

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atazanavir Krka 150 mg hårda kapslar  
Atazanavir Krka 200 mg hårda kapslar  
Atazanavir Krka 300 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Atazanavir Krka 150 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 150 mg atazanavir (som sulfat).

### Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 79,43 mg laktosmonohydrat.

### Atazanavir Krka 200 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 200 mg atazanavir (som sulfat).

### Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 105,91 mg laktosmonohydrat.

### Atazanavir Krka 300 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 300 mg atazanavir (som sulfat).

### Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 158,86 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel (kapsel)

### Atazanavir Krka 150 mg hårda kapslar

Hård gelatinkapsel, storlek nr. 1. Kapselkroppen är vit till nästan vit, kapselhuvudet är brunorange. Kapselhuvudet är märkt med svart märkning A150. Innehållet i kapseln är ett ljusgulaktigt till ljusgult pulver.

### Atazanavir Krka 200 mg hårda kapslar

Hård gelatinkapsel, storlek nr. 0. Kapselkroppen och kapselhuvudet är brunorangea. Kapselhuvudet är märkt med svart märkning A200. Innehållet i kapseln är ett ljusgulaktigt till ljusgult pulver.

### Atazanavir Krka 300 mg hårda kapslar

Hård gelatinkapsel, storlek nr. 00. Kapselkroppen är vit till nästan vit, kapselhuvudet är mörkbrunt. Kapselhuvudet är märkt med vit märkning A300. Innehållet i kapseln är ett ljusgulaktigt till ljusgult pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Atazanavir Krka 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 resistent mot flera proteashämmare ( $\geq 4$  PI mutationer).

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

## 4.2 Dosering och administreringssätt

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

### Dosering

#### *Vuxna*

Den rekommenderade dosen av Atazanavir Krka 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).

#### *Pediatrika patienter (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 Krka kapslar måste tas tillsammans med ritonavir, och intaget skall ske i anslutning till föda (ej fastande).

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

Kroppsvikt (kg)	Atazanavir Krka dos, en gång dagligen	ritonavir dos, en gång dagligen <sup>a</sup>
15 till < 35	200 mg	100 mg
$\geq 35$	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 beredningsformer av detta läkemedel kan finnas tillgängligt för pediatrika patienter som är minst 3 månader gamla och som väger minst 5 kg. (Se relevant produktresumé). 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 relevant produktresumé för beredningsformen).

#### *Speciella populationer*

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs. Atazanavir Krka 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 Krka med ritonavir skall användas med försiktighet till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Atazanavir Krka med ritonavir får inte användas till patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Om ritonavir sätts ut från den initialt rekommenderade ritonavir-boostrede behandlingsregimen (se avsnitt 4.4), kan oboostat Atazanavir Krka 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 Krka får inte användas av patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

### *Graviditet och postpartum*

Under andra och tredje trimestern av graviditeten:

Atazanavir Krka 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>-receptor antagonist).

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

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

Under postpartum:

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

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

### *Pediatrika patienter (yngre än 3 månader)*

Atazanavir Krka 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 skall sväljas hela.

## **4.3 Kontraindikationer**

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

Atazanavir Krka är kontraindicerad hos patienter med svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2). Atazanavir Krka 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. quetiapin, lurasidon, afluzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, midazolam för oral administrering (försiktighet gällande parenteral administrering av midazolam, se avsnitt 4.5), lomitapid 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 användning 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, hyperbilirubinemi) 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 berättigad (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 Krka rekommenderas dock inte till patienter som får hemodialys (se avsnitt 4.2 och 5.2).

QT-prolongering: Dosrelaterade asymptomatiska 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 gradens eller högre atrioventrikulärt eller komplext grenblock), bör Atazanavir Krka användas med försiktighet och endast om fördelarna överstiger risken (se avsnitt 5.1). Särskild försiktighet bör iaktas när Atazanavir Krka 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 fortsattes 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. Lipidrubningar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

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

#### Hyperbilirubinemi

Reversibel höjning av indirekt (okonjugerat) bilirubin relaterat till hämning av UDP-glukuronosyltransferas (UGT) har inträffat hos patienter som får atazanavir (se avsnitt 4.8). Levertransaminasförhöjningar som inträffar tillsammans med förhöjt bilirubin hos patienter som får atazanavir bör utvärderas för alternativa orsakssamband. Alternativ antiretroviral behandling till Atazanavir Krka 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 (okonjugerat) 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 Krka boostrad med ritonavir, vilket garanterar optimala farmakokinetiska parametrar och graden av virologisk suppression. Utsättandet av ritonavir från den boostrade behandlingsregimen av Atazanavir Krka 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 Krka 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 boostrade behandlingsregimen) eller i händelse av märkbart utmanande följsamhet.

Atazanavir Krka 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.

#### Kolelitis

Kolelitis 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 kolelitis inträffar 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).

#### Nefrolitis

Nefrolitis 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 nefrolitis associerats med akut njursvikt eller njurinsufficiens. Om tecken eller symtom på

nefrolitiasis inträffar 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, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall 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 kortikosteroid-användning, 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 inletts.

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

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

#### Interaktioner med andra läkemedel

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

Samtidig administrering av Atazanavir Krka och nevirapin eller efavirenz rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).-Om samtidig användning av Atazanavir Krka och en NNRTI är nödvändig kan dosökning övervägas för både Atazanavir Krka 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 Krka och läkemedel som inducerar CYP3A4 rekommenderas inte (se avsnitt 4.3 och 4.5).

PDE5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion: särskild försiktighet ska iaktas vid förskrivning av PDE5-hämmare (sildenafil, tadalafil eller vardenafil) för behandling av erektil dysfunktion hos patienter som får Atazanavir Krka. Samtidig administrering av Atazanavir Krka 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 Krka 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 Krka/ritonavir och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras via CYP3A4 rekommenderas inte såvida inte nyttan av behandlingen uppväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression (se avsnitt 4.5)

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

Absorptionen av atazanavir kan minska i situationer där pH i magsäcken ökas, oavsett orsak.

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

Samtidig administrering av Atazanavir Krka med andra hormonella preventivmedel eller preventivmedel innehållande progestogener förutom norgestimat 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 iaktas 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 Krka 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-galaktos-malabsorption.

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

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

Atazanavir metaboliseras i levern via CYP3A4. Det hämmar CYP3A4. Atazanavir Krka är därför kontraindicerat i kombination med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och har ett smalt terapeutiskt index: quetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, oralt administrerat midazolam, lomitapid 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-stegring i



samband med ökade grazoprevirkoncentrationer (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av atazanavir 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 (CI) 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 rörande samtidig administrering
<b>MEDEL MOT HEPATIT 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% ↑1339%) Grazoprevir C <sub>max</sub> : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C <sub>min</sub> : ↑1064% (↑696% ↑1602%)  Grazoprevirkoncentrationerna ökade kraftigt vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir.	Samtidig administrering av atazanavir och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerad på grund av den signifikanta ökningen av plasmakoncentrationerna av grazoprevir och den potentiellt associerade riskökningen för ALAT-stegringar (se avsnitt 4.3).
<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.	

<p><b>Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg endos*</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C<sub>max</sub>: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Ingen farmakokinetisk interaktion i intervallet 70-143%</p> <p>Effekten av atazanavir och ritonavir exponering har inte studerats. Förväntat: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Interaktionsmekanismen mellan atazanavir/ritonavir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir är hämning av OATP1B, P-gp, och CYP3A.</p>	<p>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.</p>
<p><b>Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg QD</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C<sub>max</sub>: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C<sub>min</sub>: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Effekter på atazanavir och ritonavir efter första dosen av glecaprevir och pibrentasvir har rapporterats.</p>	<p>Samtidig administrering av atazanavir 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).</p>
<p><b>ANTIRETROVIRALA MEDEL</b></p>		
<p><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.</p>		
<p><b>Ritonavir 100 mg QD</b> (atazanavir 300 mg QD)</p> <p>Studier genomförda på hiv-infekterade patienter</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* 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</p>	<p>Ritonavir 100 mg en gång per dag används som booster av atazanavirs farmakokinetik.</p>
<p><b>Indinavir</b></p>	<p>Indinavir är associerat med indirekt okonjugerad hyperbilirubinemi på grund av hämning av UGT.</p>	<p>Samtidig administrering av atazanavir och indinavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).</p>
<p><i>Nukleosid/nukleotid omvänt transkriptashämmare (NRTI:er)</i></p>		

<p><b>Lamivudin 150 mg BID + zidovudin 300 mg BID</b> (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Ingen signifikant effekt på lamivudin- och zidovudinkoncentrationen observerades.</p>	<p>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.</p>
<p><b>Abakavir</b></p>	<p>Samtidig administrering av abakavir och atazanavir förväntas inte att signifikant ändra exponeringen av abakavir.</p>	
<p><b>Didanosin (buffrade tabletter) 200 mg/stavudin 40 mg, båda endos</b> (atazanavir 400 mg endos)</p>	<p>Atazanavir, samtidig administrering med ddI+d4T (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 h 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 antisyrmedel hos didanosin buffrade tabletter. Ingen signifikant effekt på didanosin- och stavudinkoncentrationen observerades.</p>	<p>Didanosin bör tas på fastande mage 2 timmar efter atazanavir taget med föda. Den simultiga administreringen av stavudin med atazanavir förväntas inte att signifikant ändra exponeringen av stavudin.</p>
<p><b>Didanosin (enterokapslar) 400 mg endos</b> (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>Studier genomförda på hiv-infekterade patienter</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, 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 för behandlingsnaiva patienter i studie 138 (se avsnitt 4.8 och 5.1). Interaktionsmekanismen mellan atazanavir och tenofovirdisoproxilfumarat är okänd.</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><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 tenofovirdisoproxilfumarat-associerade 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%)*/** * 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 CYP3A4 induktion. ** baserat på historisk jämförelse.</p>	<p>Samtidig administrering av efavirenz och atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)</p>
<p><b>Nevirapin 200 mg BID</b> (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Studie genomförd på hiv-infekterade patienter</p>	<p>Nevirapin AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanavir C<sub>max</sub> ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanavir C<sub>min</sub> ↓59% (↓73% ↓40%)*</p> <p>* 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.</p>	<p>Samtidig administrering av nevirapin och atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)</p>
<p><i>Integrashämmare</i></p>		
<p><b>Raltegravir 400 mg BID</b> (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑41% Raltegravir C<sub>max</sub> ↑24% Raltegravir C<sub>12hr</sub> ↑77%</p> <p>Mekanismen är hämning av UGT1A1.</p>	<p>Ingen dosjustering krävs för raltegravir.</p>
<p><b>ANTIBIOTIKA</b></p>		

<p><b>Klaritromycin 500 mg BID</b> (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Klaritromycin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromycin C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromycin C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klaritromycin 14-OH klaritromycin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromycin C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromycin C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>En dosreduktion av klaritromycin kan resultera i subterapeutiska koncentrationer av 14-OH klaritromycin. Interaktionsmekanismen mellan klaritromycin/atazanavir är CYP3A4 hämning.</p>	<p>Ingen rekommendation beträffande dosreduktion kan ges; försiktighet bör därför iaktas om atazanavir kombineras med klaritromycin.</p>
<p><b>ANTIMYKOTIKA</b></p>		
<p><b>Ketokonazol 200 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades.</p>	<p>Ketokonazol och itraconazol ska användas med försiktighet med atazanavir/ ritonavir, höga doser av ketokonazol och itraconazol (&gt;200 mg/dag) rekommenderas inte.</p>
<p><b>Itraconazol</b></p>	<p>Itraconazol är liksom ketokonazol både en potent hämmare och ett substrat av CYP3A4.</p>	
	<p>Baserat på data från andra bostrade proteashämmare och ketokonazol, där ketokonazol AUC visade 3-faldig ökning, förväntas atazanavir/ritonavir öka ketokonazol- eller itraconazolkoncentrationen.</p>	
<p><b>Vorikonazol 200 mg BID</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Personer med minst en funktionell CYP2C19-allel.</p>	<p>Vorikonazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazol C<sub>max</sub> ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazol C<sub>min</sub> ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C<sub>max</sub> ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C<sub>min</sub> ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Hos majoriteten av patienterna med minst en funktionell CYP2C19-allel, förväntas en minskad exponering av både vorikonazol och atazanavir.</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>Därför, om kombinationen är oundviklig, rekommenderas följande baserat på CYP2C19 status:</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%) Vorikonazol C<sub>max</sub> ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazol C<sub>min</sub> ↑765% (↑571% ↑1020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C<sub>max</sub> ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C<sub>min</sub> ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Hos en liten andel patienter utan funktionell CYP2C19-allel, förväntas signifikant ökad vorikonazol exponering.</p>	<p>- hos patienter med minst en funktionell CYP2C19-allel rekommenderas noggrann klinisk övervakning av minskad effekt både för vorikonazol (kliniska tecken) och atazanavir (virologiskt svar).</p> <p>- hos patienter utan en funktionell CYP2C19-allel rekommenderas noggrann klinisk och laboratorisk övervakning av vorikonazolassocierade biverkningar.</p> <p>Om genotypning inte är möjlig bör komplett övervakning av säkerhet och effekt utföras.</p>
<p><b>Flukonazol 200 mg QD</b> (atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Atazanavir- och flukonazolkoncentrationerna ändrades inte signifikant när atazanavir/ritonavir administrerades samtidigt som flukonazol.</p>	<p>Ingen dosjustering är nödvändig för flukonazol och atazanavir.</p>
<p><b>ANTIMYCOBAKTERIELLA 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%) ** Rifabutin C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutin C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</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>Vid samtidig administrering med atazanavir är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg 3 gånger per vecka på bestämda dagar (exempelvis måndag-onsdag-fredag). Ökad uppföljning av rifabutin-associerade biverkningar, inklusive neutropeni och uveit är berättigat på grund av en förväntad ökning av exponeringen för 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>
<p><b>Rifampicin</b></p>	<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>
<p><b>ANTIPSYKOTIKA</b></p>		

<b>Quetiapin</b>	På grund av CYP3A4 hämning av atazanavir förväntas quetiapinkoncentrationer öka.	Samtidig administrering av quetiapin med atazanavir är kontraindicerat då atazanavir kan öka quetiapinrelaterad toxicitet. Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin kan leda till koma (se avsnitt 4.3).
<b>Lurasidon</b>	atazanavir förväntas öka plasmanivåerna av lurasidon på grund av CYP3A4-hämning.	Samtidig administrering av lurasidon med atazanavir är kontraindicerat då det kan öka lurasidonrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.3).
<b>SYRAREducerande medel</b>		
<i>H<sub>2</sub>-Receptorantagonister</i>		
<b>Utan Tenofovirdisoproxil</b>		
Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den rekommenderade dosen på 300/100 mg QD		<b>För patienter som inte behandlas med tenofovirdisoproxil, 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 en dos från 300/100 mg till 400/100 mg av atazanavir/ ritonavir övervägas.</b>
<b>Famotidin 20 mg BID</b>	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Famotidin 40 mg BID</b>	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	
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		<b>För patienter som behandlas med tenofovirdisoproxil, om atazanavir/ ritonavir administreras samtidigt som både tenofovirdisoproxil 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>
<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%)*	

	<p>* 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 tenofovirdisoproxil förväntas koncentrationerna av atazanavir att minska ytterligare med 20%.</p> <p>Interaktionsmekanismen är minskad löslighet av atazanavir eftersom magsäckens pH ökar med H<sub>2</sub>-blockerare.</p>	
<i>Protonpumpshämmare</i>		
<b>Omeprazol 40 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	<p>Atazanavir (förmiddag): 2 h efter omeprazol</p> <p>Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%)</p> <p>Atazanavir C<sub>max</sub> ↓66% (↓62% ↓49%)</p> <p>Atazanavir C<sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	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)	<p>Atazanavir (förmiddag): 1 h efter omeprazol</p> <p>Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) *</p> <p>Atazanavir C<sub>max</sub> ↓31% (↓42% ↓17%) *</p> <p>Atazanavir C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓12%) *</p> <p>* 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.</p>	
<i>Antacida</i>		
<b>Antacida och läkemedel som innehåller buffert</b>	Minskad plasmakoncentration av atazanavir kan bli följden 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 kan resultera i hypotension. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	Samtidig administrering av alfuzosin med atazanavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
<i>Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK)</i>		



<b>Apixaban Rivaroxaban</b>	<p>Potentiell risk för förhöjda koncentrationer av apixaban och rivaroxaban som kan resultera i en ökad blödningsrisk. Interaktionsmekanismen är CYP3A4/P-gp-hämning av atazanavir/ritonavir.</p> <p>Ritonavir är en stark hämmare av både CYP3A4 och P-gp.</p> <p>Atazanavir är en hämmare av CYP3A4. Atazanavirs potentiella hämning av P-gp är inte känd och kan inte uteslutas.</p>	Samtidig administrering av apixaban eller rivaroxaban och atazanavir med ritonavir rekommenderas inte
<b>Dabigatran</b>	<p>Potentiell risk för förhöjda koncentrationer av dabigatran som kan resultera i en ökad blödningsrisk. Interaktionsmekanismen är P-gp-hämning.</p> <p>Ritonavir är en stark hämmare av P-gp.</p> <p>Atazanavirs potentiella hämning av P-gp är inte känd och kan inte uteslutas.</p>	Samtidig administrering av dabigatran och atazanavir med ritonavir rekommenderas inte.
<b>Edoxaban</b>	<p>Potentiell risk för förhöjda koncentrationer av edoxaban som kan resultera i en ökad blödningsrisk. Interaktionsmekanismen är P-gp-hämning av atazanavir/ritonavir.</p> <p>Ritonavir är en stark hämmare av P-gp.</p> <p>Atazanavirs potentiella hämning av P-gp är inte känd och kan inte uteslutas.</p>	<p>Försiktighet bör vidtas då edoxaban används tillsammans med atazanavir.</p> <p>Se avsnitt 4.2 och 4.5 i edoxabans SmPC för lämpliga doseringsanvisningar vid samtidig administrering av P-gp-hämmare.</p>
<i>Vitamin K-antagonister</i>		
<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>	<p>Atazanavir kan öka plasmanivåerna av karbamazepin på grund av CYP3A4-hämning.</p> <p>På grund av karbamazepin inducerande effekt, kan en minskning av atazanavir exponering inte uteslutas.</p>	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 iaktas.
<b>Fenytoin, fenobarbital</b>	<p>Ritonavir kan minska plasmanivåerna av fenytoin och/eller fenobarbital på grund av CYP2C9- och CYP2C19- induktion.</p> <p>På grund av fenytoin/fenobarbital inducerande effekt, kan en minskning av atazanavir exponering inte uteslutas</p>	<p>Fenobarbital och fenytoin bör användas med försiktighet i kombination med atazanavir/ritonavir.</p> <p>När atazanavir/ritonavir ges samtidigt med antingen fenytoin eller fenobarbital, kan en dosjustering av fenytoin eller fenobarbital krävas.</p> <p>Noggrann övervakning av patientens virologiska svar bör iaktas.</p>

<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>ANTINEOPLASTIKUM OCH IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL</b>		
<i>Antineoplastikum</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>Immunsuppressiva medel</i>		
<b>Cyklosporin Takrolimus Sirolimus</b>	Koncentrationer av dessa immunsuppressiva läkemedel kan ökas vid samtidig administrering med atazanavir på grund av CYP3A4 hämning.	Mer frekvent bestämning av läkemedels-koncentrationer av dessa läkemedel rekommenderas tills plasmanivåerna har stabiliserats.
<b>HJÄRT-OCH KÄRLMEDEL</b>		
<i>Anti-arytmiska medel</i>		
<b>Amiodaron, systemisk lidokain, kinidin</b>	Koncentrationerna av dessa anti-arytmiska 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>Bepriidil</b>	Atazanavir bör inte användas i kombination med läkemedel som är CYP3A4 substrat och har ett smalt terapeutiskt index.	Samtidig administrering med bepriidil är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
<b>Diltiazem 180 mg QD (atazanavir 400 mg QD)</b>	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>		

<p><b>Flutikasonpropionat intranasalt 50 µg 4 gånger dagligen under 7 dagar</b> (ritonavir 100 mg kapslar BID)</p>	<p>Plasmanivåerna för flutikason-propionat ökade signifikant, medan nivåerna på det egna kortisolet sänktes med ungefär 86% (90% konfidens intervall 82 – 89%). Större effekter kan förväntas då flutikason-propionat inhaleras. Systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikason-propionat; 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>Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir och dessa glukokortikoider rekommenderas inte såvida inte nyttan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dosreducering av glukokortikoiden skall övervägas med noggrann övervakning av lokal- och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid, vilken inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason). Dessutom, om utsättning av glukokortikoider skall ske, kan det behöva ske successivt under en längre period.</p>
<p><b>EREKTIL DYSFUNKTION</b></p>		
<p><i>PDE-hämmare</i></p>		
<p><b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b></p>	<p>Sildenafil, tadalafil och vardenafil 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 att både UGT och CYP3A4 hämmas av atazanavir, blir nettoeffekten av atazanavir/ritonavir en minskning av etinylestradiolkoncentrationen på grund av den inducerande effekten av ritonavir.</p> <p>Ökningen av progestin-exponeringen 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 progestin-exponeringen kan leda till relaterade biverkningar (t.ex. insulinresistens, dyslipidemi, akne och spotting), vilket eventuellt kan påverka följsamheten till behandlingen.</p>	
<p><b>LIPIDMODIFIERANDE MEDEL</b></p>		
<p><i>HMG-CoA reductashämmare</i></p>		
<p><b>Simvastatin</b> <b>Lovastatin</b></p>	<p>Simvastatin och lovastatin är synnerligen beroende av CYP3A4 för sin metabolism och samtidig administrering med atazanavir kan resultera i ökade koncentrationer.</p>	<p>Samtidig administrering av simvastatin eller lovastatin med atazanavir är kontraindicerad på grund av en ökad risk för myopati inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.3).</p>
<p><b>Atorvastatin</b></p>	<p>Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan också öka med atorvastatin som också metaboliseras av CYP3A4.</p>	<p>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).</p>
<p><b>Pravastatin</b> <b>Fluvastatin</b></p>	<p>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.</p>	<p>Försiktighet bör iakttas.</p>
<p><i>Andra lipidmodifierande medel</i></p>		

<b>Lomitapid</b>	Lomitapid är synnerligen beroende av CYP3A4 för sin metabolism och samtidig administrering av atazanavir med ritonavir kan resultera i ökade koncentrationer.	Samtidig administrering av lomitapid och atazanavir med ritonavir är kontraindicerad på grund av en potentiell risk för markant ökade transaminasnivåer och hepatotoxicitet (se avsnitt 4.3).
<b>INHALERADE BETA-AGONISTER</b>		
<b>Salmeterol</b>	Samtidig administrering med atazanavir kan resultera i förhöjda koncentrationer av salmeterol och en ökning av salmeterol-associerade 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 påverkad.	Samtidig administrering med atazanavir tillsammans med ritonavir kräver klinisk övervakning av sedation och kognitiva effekter. En dosreduktion av buprenorfin kan övervägas.
<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.	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 has 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 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 bostrade behandlingsregimen (se avsnitt 4.4)*

Samma rekommendationer kring läkemedelsinteraktioner gäller förutom att:

- samtidig administrering rekommenderas inte med tenofovir, 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 apixaban, dabigatran eller rivaroxaban tillsammans med atazanavir utan ritonavir kan påverka koncentration av apixaban, dabigatran eller rivaroxaban
  - samtidig administrering av vorikonazol och atazanavir utan ritonavir kan påverka atazanavirkoncentrationen
  - samtidig administrering av flutikason och atazanavir utan ritonavir kan öka flutikasonkoncentrationerna i förhållande till om flutikason ges ensamt
  - om ett oralt p-piller administreras med atazanavir utan ritonavir, rekommenderas det att det orala p-pillet innehåller högst 30 mikrogram av etinylestradiol
  - ingen dosjustering av lamotrigin krävs

#### *Pediatrik population*

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

### Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300- 1000 graviditeter) tyder inte på någon missbildningstoxicitet av atazanavir. Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av Atazanavir Krka 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 bröstmjolk. Som allmän regel rekommenderas att hiv-infekterade mödrar inte ammar sina barn, för att undvika överföring av hiv.

#### Fertilitet

I en preklinisk fertilitets- och tidig embryonal utvecklingsstudie i råttor, förändrades brunstcykeln utan någon effekt 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**

#### Sammanfattad säkerhetsprofil

Atazanavir har utvärderats beträffande säkerhetsprofilen i kombinationsbehandling med andra antiretrovirala läkemedel i kontrollerade studier på 1806 vuxna patienter som fick atazanavir 400 mg en gång per dag (1151 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).

#### Tabulerad lista med biverkningar

Bedömningen av biverkningar för atazanavir är baserad på säkerhetsdata från kliniska studier och

erfarenheter efter marknadsföring. Frekvensen definieras med följande grupperingar: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<i>Immunsystemet:</i>	mindre vanliga: överkänslighet
<i>Metabolism och nutrition:</i>	mindre vanliga: viktminskning, 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, sömnighet, dysgeusi
<i>Ögon:</i>	vanliga: okulär gulsot
<i>Hjärtat:</i>	mindre vanliga: torsades de pointes <sup>a</sup> sällsynta: QTc förlängning <sup>a</sup> , 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, kolelitis <sup>a</sup> , kolestas <sup>a</sup> ; sällsynta: hepatosplenomegali, kolekystit <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 symptom) <sup>a,b</sup> , angioödem <sup>a</sup> , nässelutslag, alopeci, klåda; sällsynta: Stevens-Johnson 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: bröstorgsmärtor, sjukdomskänsla, pyrexia, asteni;



<sup>a</sup> 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= 2321).

<sup>b</sup> 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 inletts.

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

### Avvikelser i laboratorievärden

Den vanligaste rapporterade avvikelser i laboratorievärden hos patienter som gavs kombinationer innehållande atazanavir och en eller fler NRTI:er var förhöjt totalbilirubin huvudsakligen rapporterades 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 och en eller flera NRTI:er inkluderade: förhöjt kreatinkinasa (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.

### Pediatrik 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 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 och vuxenstudier. Den mest frekvent rapporterade avvikelser i laboratorievärden hos de pediatrika patienter som behandlades med atazanavir oralt pulver var förhöjda värden 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 1151 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 via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Erfarenhet av akut överdosering med atazanavir hos människa är begränsad. Enstaka doser på upp till 1200 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 Krka 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 Krka. 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: antivirala 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 inträffar 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%	inga
10-20%	inga

<sup>a</sup> 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 studier 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

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

<sup>b</sup> 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 tenofovirdisoproxilfumarat/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).

Analyser av data efter 96 veckors behandling visade varaktig antiviral aktivitet. (Tabell 5).

**Tabell 5: Effektergebnat 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 protocol-analys <sup>e</sup>	86 (n=392 <sup>f</sup> )	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%]			
<b>hiv RNA &lt;50 kopior/ml, % enligt utgångskaraktistika<sup>d</sup></b>				
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)

<sup>a</sup> 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)

<sup>b</sup> Atazanavir/RTV med tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dos 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen),

<sup>c</sup> Lopinavir/RTV med tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dos 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen).

<sup>d</sup> "Intent to treat"-analysen där saknade värden betraktas som misslyckanden..

<sup>e</sup> "Per protocol"-analys: här exkluderades patienter som inte genomförde studien samt patienter med större protokollavvikelser.

<sup>f</sup> Antal utvärderingsbara patienter.

#### *Data kring utsättande av ritonavir från atazanavir boostrad 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 oboostrat 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 oboostrat atazanavir och två NRTI jämfört med 75% på atazanavir + ritonavir och två NRTI.

Elva patienter (13%) i den oboostrade atazanavir-gruppen och 6 (7%) i atazanavir + ritonavir-gruppen fick virologiskt återfall. Fyra patienter i den oboostrade 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 oboostrade atazanavir- och 1 patient i atazanavir + ritonavir-gruppen.

Det var färre behandlingsavbrott i den obostrade atazanavir gruppen (1 vs 4 patienter i atazanavir + ritonavir-gruppen). Det var mindre hyperbilirubinemi och gulsot i den obostrade 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/1200 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 tenofoviridisoproxil (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 och 85 veckor för NNRTI. 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: Effektergebnat 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 vid studiestart, <sup>f, 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 utgångsvärdet, celler/mm<sup>3</sup></b>						
Alla patienter	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

<sup>a</sup> Genomsnittligt utgångsvärde för antalet CD4-celler var 337 celler/mm<sup>3</sup> (intervall: 14 -1543 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).

<sup>b</sup> ATV/RTV med tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosering 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen).

<sup>c</sup> LPV/RTV med tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosering 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen).

<sup>d</sup> Konfidensintervall.

<sup>e</sup> Antal utvärderingsbara patienter.

<sup>f</sup> "Intent to treat"-analysen där saknade värden betraktas som misslyckanden. Svarande patienter som stod på LPV/RTV som avslutade behandlingen före vecka 96 exkluderades från vecka 96 analysen. Andelen patienter med hiv RNA < 400 kopior/ml var 53% respektive 43% för ATV/RTV och 54% respektive 46% för LPV/RTV vid vecka 48 respektive vecka 96.

<sup>g</sup> 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 hiv RNA-nivåer för atazanavir + 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-veckors analysen.

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

### Pediatrisk population

Bedömningen av ritonavir farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet 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 antiretroviralnaiva och 101 antiretroviralerfarna) ritonavir (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 ritonavir 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 100-1157 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 ritonavir Kapsel/ritonavir (300 mg/100 mg en gång dagligen) n=16	Behandlingserfarna ritonavir Kapslar/ritonavir (300 mg/100 mg en gång dagligen) 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=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )
<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)

<sup>a</sup> "Intent to treat"-analysen där saknade värden betraktas som misslyckanden.

<sup>b</sup> Antal utvärderingsbara patienter.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> 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 4466 (42%) ng/ml, tid till  $C_{max}$  cirka 2,5 timmar. Det geometriskt genomsnittliga värdet (CV%) för atazanavir  $C_{min}$  och AUC var 654 (76%) ng/ml respektive 44185 (51%) ng/ml.

Hos hiv-infekterade patienter (n =13), gav upprepad dosering av atazanavir 400 mg (utan ritonavir) en gång dagligen med föda ett geometriskt medelvärde (CV%) för atazanavir  $C_{max}$  på 2298 (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 14874 (91) ng • h/ml, respektive.

Effekt av föda: samtidig administrering av atazanavir och ritonavir med föda optimerar biotillgängligheten av atazanavir. Samtidig administrering av atazanavir 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-timmars koncentrationen 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-timmars koncentrationen 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 skall atazanavir tas med föda.

*Distribution:* atazanavir var till cirka 86% bundet till humanserumproteiner över ett koncentrationsintervall på 100 till 10000 ng/ml. Atazanavir binds till både alfa-1-syr glykoprotein (AAG) och albumin i liknande omfattning (89% respektive 86% vid 1000 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 oxygeniserade 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. Ingentenda av metaboliterna uppvisade *in vitro* antiviral aktivitet.

*Eliminering:* efter en engångsdos på 400 mg av  $^{14}C$ -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 svårt 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. Den genomsnittliga AUC (0-∞) 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 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		
	2a trimestern (n=9)	3e trimestern (n=20)	efter förlossning <sup>a</sup> (n=36)
C <sub>max</sub> ng/ml Geometriskt medelvärde (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Geometriskt medelvärde (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C <sub>min</sub> ng/ml <sup>b</sup> Geometriskt medelvärde (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> 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<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> 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 leverenzymmer, 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 µM) motsvarande 30 gånger den fria läkemedelskoncentrationen vid C<sub>max</sub> 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 råttor med avseende på fertilitet och tidig fosterutveckling, påverkade atazanavir östruscykeln utan några effekter på parning eller fertilitet. Inga teratogena effekter observerades hos råttor 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 råttor 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 långtids carcinogenicitetsstudier 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 tumorigena 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

#### Kapselinnehåll

laktosmonohydrat  
krospovidon (typ A)  
magnesiumstearat

#### Kapselskal Atazanavir Krka 150 mg hårda kapslar

##### *Kapselkropp:*

titandioxid (E171)  
gelatin

##### *Kapselhuvud:*

titandioxid (E171)  
gul järnoxid (E172)  
röd järnoxid (E172)  
gelatin

bläck:

shellack  
svart järnoxid (E172)  
kaliumhydroxid

#### Kapselskal Atazanavir Krka 200 mg hårda kapslar

*Kapselkropp:*

titandioxid (E171)  
gul järnoxid (E172)  
röd järnoxid (E172)  
gelatin

*Kapselhuvud:*

titandioxid (E171)  
gul järnoxid (E172)  
röd järnoxid (E172)  
gelatin

bläck:

shellack  
svart järnoxid (E172)  
kaliumhydroxid

#### Kapselskal Atazanavir Krka 300 mg hårda kapslar

*Kapselkropp:*

titandioxid (E171)  
gelatin

*Kapselhuvud:*

titandioxid (E171)  
gul järnoxid (E172)  
röd järnoxid (E172)  
svart järnoxid (E172)  
gelatin

bläck:

shellack  
titandioxid (E171)  
kaliumhydroxid

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Hållbarhet efter öppnande: 2 månader vid förvaring vid högst 25°C.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Atazanavir Krka 150 mg och 200 mg hårda kapslar

HDPE-burk med barnskyddande säkerhetsförsedd polypropen(PP)-förslutning med integrerat

torkmedel: 60 hårda kapslar, i en kartong.

Atazanavir Krka 300 mg hårda kapslar

HDPE-burk med barnskyddande säkerhetsförseglad polypropen(PP)-förslutning med integrerat torkmedel: 30 hårda kapslar och 90 (3 x 30) hårda kapslar, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

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

*150 mg hårda kapslar:*

60 hårda kapslar: EU/1/19/1353/001

*200 mg hårda kapslar:*

60 hårda kapslar: EU/1/19/1353/002

*300 mg hårda kapslar:*

30 hårda kapslar: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) hårda kapslar: EU/1/19/1353/004

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

Datum för det första godkännandet: 25 mars 2019

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

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atazanavir Krka 150 mg hårda kapslar

atazanavir

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 150 mg atazanavir (som sulfat).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

60 hårda kapslar

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Kapslarna ska sväljas hela.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Hållbarhet efter öppnande: 2 månader vid förvaring vid högst 25°C.

Datum för öppnande: \_\_\_\_\_



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1353/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Atazanavir Krka 150 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT PÅ BURK**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Atazanavir Krka 150 mg hårda kapslar

atazanavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 150 mg atazanavir (som sulfat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktosmonohydrat.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

60 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Kapslarna ska sväljas hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet efter öppnande: 2 månader vid förvaring vid högst 25°C.

Datum för öppnande: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1353/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Atazanavir Krka 200 mg hårda kapslar

atazanavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 200 mg atazanavir (som sulfat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktosmonohydrat.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

60 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Kapslarna ska sväljas hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet efter öppnande: 2 månader vid förvaring vid högst 25°C.

Datum för öppnande: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1353/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Atazanavir Krka 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT PÅ BURK**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Atazanavir Krka 200 mg hårda kapslar

atazanavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 200 mg atazanavir (som sulfat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktosmonohydrat.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

60 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Kapslarna ska sväljas hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet efter öppnande: 2 månader vid förvaring vid högst 25°C.

Datum för öppnande: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1353/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atazanavir Krka 300 mg hårda kapslar

atazanavir

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 300 mg atazanavir (som sulfat).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

30 hårda kapslar

90 (3 x 30) hårda kapslar

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Kapslarna ska sväljas hela.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Hållbarhet efter öppnande: 2 månader vid förvaring vid högst 25°C.

Datum för öppnande: \_\_\_\_\_



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1353/003 30 hårda kapslar  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) hårda kapslar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Atazanavir Krka 300 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT PÅ BURK**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Atazanavir Krka 300 mg hårda kapslar

atazanavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 300 mg atazanavir (som sulfat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktosmonohydrat.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

30 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Kapslarna ska sväljas hela.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet efter öppnande: 2 månader vid förvaring vid högst 25°C.

Datum för öppnande: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1353/003 30 hårda kapslar  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) hårda kapslar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

**Atazanavir Krka 150 mg hårda kapslar**  
**Atazanavir Krka 200 mg hårda kapslar**  
**Atazanavir Krka 300 mg hårda kapslar**

atazanavir

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Atazanavir Krka är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Atazanavir Krka
3. Hur du tar Atazanavir Krka
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Atazanavir Krka ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Atazanavir Krka är och vad det används för**

**Atazanavir Krka är en antiviral (eller antiretroviral) medicin.** Den tillhör en grupp som kallas *proteashämmare*, som kontrollerar humant immunbristvirus (hiv)-infektionen genom att blockera ett protein som hiv-viruset behöver för att föröka sig. De verkar genom att minska antalet hiv-virus i blodet och detta i sin tur stärker ditt immunsystem. På detta sätt minskar Atazanavir Krka risken för att sjukdomar, som är förknippade med hiv, ska utvecklas.

**Atazanavir Krka** kapslar kan användas av vuxna och barn från 6 år och äldre. Din läkare har ordinerat Atazanavir Krka åt dig eftersom du infekterats av hiv som kan orsaka förvärvat immunbristsyndrom (AIDS). Den ordinerar vanligtvis tillsammans med andra anti-hiv-mediciner. Din läkare kommer att diskutera med dig vilka kombinationer av dessa mediciner som tillsammans med Atazanavir Krka är bäst för dig.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Atazanavir Krka**

**Ta inte Atazanavir Krka**

- **om du är allergisk** (överkänslig) mot atazanavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- **om du har måttliga till svåra leverproblem.** Din läkare kommer att bedöma hur allvarlig din leversjukdom är innan beslut tas om du kan ta Atazanavir Krka.
- **om du tar några av dessa mediciner:** se även *Användning av andra läkemedel med Atazanavir Krka*
  - rifampicin, (ett antibiotikum som används för att behandla tuberkulos)
  - astemizol eller terfenadin (används ofta för att behandla allergiska symtom, dessa mediciner kan vara receptfria); cisaprid (används för att behandla sura uppstötningar (halsbränna)); pimizid (används för att behandla schizofreni); kinidin eller bepridil (används för att korrigera hjärtrytmen); ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (används för att behandla huvudvärk) och alfuzosin (används för att

- behandla prostataförstoring)
- quetiapin (används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom och svår depression); lurasidon (används för att behandla schizofreni)
- mediciner som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*, ett naturläkemedel)
- triazolam och oralt (tas via munnen) midazolam (används som sömnmedel och/eller för att minska oro).
- lomitapid, simvastatin och lovastatin (används för att sänka kolesterolnivån i blodet)
- produkter som innehåller grazoprevir, inklusive fast doskombination av elbasvir och grazoprevir, samt fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir (används för att behandla kronisk hepatit C-infektion)

Ta inte sildenafil med Atazanavir Krka när sildenafil används för att behandla pulmonell arteriell hypertension. Sildenafil används också för att behandla erektil dysfunktion. Tala om för din läkare om du använder sildenafil för behandling av erektil dysfunktion.

Tala genast om för din läkare om detta gäller dig.

### Varningar och försiktighet

**Atazanavir Krka är inte något botemedel mot hiv-infektion.** Du kan fortsätta att utveckla infektioner eller sjukdomar som är förknippade med hiv. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

För vissa människor kan speciell hänsyn behöva tas innan eller när man tar Atazanavir Krka. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Atazanavir Krka och se till att din läkare känner till följande:

- om du har hepatit B eller C
- om du utvecklar tecken eller symtom på gallsten (smärta på höger sida av din mage)
- om du har blödersjuka A eller B
- om du behöver hemodialys

Atazanavir Krka kan påverka hur väl dina njurar fungerar.

Njursten har rapporterats hos patienter som tar atazanavir. Informera din läkare omedelbart om du utvecklar tecken och symtom på njursten (smärta i sidan, blod i urinen, smärta när du kissar).

Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner (infektioner som uppträder på grund av att immunförsvaret är nedsatt), kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv- infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Ökad mängd av gallfärgämne i blodet (hyperbilirubinemi) har inträffat hos patienter som får atazanavir. Tecken på detta kan vara en mild guldfärgning av hud eller ögon. Tala om för din läkare om

du upplever några av dessa symtom.

Allvarliga hudutslag inklusive Stevens-Johnson syndrom har rapporterats hos patienter som tar atazanavir. Informera din läkare omedelbart om du utvecklar hudutslag.

Om du upplever att ditt hjärta slår annorlunda (förändringar i hjärtrytmen), tala om det för din läkare. Barn som får Atazanavir Krka kan behöva få sitt hjärta övervakat. Detta bestäms av ditt barns läkare.

### **Barn**

**Ge inte detta läkemedel till barn** som är yngre än 3 månader och som väger mindre än 5 kg.

Användning av Atazanavir Krka hos barn yngre än 3 månader och som väger mindre än 5 kg har inte studerats på grund av risken för allvarliga komplikationer.

### **Andra läkemedel och Atazanavir Krka**

**Du får inte ta Atazanavir Krka tillsammans med vissa mediciner.** Dessa står listade under ”Ta inte Atazanavir Krka”, vid början av avsnitt 2.

Det finns andra mediciner som kanske inte bör tas tillsammans med Atazanavir Krka. Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är speciellt viktigt att nämna dessa:

- andra mediciner för att behandla hiv-infektion (t.ex. indinavir, nevirapin och efavirenz).
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (används för att behandla hepatit C)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (används av män för att behandla impotens (erektil dysfunktion))
- om du tar preventivmedel (**p-piller**) med Atazanavir Krka för att förhindra graviditet ska du ta det exakt enligt de instruktioner du får av din läkare och inte missa någon dos
- mediciner som används för behandling av sjukdomar som har samband med syran i magsäcken (t.ex. syraneutraliserande medel som ska tas 1 timme innan eller två timmar efter administrering av Atazanavir Krka, H<sub>2</sub>-blockerare som t.ex. famotidin och protonpumpshämmare som t.ex. omeprazol)
- mediciner som sänker blodtrycket, minskar hjärtfrekvensen eller påverkar hjärtrytmen (amiodaron, diltiazem, systemiskt lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin och fluvastatin (används för att sänka kolesterolnivån i blodet)
- salmeterol (används för att behandla astma)
- cyklosporin, takrolimus, och sirolimus (mediciner som minskar effekter av kroppens immunsystem)
- vissa antibiotika (rifabutin, klaritromycin)
- ketokonazol, itraconazol och vorikonazol (svampmedel)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban och warfarin (antikoagulantia, används för att förhindra uppkomsten av blodproppar)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin (används för att behandla epilepsi)
- irinotekan (används för att behandla cancer)
- lugnande medel (t.ex. midazolam givet som injektion)
- buprenorfin (används för att behandla opioidmissbruk och smärta).

Vissa mediciner kan påverkas av ritonavir, en medicin som tas tillsammans med Atazanavir Krka. Det är viktigt att tala om för din läkare om du tar flutikason eller budesonid (ges via näsan eller inhaleras för att behandla allergiska symtom eller astma).

### **Atazanavir Krka med mat och dryck**

Det är viktigt att du tar Atazanavir Krka med mat (en måltid eller ett rejält mellanmål) då detta hjälper kroppen att ta upp medicinen.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid, ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du använder detta läkemedel. Atazanavir, den aktiva substansen i Atazanavir Krka, utsöndras i bröstmjolk. Patienter ska inte amma när de tar Atazanavir Krka. Kvinnor som infekterats av hiv

rekommenderas att inte amma eftersom viruset kan överföras genom bröstmjölken.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Framför ej fordon och använd ej maskiner om du känner dig yr eller svimfärdig och kontakta din läkare omedelbart.

### **Atazanavir Krka innehåller laktosmonohydrat**

Om du har fått veta att du är överkänslig mot vissa sockerarter (t.ex. laktos) bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

## **3. Hur du tar Atazanavir Krka**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. På så sätt kan du vara säker på att du får full effekt av din medicin och minskar risken för att viruset utvecklar resistens mot behandlingen.

**Rekommenderad dos för vuxna av Atazanavir Krka är 300 mg en gång dagligen tillsammans med 100 mg ritonavir och tillsammans med föda** och i kombination med andra anti-hiv-mediciner. Läkaren kan justera dosen av Atazanavir Krka beroende på den anti-hiv-behandling du har.

### **För barn (från 6 till mindre än 18 år) avgör ditt barns läkare dosen baserat på ditt barns vikt.**

Dosen Atazanavir Krka kapslar för barn beräknas utifrån kroppsvikten och tas en gång per dag tillsammans med föda och 100 mg ritonavir som visas nedan:

<b>Kroppsvikt (kg)</b>	<b>Atazanavir Krka dos en gång per dag (mg)</b>	<b>Ritonavir dos* en gång per dag (mg)</b>
15- mindre än 35	200	100
Minst 35	300	100

\*Ritonavir kapslar, tabletter eller oral lösning kan användas.

Andra beredningsformer av detta läkemedel kan också finnas tillgängligt för användning hos barn som är minst 3 månader gamla och väger minst 5 kg (se relevant produktresumé). Byte till kapslar från andra beredningsformer uppmuntras så fort patienten är benägen att svälja kapslar.

En dosändring kan vara nödvändig vid byte mellan oralt pulver och kapslar. Din läkare avgör den rätta dosen baserat på ditt barns vikt.

**Ta Atazanavir Krka kapslar med mat** (en måltid eller ett rejält mellanmål). Svälj kapslarna hela. **Öppna inte kapslarna.**

### **Om du har tagit för stor mängd av Atazanavir Krka**

Gulfärgning av huden och/eller ögonen (gulst) och oregelbunden hjärtrytm (QTc-förlängning) kan inträffa om du eller ditt barn tar för mycket Atazanavir Krka.

Om du av misstag råkar ta fler Atazanavir Krka kapslar än rekommenderat, kontakta omedelbart din hiv-läkare eller kontakta närmaste sjukhus för råd.

### **Om du har glömt att ta Atazanavir Krka**

Om du glömmet att ta en dos skall du ta den så snart som möjligt tillsammans med mat och sedan ta nästa dos på vanlig tid. Om det nästan är dags för din nästa dos, ta inte den glömda dosen. Vänta och tag nästa dos på vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Atazanavir Krka**

Sluta ej att ta Atazanavir Krka innan du talat med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**



Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hiv-infektion är det svårt att veta vilka biverkningar som orsakas av Atazanavir Krka, av de andra mediciner du tar eller av själva hiv-infektionen. Tala om för din läkare om du märker någonting ovanligt med din hälsa.

Under hiv behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Tala omedelbart med din läkare om du utvecklar någon av följande allvarliga biverkningar:

- Hudutslag, klåda som ibland kan vara svår har rapporterats. Utslagen försvinner oftast inom 2 veckor utan någon ändring i din atazanavirbehandling. Svåra utslag kan utvecklas tillsammans med andra symtom som kan vara allvarliga. Sluta ta Atazanavir Krka och tala med din läkare omedelbart om du får svåra utslag eller utslag med influensaliknande sjukdomssymptom, blåsor, feber, munsår, muskel- eller ledvärk, svullnad i ansiktet, inflammation i ögat som orsakar rodnad (konjunktivit), smärtsamma, varma, eller röda knölar (noduli).
- Gulfärgning av huden eller den vita delen av dina ögon som orsakas av höga nivåer av bilirubin i blodet har rapporterats som vanligt förekommande. Denna biverkning är oftast inte farlig hos vuxna och barn äldre än 3 månader; men skulle kunna vara ett symptom på ett allvarligt problem. Om din hud eller den vita delen av dina ögon blir gul, tala med din läkare omedelbart.
- Förändringar i hur ditt hjärta slår (förändringar i hjärtrytm) kan ibland ske. Tala med din läkare omedelbart om du blir yr, eller om du plötsligt svimmar. Dessa kan vara symtom på ett allvarligt hjärtproblem.
- Leverproblem är mindre vanligt. Din läkare bör göra blodtester innan du börjar Atazanavir Krka och under behandlingen. Om du har leverproblem inklusive hepatit - eller C-infektion, kan du uppleva en försämring av dina leverbesvär. Tala med din läkare omedelbart om du får mörk (tefärgad) urin, klåda, gulfärgning av huden eller den vita delen av dina ögon, smärta runt magen, blekfärgad avföring eller illamående.
- Problem med gallblåsan är mindre vanligt hos personer som tar atazanavir. Symtom på problem med gallblåsan kan omfatta smärta i högra eller i mitten av övre delen av magen, illamående, kräkningar, feber eller gulfärgning av huden eller den vita delen av ögonen.
- Atazanavir Krka kan påverka hur väl dina njurar fungerar.
- Njursten är mindre vanligt hos personer som tar atazanavir. Tala med din läkare omedelbart om du får symtom på njursten som kan omfatta smärta i nedre delen av ryggen eller nedre delen av magen, blod i urinen eller smärta när du kissar.

Övriga rapporterade biverkningar hos patienter behandlade med atazanavir:

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 användare):

- huvudvärk
- kräkningar, diarré, magont, illamående, dyspepsi (dålig matsmältning)
- extrem trötthet

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 användare):

- perifer neuropati (domningar, kraftlöshet, stickningar eller värk i armar och ben)
- överkänslighet (allergisk reaktion)
- asteni (ovanlig trötthet eller kraftlöshet)
- viktminskning, viktökning, anorexi (aptitlöshet), aptitökning
- depression, oro, sömnstörningar
- desorientering, minnesförlust, yrsel, sömnlighet, onormala drömmar
- synkope (svimning), hypertension (høgt blodtryck)
- dyspné (andnød)
- pankreatit (bukspottkörtelinflammation), gastrit (magkatarr), aftös stomatit (munsår och förkylningsutslag), dysgeusi (förändring av smakkänsla), flatulens (väderspänningar), muntorrhet, utspänd buk

- angioödem (allvarlig svullnad av huden och andra vävnader oftast läpparna eller ögonen)
- alopeci (håravfall), klåda
- muskelatrofi (muskelförtvining), artralgi (ledvärk), myalgi (muskelsmärta)
- interstitiell nefrit (njurinflammation), hematuri (blod i urinen), proteinuri (ökad proteinmängd i urinen), pollakisuri (ökad urinering)
- gynekomasti (brösförstoring hos män)
- bröstkorgssmärter, sjukdomskänsla, feber
- sömnlöshet

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1 000 användare):

- onormal gång
- ödem (svullnad)
- hepatosplenomegali (förstoring av levern och mjälten)
- myopati (muskelsmärter, muskelsvaghet, icke orsakat av motion)
- njursmärter

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Atazanavir Krka ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Hållbarhet efter öppnande: 2 månader vid förvaring vid högst 25°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är atazanavir.  
Atazanavir Krka 150 mg hårda kapslar  
Varje hård kapsel innehåller 150 mg atazanavir (som sulfat).  
Atazanavir Krka 200 mg hårda kapslar  
Varje hård kapsel innehåller 200 mg atazanavir (som sulfat).  
Atazanavir Krka 300 mg hard hårda kapslar  
Varje hård kapsel innehåller 300 mg atazanavir (som sulfat).
- Övriga innehållsämnen är:  
Kapselinnehåll: laktosmonohydrat, krospovidon (typ A) och magnesiumstearat. Se avsnitt 2 ”Atazanavir Krka innehåller laktosmonohydrat”.

Kapselskal för Atazanavir Krka 150 mg hårda kapslar:

*Kapselkropp*: titandioxid (E171) och gelatin

*Kapselhuvud*: titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), gelatin samt bläck (shellack, svart järnoxid (E172), kaliumhydroxid)

Kapselskal för Atazanavir Krka 200 mg hårda kapslar:

*Kapselkropp:* titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172) och gelatin

*Kapselhuvud:* titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), gelatin samt bläck (shellack, svart järnoxid (E172), kaliumhydroxid)

Kapselskal för Atazanavir Krka 300 mg hårda kapslar:

*Kapselkropp:* titandioxid (E171) och gelatin

*Kapselhuvud:* titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172), gelatin samt bläck (shellack, titandioxid (E171), kaliumhydroxid)

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Atazanavir Krka 150 mg hårda kapslar

Hård gelatinkapsel (kapsel), storlek nr. 1. Kapselkroppen är vit till nästan vit, kapselhuvudet är brunorange. Kapselhuvudet är märkt med svart märkning A150. Innehållet i kapseln är ett ljusgulaktigt till ljusgult pulver.

Atazanavir Krka 200 mg hårda kapslar

Hård gelatinkapsel (kapsel), storlek nr. 0. Kapselkroppen och kapselhuvudet är brunorangea. Kapselhuvudet är märkt med svart märkning A200. Innehållet i kapseln är ett ljusgulaktigt till ljusgult pulver.

Atazanavir Krka 300 mg hårda kapslar

Hård gelatinkapsel (kapsel), storlek nr. 00. Kapselkroppen är vit till nästan vit, kapselhuvudet är mörkbrunt. Kapselhuvudet är märkt med vit märkning A300. Innehållet i kapseln är ett ljusgulaktigt till ljusgult pulver.

Atazanavir Krka 150 mg och 200 mg hårda kapslar finns tillgängliga i burkar innehållande 60 hårda kapslar; i en kartong.

Atazanavir Krka 300 mg hårda kapslar finns tillgängliga i burkar innehållande 30 hårda kapslar eller 90 (3 x 30) hårda kapslar; i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.