosomala avvikelser in vitro både i frånvaro och närvaro av metabolisk aktivering. I in vivo-studier på råttor inducerade atazanavir inte mikrokärnor i benmärg, DNA-skada i duodenum (”comet”-test), eller ”unscheduledDNA repair” i levern vid plasma- och vävnadskoncentrationer överstigande de som var klastogena in vitro.

I långvariga karcinogenicitetsstudier med atazanavir på mus och råttor syntes en ökad förekomst av benigna leveradenom endast hos mus av honkön. Den ökade förekomsten av benigna leveradenom hos mus av honkön var troligen sekundär till cytotoxiska leverförändringar manifesterade som singelcellsnekros och anses inte ha någon relevans för människa vid avsedd terapeutisk exponering. Det förekom inga tumorogena fynd hos mus av hankön eller hos råttor.

Atazanavir ökade grumligheten i bovina hornhinnor i en in vitro okulär irritationsstudie, vilket kan tolkas som att substansen kan vara irriterande vid direktkontakt med ögat.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Atazanavir Accord 200 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll:

Laktosmonohydrat

Kros повідon (E1202)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhölje:

Gelatin (E441)

Briljantblått FCF (E133)

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Paraorange FCF (E110)

Svart bläck:

Shellack (E904)

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid (E525)

#### Atazanavir Accord 300 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll:

Laktosmonohydrat

Kros повідon (E1202)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhölje:

Gelatin (E441)

Briljantblått FCF (E133)

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Erytrocin (E127)

Paraorange FCF (E110)

Svart bläck:

Shellack (E904)

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid (E525)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Atazanavir Accord 200 mg hårda kapslar finns i OPA/aluminium/PVC-aluminiumblister innehållande 30, 60 och 90 hårda kapslar. Det finns även en behållare av HDPE (högdensitetspolyeten) med ett barnskyddande lock av polypropylen med mellanlägg ("pulp liner"), innehållande 60 hårda kapslar.

Atazanavir Accord 300 mg hårda kapslar finns i OPA/aluminium/PVC-aluminiumblister innehållande 30, 60 och 90 hårda kapslar. Det finns även en behållare av HDPE (högdensitetspolyeten) med ett barnskyddande lock av polypropylen med mellanlägg ("pulp liner"), innehållande 30 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederländerna

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

200 mg: 35740

300 mg: 35741

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.07.2019