

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Mylan 150 mg kapseli, kova
Atazanavir Mylan 200 mg kapseli, kova
Atazanavir Mylan 300 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

150 mg kapseli

Yksi kapseli sisältää 150 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

200 mg kapseli

Yksi kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

300 mg kapseli

Yksi kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

150 mg kapseli

Yksi kapseli sisältää 84 mg laktoosimonohydraattia

200 mg kapseli

Yksi kapseli sisältää 112 mg laktoosimonohydraattia

300 mg kapseli

Yksi kapseli sisältää 168 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

150 mg kapseli

Atazanavir Mylan 150 mg -kapselit ovat vihertävansinisiä ja sinisiä, läpinäkymättömiä, kovakuorisia gelatiinikapseleita, jotka on täytetty valkoisesta vaaleankeltaiseen vaihtelevalla jauheella ja ovat noin 19,3 mm pitkiä. Kapselin kansiosaan ja pohjaosaan on pituussuunnassa painettu mustalla teksti "MYLAN", jonka alla on teksti "AR150".

200 mg kapseli

Atazanavir Mylan 200 mg -kapselit ovat sinisiä ja vihertävansinisiä, läpinäkymättömiä, kovakuorisia gelatiinikapseleita, jotka on täytetty valkoisesta vaaleankeltaiseen vaihtelevalla jauheella ja ovat noin 21,4 mm pitkiä. Kapselin kansiosaan ja pohjaosaan on pituussuunnassa painettu mustalla teksti "MYLAN", jonka alla on teksti "AR200".

300 mg kapseli

Atazanavir Mylan 300 mg -kapselit ovat punaisia ja vihertäväsiniisiä, läpinäkymättömiä, kovakuorisia gelatiinikapseleita, jotka on täytetty valkoisesta vaaleankeltaiseen vaihtelevalla jauheella ja ovat noin 23,5 mm pitkiä. Kapselin kansiosaan ja pohjaosaan on pituussuunnassa painettu mustalla teksti "MYLAN", jonka alla on teksti "AR300".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset

Suosittelu atazanaviiriannostus on 300 mg kerran vuorokaudessa yhdessä ritonaviirin (100 mg kerran vuorokaudessa) ja ruoan kanssa. Ritonaviiri tehostaa atazanaviirin farmakokinetiikkaa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). (Ks. myös kohta 4.4 Ritonaviirin lopettaminen ainoastaan rajatuissa olosuhteissa).

Pediatriset potilaat (6-vuotiaat – alle 18-vuotiaat ja vähintään 15 kg:n painoiset): Atazanavir Mylan -kapseleiden annos lapsille ja nuorille perustuu painoon, kuten taulukossa 1 on esitetty ja se ei saa ylittää suositeltua aikuisten annosta. Atazanavir Mylan -kapselit pitää ottaa ritonaviirin kanssa ja annos täytyy ottaa ruoan kanssa.

Taulukko 1: Pediatristen potilaiden (6-vuotiaat – alle 18-vuotiaat) annos, kun Atazanavir Mylan -kapseleita käytetään ritonaviirin kanssa		
Kehonpaino (kg)	Atazanavir Mylan -annos kerran vuorokaudessa	ritonaviiriannos^a kerran vuorokaudessa
vähintään 15, alle 35	200 mg	100 mg
vähintään 35	300 mg	100 mg

^a Ritonaviirikapselit, -tabletit tai -oraaliliuos.

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

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen vaihdettaessa lääkemuodosta toiseen. Tarkista annos kyseisen lääkemuodon annostelutaulukosta (ks. asianomainen valmisteyhteenveto).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana

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

Atatsanaviirialtistuksen pienentyminen entisestään on odotettavissa, silloin kun atatsanaviiri annetaan sen altistusta tunnetusti pienentävien lääkkeiden (esim. tenofoviiridisoproksiilin tai H₂-reseptorin salpaajan) kanssa.

- Jos potilas tarvitsee tenofoviiridisoproksiilia tai H₂-reseptorin salpaajaa, voidaan harkita atatsanaviiriannoksen suurentamista 400 mg:aan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa sekä näiden lääkkeiden hoitopitoisuuksien seuranta (ks. kohdat 4.6 ja 5.2).
- Atatsanaviiriin ja ritonaviiriin yhteiskäyttöä ei suositella raskaana oleville potilaille, jotka saavat samaan aikaan sekä tenofoviiridisoproksiilia että H₂-reseptorin salpaajaa.

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

Synnytyksen jälkeisenä aikana

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

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

Pediatriset potilaat (alle 3 kuukauden ikäiset)

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

Antotapa

Suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Käyttö yhdessä rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

Samanaikainen käyttö gratsopreviiria sisältävien valmisteiden kanssa, mukaan lukien elbasviiri/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon) (ks. kohta 4.5).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

Muut samanaikaiset sairaudet

Maksan vajaatoiminta

Atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa, ja lääkeainepitoisuuden nousua plasmassa on havaittu maksan toimintahäiriöiden yhteydessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Atatsanaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B- tai C-, on suurentunut vaara saada vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia maksaan liittyviä haittavaikutuksia. Jos hepatiitti B- tai C:n hoitoon annetaan samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, tutustu myös näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoihin (ks. kohta 4.8).

Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin todettu maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan

toimintahäiriöitä. Heidän tilaansa on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla havaitaan maksasairauden pahenemista, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Atazanavir Mylania ei kuitenkaan suositella hemodialyysipotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

QT-ajan piteneminen

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

Hemofiliaa sairastavat potilaat

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

Paino ja metaboliset parametrit:

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

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

Hyperbilirubinemia

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

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

Ritonaviirin lopettaminen ainoastaan rajatuissa olosuhteissa

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

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

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

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

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

Sappikivitauti

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

Krooninen munuaissairaus

Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa kroonista munuaissairautta on raportoitu HIV-tartunnan saaneilla potilailla, joita on hoidettu atatsanaviirilla ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria. Laajassa prospektiivisessä havainnointitutkimuksessa on osoitettu, että kroonisen munuaissairauden lisääntymisellä ja kumulatiivisella altistumisella atatsanaviiria/ritonaviiria sisältävälle hoito-ohjelmalle on yhteys HIV-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on normaali eGFR. Tämä yhteys havaittiin riippumatta siitä altistuiko potilas tenofoviiridisoproksiilille. Potilaiden munuaistoiminnan säännöllistä seuranta on jatkettava koko hoidon ajan (ks. kohta 4.8).

Munuaiskivitauti

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoiton (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita

(mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immunosuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

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

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

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Atazanavir Mylan -valmisteen yhdistämistä atorvastatiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

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

Atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien välityksellä. Atazanavir Mylan -valmisteen yhteiskäyttöä CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden kanssa ei suositella (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

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

Vorikonatsolin samanaikaista käyttöä Atazanavir Mylanin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon kanssa ei suositella, paitsi jos hyöty-riskisuhteen arviointi osoittaa, että vorikonatsolin käyttö on perusteltua (ks. kohta 4.5).

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

Atazanavir Mylanin ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n metaboloimien glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koituva hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta) vaara.

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Turvallisuus

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

Teho

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

Apuaineet

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun atatsanaviiriä annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, ritonaviirin metabolinen yhteisvaikutusprofiili saattaa olla hallitseva, koska ritonaviiri on voimakkaampi CYP3A4:n estäjä kuin atatsanaviiri. Ennen kuin Atazanavir Mylanin ja ritonaviirin yhdistelmähoito aloitetaan, on tutustuttava ritonaviirin valmisteyhteenvedoon.

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

Atatsanaviirin samanaikainen käyttö gratsopreviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon) on vasta-aiheista, koska gratsopreviirin ja elbasviirin plasmapitoisuudet suurenevät ja gratsopreviirin pitoisuuden suurenemiseen voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).

Muut yhteisvaikutukset

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

kiinnittää erityistä huomiota sellaisiin atatsanaviirin yhteisvaikutuksiin, joissa on eroavaisuuksia ilman ritonaviiria (ks. taulukko 2 alla).

Taulukko 2: Atatsanaviirin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HCV-LÄÄKKEET		
Gratsopreviiri 200 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri AUC ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atatsanaviiri C _{max} ↑12 % (↑1 % ↑24 %) Atatsanaviiri C _{min} ↑23 % (↑13 % ↑134 %) Gratsopreviiri AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) Gratsopreviiri C _{max} : ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Gratsopreviiri C _{min} : ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %) Gratsopreviirin pitoisuus suureni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.	Atatsanaviirin samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista, koska se suurentaa gratsopreviiripitoisuutta plasmassa huomattavasti ja samanaikaiseen käyttöön voi liittyä suurentunut ALAT-arvojen kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).
Elbasviiri 50 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri AUC ↑7 % (↓2 % ↑17 %) Atatsanaviiri C _{max} ↑2 % (↓4 % ↑8 %) Atatsanaviiri C _{min} ↑15 % (↑2 % ↑29 %) Elbasviiri AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) Elbasviiri C _{max} : ↑315 % (↑246 % ↑397 %) Elbasviiri C _{min} : ↑545 % (↑451 % ↑654 %) Elbasviirin pitoisuus suureni, kun sitä annettiin samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.	
RETROVIRUSLÄÄKKEET		

<i>Proteaasin estäjät:</i> Atatsanaviirin/ritonaviirin ja muiden proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, mutta sen epäillään suurentavan altistusta proteaasin estäjille. Tällaista yhteiskäyttöä ei sen vuoksi suositella.		
Ritonaviiri 100 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1) Tutkimukset tehtiin HIV-potilailla	Atatsanaviiri AUC: ↑250 % (↑144 %; ↑403 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↑120 % (↑56 %; ↑211 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↑713 % (↑359 %; ↑1 339 %)* *Yhdistetyssä analyysissä atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg (n = 33) verrattiin atatsanaviiriin 400 mg ilman ritonaviiria (n = 28). Atatsanaviirin ja ritonaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Ritonaviiria (100 mg kerran vuorokaudessa) käytetään atatsanaviirin farmakokinetiikan tehostajana.
Indinaviiri	Indinaviirin käyttöön liittyy UGT:n estymisestä johtuvia kohonneita konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksia.	Atatsanaviirin ja indinaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
<i>Nukleosidiset/nukleotidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i>		
Lamivudiini 150 mg x 2 + tsidovudiini 300 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Merkitseviä lamivudiini- ja tsidovudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.	Näiden tietojen perusteella ja koska ritonaviiri ei todennäköisesti vaikuta merkittävästi NRTI-lääkkeiden farmakokinetiikkaan, näiden valmisteiden ja atatsanaviirin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksia.
Abakaviiri	Abakaviirin ja atatsanaviirin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi abakaviirin pitoisuutta.	

<p>Didanosiiini (puskuroidut tabletit) 200 mg / stavudiini 40 mg, molemmat kerta-annoksena (atatsanaviiri 400 mg kerta-annoksena)</p>	<p>Atatsanaviiri, samanaikaisesti ddi + d4T -yhdistelmän kanssa (tyhjään mahaan) Atatsanaviiri AUC ↓87 % (↓92 %; ↓79 %) Atatsanaviiri C_{max} ↓89 % (↓94 %; ↓82 %) Atatsanaviiri C_{min} ↓84 % (↓90 %; ↓73 %)</p> <p>Atatsanaviiri, 1 tunti ddi+d4T-yhdistelmän jälkeen (tyhjään mahaan) Atatsanaviiri AUC ↔3 % (↓36 %; ↑67 %) Atatsanaviiri C_{max} ↑12 % (↓33 %; ↑18 %) Atatsanaviiri C_{min} ↔3 % (↓39 %; ↑73 %)</p> <p>Atatsanaviirin pitoisuus pieneni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiiinin (puskuroidut tabletit) ja stavudiinin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun pH nousee puskuroitujen didanosiiinitablettien sisältämän happamuutta vähentävän aineen vaikutuksesta. Merkittäviä didanosiiini- ja stavudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.</p>	<p>Didanosiiini tulisi ottaa ilman ruokaa 2 tunnin kuluttua siitä, kun atatsanaviiri on otettu ruoan kanssa. Stavudiinin ja atatsanaviirin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi stavudiinin pitoisuutta.</p>
<p>Didanosiiini (enterokapselit) 400 mg kerta-annoksena (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Didanosiiini (ruoan kanssa) Didanosiiini AUC ↓34 % (↓41 %; ↓27 %) Didanosiiini C_{max} ↓38 % (↓48 %; ↓26 %) Didanosiiini C_{min} ↑25 % (↓8 %; ↑69 %)</p> <p>Atatsanaviirin pitoisuus ei muuttunut merkittävästi, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiiini-enterokapseleiden kanssa, mutta ruoka pienensi didanosiiinin pitoisuutta.</p>	

<p>Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti 300 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>300 mg tenofoviiridisoproksiilifumaraattia vastaa 245 mg:aa tenofoviiridisoproksiilia.</p> <p>Tutkimukset tehtiin HIV-potilailla</p>	<p>Atatsanaviiri AUC ↓22 % (↓35 %; ↓6 %) *</p> <p>Atatsanaviiri C_{max} ↓16 % (↓30 %; ↔0 %) *</p> <p>Atatsanaviiri C_{min} ↓23 % (↓43 %; ↑2 %) *</p> <p>*Useiden kliinisten tutkimusten yhdistetyssä analyysissä verrattiin atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg) yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (300 mg) kanssa (n = 39) pelkkään atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään 300/100 mg (n = 33).</p> <p>Tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin yhdistetyn atatsanaviirin/ritonaviirin teho on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa 045 aiemmin hoitoa saaneilla potilailla ja kliinisessä tutkimuksessa 138 aiemmin hoitamattomilla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Atatsanaviirin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta.</p>	<p>Kun tenofoviiridisoproksiilifumaraattia käytetään samanaikaisesti, suosituksena on, että atatsanaviiri 300 mg annetaan yhdessä ritonaviirin 100 mg ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin 300 mg kanssa (kaikki yhtenä annoksena ruoan kanssa).</p>
<p>Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti 300 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>300 mg tenofoviiridisoproksiilifumaraattia vastaa 245 mg:aa tenofoviiridisoproksiilia.</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti AUC ↑37 % (↑30 %; ↑45 %)</p> <p>Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti C_{max} ↑34 % (↑20 %; ↑51 %)</p> <p>Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti C_{min} ↑29 % (↑21 %; ↑36 %)</p>	<p>Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin tenofoviiridisoproksiilifumaraatista johtuvien haittavaikutusten, kuten munuaistoiminnan häiriöiden, varalta.</p>
<p><i>Muut kuin nukleosidiset kääntekopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i></p>		
<p>Efavirentsi 600 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↔0 % (↓9 %; ↑10 %)*</p> <p>Atatsanaviiri C_{max} ↑17 % (↑8 %; ↑27 %)*</p> <p>Atatsanaviiri C_{min} ↓42 % (↓51 %; ↓31 %)*</p>	<p>Efavirentsin ja atatsanaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>

<p>Efavirentsi 600mg x 1 (atatsanaviiri 400mg x 1 + ritonaviiri 200 mg x1)</p>	<p>Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa Atatsanaviiri AUC ↔6 % (↓10 %; ↑26 %)*/** Atatsanaviiri C_{max} ↔9 % (↓5 %; ↑26 %)*/** Atatsanaviiri C_{min} ↔12 % (↓16 %; ↑49 %)*/** *Verrattuna yhdistelmään atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg (kerran vuorokaudessa illalla) ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviirin C_{min}-arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Efavirentsin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon. ** perustuu historialliseen vertailuun.</p>	
<p>Nevirapiini 200 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>Tutkimus tehtiin HIV-potilailla</p>	<p>Nevirapiini AUC ↑26 % (↑17 %; ↑36 %) Nevirapiini C_{max} ↑21 % (↑11 %; ↑32 %) Nevirapiini C_{min} ↑35 % (↑25 %; ↑47 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓19 % (↓35 %; ↑2 %)* Atatsanaviiri C_{max} ↔2 % (↓15 %; ↑24 %)* Atatsanaviiri C_{min} ↓59 % (↓73 %; ↓40 %)*</p> <p>*Verrattuna atatsanaviiri/ritonaviiri 300/100 mg -yhdistelmään ilman nevirapiinia. Tämä atatsanaviirin C_{min}-arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Nevirapiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon.</p>	<p>Nevirapiinin ja atatsanaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p><i>Integraasientsyymien estäjät</i></p>		
<p>Raltegraviiri 400 mg x 2 (atatsanaviiri/ritonaviiri)</p>	<p>Raltegraviiri AUC ↑41 % Raltegraviiri C_{max} ↑24 % Raltegraviiri C_{12h} ↑77 %</p> <p>Mekanismi on UGT1A1:n esto.</p>	<p>Raltegraviiriannosta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p><i>HCV-proteasain estäjät</i></p>		

<p>Bosepreviiri 800 mg x 3/vrk (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1/vrk)</p>	<p>bosepreviiri AUC ↔ 5 % bosepreviiri C_{max} ↔ 7 % bosepreviiri C_{min} ↔ 18 %</p> <p>atatsanaviiri AUC ↓ 35 % atatsanaviiri C_{max} ↓ 25 % atatsanaviiri C_{min} ↓ 49 %</p> <p>ritonaviiri AUC ↓ 36 % ritonaviiri C_{max} ↓ 27 % ritonaviiri C_{min} ↓ 45 %</p>	<p>Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö bosepreviirin kanssa pienensi altistusta atatsanaviirille, mihin saattaa liittyä tehon heikkeneminen ja HIV:n hallinnan menettäminen. Tällaista samanaikaista käyttöä voidaan harkita tapauskohtaisesti tarpeen mukaan potilaille, joiden HI-viruskuorma on pienentynyt ja joiden HI-viruskanta ei odotettavasti ole resistentti HIV-hoidolle. HIV-suppression kliinistä ja laboratorioseuranta on syytä lisätä.</p>
ANTIBIOOTIT		
<p>Klaritromysiini 500 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1)</p>	<p>Klaritromysiini AUC ↑ 94 % (↑ 75 %; ↑ 116 %) Klaritromysiini C_{max} ↑ 50 % (↑ 32 %; ↑ 71 %) Klaritromysiini C_{min} ↑ 160 % (↑ 135 %; ↑ 188 %)</p> <p>14-OH klaritromysiini 14-OH klaritromysiini AUC ↓ 70 % (↓ 74 %; ↓ 66 %) 14-OH klaritromysiini C_{max} ↓ 72 % (↓ 76 %; ↓ 67 %) 14-OH klaritromysiini C_{min} ↓ 62 %; (↓ 66 %; ↓ 58 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↑ 28 % (↑ 16 %; ↑ 43 %) Atatsanaviiri C_{max} ↔ 6 % (↓ 7 %; ↑ 20 %) Atatsanaviiri C_{min} ↑ 91 % (↑ 66 % ↑ 121 %)</p> <p>Jos klaritromysiiniannosta pienennetään, 14-OH klaritromysiinin pitoisuus saattaa laskea terapeuttisen tason alapuolelle. Klaritromysiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>Suosituksia annoksen pienentämisestä ei voida antaa, joten varovaisuutta on noudatettava, jos atatsanaviiriä annetaan samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.</p>
SIENILÄÄKKEET		
<p>Ketokonatsoli 200 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)</p>	<p>Merkitsevää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu.</p>	<p>Ketokonatsolia ja itrakonatsolia on käytettävä varoen yhdessä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa,</p>
<p>Itrakonatsoli</p>	<p>Ketokonatsolin tavoin myös itrakonatsoli on sekä CYP3A4:n voimakas estäjä että sen substraatti.</p>	<p>suurten ketokonatsoli- ja itrakonatsoliannosten (> 200 mg/vrk) käyttöä ei suositella.</p>

	<p>Muista tehosteaineen kanssa annettavista proteaasin estäjistä ja ketokonatsolista saadut tiedot, joiden mukaan ketokonatsolin AUC nousi kolminkertaiseksi, viittaavat siihen, että atatsanaviirin/ritonaviirin voidaan odottaa suurentavan ketokonatsolin tai itrakonatsolin pitoisuutta.</p>	
<p>Vorikonatsoli 200 mg x 2 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>Henkilöt, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli.</p>	<p>Vorikonatsoli AUC ↓33 % (↓42 % ↓22 %) Vorikonatsoli C_{max} ↓10 % (↓22 % ↓4 %) Vorikonatsoli C_{min} ↓39 % (↓49 % ↓28 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓12 % (↓18 % ↓5 %) Atatsanaviiri C_{max} ↓13 % (↓20 % ↓4 %) Atatsanaviiri C_{min} ↓20 % (↓28 % ↓10 %)</p> <p>Ritonaviiri AUC ↓12 % (↓17 % ↓7 %) Ritonaviiri C_{max} ↓9 % (↓17 %↔0 %) Ritonaviiri C_{min} ↓25 % (↓35 % ↓14 %)</p> <p>Suurimmalla osalla potilaista, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, sekä vorikonatsolin että atatsanaviirin altistukset odotettavasti pienenevät.</p>	<p>Vorikonatsolin yhteiskäyttöä atatsanaviirin ja ritonaviirin kanssa ei suositella, jollei hoidon hyöty-riskisuhteen arviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä (ks. kohta 4.4).</p> <p>Jos potilas tarvitsee vorikonatsolihoitoa, hänen CYP2C19-genotyypinsä on määritettävä, jos mahdollista.</p> <p>Jos yhdistelmähoitoa ei voida välttää, suositellaan seuraavaa CYP2C19-statuksen mukaan:</p> <p>- jos potilaalla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, suositellaan tiivistä kliinistä seurantaä sekä vorikonatsolin (kliiniset merkit) että atatsanaviirin (virologinen vaste) tehon häviämisen suhteen.</p> <p>- jos potilaalla ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, suositellaan vorikonatsoliin liittyvien</p>

<p>Vorikonatsoli 50 mg x 2 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>Henkilöt, joilla ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia.</p>	<p>Vorikonatsoli AUC ↑561 % (↑451 % ↑699 %) Vorikonatsoli C_{max} ↑438 % (↑355 % ↑539 %) Vorikonatsoli C_{min} ↑765 % (↑571 % ↑1020 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓20 % (↓35 % ↓3 %) Atatsanaviiri C_{max} ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) Atatsanaviiri C_{min} ↓31 % (↓46 % ↓13 %)</p> <p>Ritonaviiri AUC ↓11 % (↓20 % ↓1 %) Ritonaviiri C_{max} ↓11 % (↓24 % ↑4 %) Ritonaviiri C_{min} ↓19 % (↓35 % ↑1 %)</p> <p>Pienellä määrällä potilaita ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, ja heillä vorikonatsolialtistus odotettavasti suurenee merkittävästi.</p>	<p>haittatapahtumien tiivistä seurantaa kliinisesti ja laboratoriokokeiden avulla.</p> <p>Jos genotyypin määrittystä ei voida tehdä, hoidon turvallisuutta ja tehoa on seurattava kaikin keinoin.</p>
<p>Flukonatsoli 200 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviirin ja flukonatsolin pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi, kun atatsanaviiri/ritonaviiri annettiin samanaikaisesti flukonatsolin kanssa.</p>	<p>Flukonatsolin ja atatsanaviirin annostusta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p>MYKOBAKTEERILÄÄKKEET</p>		

<p>Rifabutiini 150 mg x 2 viikossa (atatsanaviiri 300 mg x 1 ja ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Rifabutiini AUC ↑48 % (↑19 %; ↑84 %)** Rifabutiini C_{max} ↑149 % (↑103 %; ↑206 %)** Rifabutiini C_{min} ↑40 % (↑5 %; ↑87 %)**</p> <p>25-O-desasetyyli-rifabutiini AUC ↑990 % (↑714 %; ↑1361 %)** 25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{max} ↑677 % (↑513 %; ↑883 %)** 25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{min} ↑1 045 % (↑715 %; ↑1 510 %)**</p> <p>**Verrattuna rifabutiiniannokseen 150 mg x 1. Rifabutiinin ja 25-O-desasetyyli-rifabutiinin kokonais-AUC ↑119 % (↑78 %; ↑169 %).</p> <p>Tutkimuksissa ei ole osoitettu rifabutiinin vaikuttavan atatsanaviirin farmakokinetiikkaan.</p>	<p>Atatsanaviiria käytettäessä, suositeltava rifabutiiniannos on 150 mg kolme kertaa viikossa tiettyinä viikonpäivinä (kuten esim. maanantai–keskiviikko–perjantai). Rifabutiiniin liittyviä haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja suonikalvoston tulehdusta, on syytä tarkkailla huolellisesti, sillä niiden esiintymisen tiedetään lisääntyneen rifabutiinia käytettäessä.</p> <p>Rifabutiiniannosta on syytä laskea 150 mg:aan kaksi kertaa viikossa potilailla, jotka eivät siedä annosta 150 mg kolme kertaa viikossa. On syytä muistaa, että annos 150 mg kaksi kertaa viikossa ei mahdollisesti ole optimaalinen ja voi sen vuoksi aiheuttaa rifamysiiniresistenssiriskin ja hoidon epäonnistumisen. Annosmuutoksia ei tarvita atatsanaviirin suhteen.</p>
<p>Rifampisiini</p>	<p>Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori, ja sen on osoitettu pienentävän atatsanaviirin AUC-arvoa 72 %, mikä voi johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun pienentyneitä pitoisuuksia yritettiin korjata suurentamalla atatsanaviirin tai muiden ritonaviiriin yhdistettyjen proteaasin estäjien annosta, maksareaktioita esiintyi runsaasti.</p>	<p>Rifampisiinin käyttö yhdessä atatsanaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>PSYKOOSILÄÄKKEET</p>		
<p>Ketiapiini</p>	<p>Koska atatsanaviiri estää CYP3A4:ää, ketiapiinipitoisuus odotettavasti suurenee.</p>	<p>Ketiapiinin käyttö yhdessä atatsanaviirin kanssa on vasta-aiheista, koska atatsanaviiri voi lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta. Plasman ketiapiinipitoisuuden suureneminen voi johtaa koomaan (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Lurasidoni</p>	<p>Atatsanaviiri odotettavasti suurentaa lurasidonin pitoisuutta plasmassa CYP3A4:n eston vuoksi.</p>	<p>Lurasidonin käyttö yhdessä atatsanaviirin kanssa on vasta-aiheista, koska se voi lisätä lurasidoniin liittyvää toksisuutta (ks. kohta 4.3).</p>
<p>LIIKAHAPPOISUUTTA VÄHENTÄVÄT LÄÄKKEET</p>		
<p><i>H₂-reseptorin salpaajat</i></p>		
<p>Ilman tenofoviiria</p>		
<p>HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1</p>	<p>Potilaat, jotka eivät käytä tenofoviiria. Jos potilas saa</p>	

Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↓18 % (↓25 %; ↑1 %) Atatsanaviiri C _{max} ↓20 % (↓32 %; ↓7 %) Atatsanaviiri C _{min} ↔1 % (↓16 %; ↑18 %)	atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg -yhdistelmähoidon kanssa samanaikaisesti H ₂ -reseptorin salpaajia, pitää H ₂ -reseptorin salpaajaa käyttää annoksella, joka ei ylitä annosta 20 mg x 2 famotidiinia tai sitä vastaavaa tasoa. Jos tarvitaan suurempaa H ₂ -reseptorin salpaajan annosta (esim. 40 mg x 2 famotidiinia tai vastaavaa tasoa), on harkittava atatsanaviiri/ritonaviiri annoksen suurentamista 300/100 mg:sta 400/100 mg:aan.
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↓23 % (↓32 %; ↓14 %) Atatsanaviiri C _{max} ↓23 % (↓33 %; ↓12 %) Atatsanaviiri C _{min} ↓20 % (↓31 %; ↓8 %)	
Terveillä vapaaehtoisilla atatsanaviiri/ritonaviiri suuremmalla annoksella 400/100 mg x 1		
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↔3 % (↓14 %; ↑22 %) Atatsanaviiri C _{max} ↔2 % (↓13 %; ↑8 %) Atatsanaviiri C _{min} ↓14 % (↓32 %; ↑8 %)	
Tenofoviirisiproksiilifumaraatin (300 mg x 1) kanssa (vastaa 245 mg:aa tenofoviirisiproksiilia)		
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1		Tenofoviirisiproksiilifumaraattia käyttävät potilaat Jos potilas saa atatsanaviirin/ritonaviirin yhdistelmähoitoa samanaikaisesti sekä tenofoviirisiproksiilifumaraattia että H ₂ -reseptorin salpaajan kanssa, suositellaan, atatsanaviiriannoksen nostamista 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa. Annosta, joka vastaa 40 mg:aa famotidiinia kahdesti vuorokaudessa, ei saa ylittää.
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↓21 % (↓34 %; ↓4 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↓21 % (↓36 %; ↓4 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↓19 % (↓37 %; ↑5 %)*	
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↓24 % (↓36 %; ↓11 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↓23 % (↓36 %; ↓8 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↓25 % (↓47 %; ↑7 %)*	
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suuremmalla annoksella 400/100 mg x 1		
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↑18 % (↑6,5 %; ↑30 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↑18 % (↑6,7 %; ↑31 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↑24 % (↑10 %; ↑39 %)*	
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↔2,3 % (↓13 %; ↑10 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↔5 % (↓17 %; ↑8,4 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↔1,3 % (↓10 %; ↑15 %)*	

	<p>*Verrattuna atatsanaviirin 300 mg x 1 ja ritonaviirin 100 mg x 1 yhdistelmään käytettynä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kerta-annoksen kanssa ruoan yhteydessä otettuna. Kun verrataan atatsanaviirin 300 mg x 1 ja ritonaviirin 100 mg x 1 yhdistelmään <i>ilman tenofoviiridisoproksiilifumaraattia</i>, atatsanaviirin pitoisuuksien voidaan odottaa lisäksi pienenevän noin 20 %:lla.</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee H₂-salpaajien vaikutuksesta.</p>	
<i>Protonipumpun estäjät</i>		
<p>Omepratsoli 40 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri (aamup.): 2 tuntia omepratsolin jälkeen Atatsanaviiri AUC ↓61 % (↓65 %; ↓55 %) Atatsanaviiri C_{max} ↓66 % (↓62 %; ↓49 %) Atatsanaviiri C_{min} ↓65 % (↓71 %; ↓59 %)</p>	<p>Atatsanaviirin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjien kanssa ei suositella. Jos katsotaan, että samanaikainen käyttö protonipumpun estäjien kanssa on välttämätöntä, potilaan tilaa on seurattava tarkoin, ja atatsanaviiriannos on nostettava 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen</p>

<p>Omepratsoli 20 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri (aamup.): 1 tunti omepratsolin jälkeen Atatsanaviiri AUC ↓30 % (↓43 %; ↓14 %)* Atatsanaviiri C_{max} ↓31 % (↓42 %; ↓17 %)* Atatsanaviiri C_{min} ↓31 % (↓46 %; ↓12 %)*</p> <p>*Verrattuna atatsanaviiri/ritonaviiriyhdistelmään (300/100 mg x 1). AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen lasku ei pienentynyt, kun suurempi atatsanaviiri/ritonaviiriannos (400/100 mg kerran vuorokaudessa) annettiin 12 tuntia ennen omepratsolia tai 12 tuntia sen jälkeen. Muita protonipumpun estäjiä ei ole tutkittu, mutta tulokset ovat todennäköisesti samansuuntaisia myös niitä käytettäessä. Tämä atatsanaviiripitoisuuksien pieneminen voi vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähentymiseen, kun mahalaukun pH nousee protonipumpun estäjien vaikutuksesta.</p>	<p>kanssa; protonipumpun estäjän annos ei saa ylittää tasoa, joka vastaa 20 mg omepratsolia (ks. kohta 4.4).</p>
<p><i>Antasidit</i></p>		
<p>Antasidit ja puskuroidut valmisteet</p>	<p>Mahalaukun pH:n nousu saattaa pienentää atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa, jos antasideja tai puskuroituja lääkevalmisteita annetaan yhtäaikaan atatsanaviirin kanssa.</p>	<p>Atatsanaviiri tulisi antaa 2 tuntia ennen antasideja tai puskuroituja valmisteita tai tunti niiden jälkeen.</p>
<p>ALFA-1-ADRENORESEPTORIN ANTAGONISTIT</p>		
<p>Alfutsosiini</p>	<p>Alfutsosiinipitoisuus voi suurentua, mikä voi aiheuttaa hypotensiota. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>Alfutsosiinin ja atatsanaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>ANTIKOAGULANTIT</p>		
<p>Varfariini</p>	<p>Atatsanaviirin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tai pienentää varfariinipitoisuutta.</p>	<p>INR-arvoa (International Normalised Ratio) tulisi seurata tarkoin atatsanaviirihoidon aikana, erityisesti hoitoa aloitettaessa.</p>
<p>EPILEPSIALÄÄKKEET</p>		

Karbamatsepiini	Atatsanaviiri saattaa suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta CYP3A4:n eston vuoksi. Karbamatsepiinin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus atatsanaviirille pienenee.	Varovaisuutta on noudatettava, jos karbamatsepiinia käytetään yhdessä atatsanaviirin kanssa. Seuraa tarvittaessa seerumin karbamatsepiinipitoisuutta ja muuta annosta sen mukaan. Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
Fenytoiini, fenobarbitaali	Ritonaviiri saattaa pienentää plasman fenytoiini- ja/tai fenobarbitaalipitoisuutta, koska se indusoi CYP2C9:ää ja CYP2C19:ää. Fenytoiiniin/fenobarbitaalin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus atatsanaviirille pienenee.	Varovaisuutta on noudatettava, jos fenobarbitaalia ja fenytoiinia käytetään yhdessä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa. Kun atatsanaviiriä/ritonaviiriä annetaan yhdessä joko fenytoiinin tai fenobarbitaalin kanssa, fenytoiinin tai fenobarbitaalin annosta on ehkä muutettava. Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
Lamotrigiini	Lamotrigiinin ja atatsanaviirin/ritonaviirin yhteiskäyttö voi pienentää plasman lamotrigiinipitoisuutta UGT1A4:n induktion vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos lamotrigiinia käytetään yhdessä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa. Seuraa tarvittaessa lamotrigiinipitoisuutta ja muuta annosta sen mukaan.
SYÖPÄLÄÄKKEET JA IMMUNOSUPPRESSIIVISET AINEET		
<i>Syöpälääkkeet</i>		
Irinotekaani	Atatsanaviiri estää UGT:n toimintaa ja saattaa vaikuttaa irinotekaenin metaboliaan ja lisätä siten irinotekaenin toksisia vaikutuksia.	Jos atatsanaviiriä annetaan samanaikaisesti irinotekaalin kanssa, potilaiden tilaa on seurattava tarkoin irinotekaanista johtuvien haittatapahtumien varalta.
<i>Immunosuppressiiviset aineet</i>		
Siklosporiini Takrolimuusi Sirolimuusi	Näiden immunosuppressiivisten aineiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa, mikä johtuu CYP3A4:n estymisestä.	Näiden lääkeaineiden terapeuttisia pitoisuuksia tulee seurata usein, kunnes pitoisuudet plasmassa ovat vakiintuneet.
SYDÄN- JA VERISUONILÄÄKKEET		
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		

Amiodaroni Systeemisen lidokaiini Kinidiini	Näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan yhtäaikaa atatsanaviirin kanssa. Amiodaronin tai systeemisen lidokaiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A:n estymiseen. Kinidiinillä on kapea terapeuttinen pitoisuusalue, eikä sitä saa käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin aiheuttaman mahdollisen CYP3A:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on syytä noudattaa ja seurata terapeuttisia pitoisuuksia, mikäli mahdollista. Kinidiinin samanaikainen käyttö ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
<i>Kalsiuminestäjät</i>		
Bepridiili	Atatsanaviiria ei saa antaa yhdessä sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen alue.	Samanaikainen käyttö bepridiilin kanssa ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
Diltiatseemi 180 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Diltiatseemi AUC ↑125 % (↑109 %; ↑141 %) Diltiatseemi C _{max} ↑98 % (↑78 %; ↑119 %) Diltiatseemi C _{min} ↑142 % (↑114 %; ↑173 %) Desasetyyli-diltiatseemi AUC ↑165 %; (↑145 %; ↑187 %) Desasetyyli-diltiatseemi C _{max} ↑172 % (↑144 %; ↑203 %) Desasetyyli-diltiatseemi C _{min} ↑121 % (↑102 %; ↑142 %) Merkittävää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu. Pisin PR-aika pitenee enemmän kuin pelkkää atatsanaviiria annettaessa. Diltiatseemin yhteiskäyttöä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Diltiatseemin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Diltiatseemiannosta tulisi pienentää aluksi 50 % ja titrata tarvittaessa myöhemmin, ja EKG-käyrää on seurattava.
Verapamiili	Atatsanaviiri saattaa nostaa verapamiilin pitoisuutta seerumissa CYP3A4:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos verapamiilia annetaan yhtäaikaa atatsanaviirin kanssa.
KORTIKOSTEROIDIT		

<p>Flutikasonipropionaatti nenän kautta 50 µg neljästi vuorokaudessa 7 vrk ajan (ritonaviiri 100 mg:n kapseleina x 2)</p>	<p>Flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa nousivat merkittävästi, kun taas kortisolitasot alenivat noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan suurempia, kun flutikasonipropionaatti annetaan inhalaationa. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, myös Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa, on raportoitu potilailla, jotka saavat ritonaviiria samanaikaisesti inhalaationa tai nenän kautta annetun flutikasonipropionaatin kanssa. Tämä on mahdollista myös muiden P450 3A -reittiä metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budesonidin, käytön yhteydessä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei vielä tunneta. Yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä glukokortikoidien kanssa ei suositella, paitsi jos hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin kortikosteroidin systeemisten vaikutusten riski (ks. kohta 4.4). Glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seurantaa on harkittava paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoniin). Lisäksi glukokortikoidihoitoa lopetettaessa voi olla tarpeen pienentää annosta vähitellen pitemmän ajan kuluessa.</p>
<p>EREKTIOHÄIRIÖLÄÄKKEET</p>		
<p><i>PDE5-estäjät</i></p>		
<p>Sildenafilfiili, tadalafiili, vardenafiili</p>	<p>Sildenafilfiili, tadalafiili ja vardenafiili metaboloituvat CYP3A4-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö atatsanaviirin kanssa voi nostaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5:een liittyviä haittavaikutuksia, kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia. Tämä yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>Potilaita on varoitettava näistä mahdollisista haittavaikutuksista, silloin kun he käyttävät PDE5-estäjää erektiohäiriön hoitoon samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.4). Katso myös lisätietoja atatsanaviirin samanaikaisesta annosta sildenafilfiilin kanssa jäljempänä tässä taulukossa kohdasta KEUHKOVERENPAINETAUTI.</p>
<p>ROHDOSVALMISTEET</p>		
<p>Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Mäkikuisman samanaikainen käyttö atatsanaviirin kanssa voi pienentää merkittävästi atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa. Tämä vaikutus saattaa johtua CYP3A4:n induktiosta, ja se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.3).</p>	<p>atatsanaviiria ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa sisältävien valmisteiden kanssa</p>

HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET

<p>Etinyyliestradioli 25 µg + norgestimaatti (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Etinyyliestradioli AUC ↓19 % (↓25 %; ↓13 %) Etinyyliestradioli C_{max} ↓16 % (↓26 %; ↓5 %) Etinyyliestradioli C_{min} ↓37 % (↓45 %; ↓29 %)</p> <p>Norgestimaatti AUC ↑85 % (↑67 %; ↑105 %) Norgestimaatti C_{max} ↑68 % (↑51 %; ↑88 %) Norgestimaatti C_{min} ↑102 % (↑77 %; ↑131 %)</p> <p>Vaikka etinyyliestradiolin pitoisuus suureni, kun sitä käytettiin ainoastaan atatsanaviirin kanssa, mikä johtuu atatsanaviirin aiheuttamasta sekä UGT:n että CYP3A4:n estymisestä, niin nettovaikutuksena käytettäessä atatsanaviirin/ritonaviirin yhdistelmää oli etinyyliestradiolin pitoisuuden pieneminen, mikä johtuu ritonaviirin indusoivasta vaikutuksesta.</p> <p>Progestiini-altistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.</p>	<p>Kun oraalista ehkäisyvalmistetta käytetään samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa, suositellaan että oraalinen ehkäisyvalmiste sisältää vähintään 30 µg etinyyliestradiolia ja potilasta muistutetaan noudattamaan tarkasti ehkäisyvalmisteen annosteluun liittyviä hoito-ohjeita. atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tai jotain muuta progestogeeniä kuin norgestimaattia sisältävien oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu ja sen vuoksi niitä on vältettävä. Vaihtoehtoista luotettavaa ehkäisykeinoa suositellaan.</p>
<p>Etinyyliestradioli 35 µg + noretisteroni (atatsanaviiri 400 mg x 1)</p>	<p>Etinyyliestradioli AUC ↑48 % (↑31 % ↑68 %) Etinyyliestradioli C_{max} ↑15 % (↓1 % ↑32 %) Etinyyliestradioli C_{min} ↑91 % (↑57 % ↑133 %)</p> <p>Noretisteroni AUC ↑110 % (↑68 % ↑162 %) Noretisteroni C_{max} ↑67 % (↑42 % ↑196 %) Noretisteroni C_{min} ↑262 % (↑157 % ↑409 %)</p> <p>Progestiini-altistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.</p>	

LIPIDIPITOISUUTTA PIENENTÄVÄT LÄÄKKEET		
<i>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</i>		
Simvastatiini Lovastatiini	Simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia on erittäin riippuvainen CYP3A4-entsyymistä, joten niiden pitoisuudet voivat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa.	Simvastatiinia tai lovastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa suurentuneen myopatian ja myös rabdomyolyyysin vaaran vuoksi (ks. kohta 4.3).
Atorvastatiini	Atorvastatiini saattaa myös lisätä myopatian ja rabdomyolyyysin vaaraa, sillä se metaboloituu myös CYP3A4:n välityksellä.	Atorvastatiinin samanaikaista antoa atatsanaviirin kanssa ei suositella. Jos atorvastatiinin käyttöä pidetään ehdottoman välttämättömänä, on annettava pienin mahdollinen atorvastatiiniannos ja seurattava hoidon turvallisuutta tarkoin (ks. kohta 4.4).
Pravastatiini Fluvastatiini	Asiaa ei ole tutkittu, mutta altistus pravastatiinille tai fluvastatiinille saattaa suurentua, jos näitä lääkeaineita annetaan yhdessä proteaasin estäjien kanssa. Pravastatiini ei metaboloitu CYP3A4:n välityksellä. Fluvastatiini metaboloituu osittain CYP2C9:n välityksellä.	Varovaisuutta on noudatettava.
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	Atatsanaviirin samanaikainen anto saattaa suurentaa salmeterolipitoisuutta ja lisätä salmeteroliin liittyviä haittatapahtumia. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Salmeterolin samanaikaista antoa atatsanaviiri kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
OPIOIDIT		
Buprenorfiini, kerran vuorokaudessa, vakaa ylläpitoannos, (atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa + ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Buprenorfiini AUC ↑67 % Buprenorfiini C _{max} ↑37 % Buprenorfiini C _{min} ↑69 % Norbuprenorfiini AUC ↑105 % Norbuprenorfiini C _{max} ↑61 % Norbuprenorfiini C _{min} ↑101 % Yhteisvaikutusmekanismi on CYP3A4- ja UGT1A1-entsyymien estyminen. Atatsanaviirin pitoisuus (kun annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa) ei merkitsevästi muutu.	Samanaikainen käyttö atatsanaviirin ja ritonaviirin kanssa edellyttää potilaan tarkkaa seurantaan sedaation ja kognitiivisten vaikutusten havaitsemiseksi. Buprenorfiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.

Metadoni, vakaa ylläpitoannos (atatsanaviiri 400 mg vuorokaudessa)	Metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkitsevää muutosta. Annettaessa pieni annos ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkitsevää muutosta, näihin tutkimustuloksiin perustuen yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa, jos metadoni annetaan yhdessä atatsanaviirin kanssa.	Annoksen sovittaminen ei ole välttämätön, jos metadoni annetaan yhdessä atatsanaviirin kanssa.
KEUHKOVERENPAINETAUTI		
<i>PDE5-estäjät</i>		
Sildenafilfiili	Samanaikainen anto atatsanaviirin kanssa voi suurentaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5-estäjiin liittyviä haittatapahtumia. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Atatsanaviirin kanssa samanaikaisesti annettavalle sildenafilfiilille ei ole vahvistettu turvallista ja tehokasta annosta keuhkoverenpainetaudin hoidossa. Keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä sildenafilfiili on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
UNILÄÄKKEET		
<i>Bentsodiatsepiinit</i>		
Midatsolaami Triatsolaami	Midatsolaami ja triatsolaami metaboloituvat suurelta osin CYP3A4-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö atatsanaviirin kanssa voi suurentaa huomattavasti näiden bentsodiatsepiinien pitoisuutta. atatsanaviirin ja bentsodiatsepiinien samanaikaisesta käytöstä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Muista CYP3A4:n estäjistä saatujen tietojen perusteella midatsolaamin pitoisuuden plasmassa voidaan odottaa olevan merkitsevästi suurempi, kun se annetaan suun kautta. Tiedot parenteraalisesti annetun midatsolaamin samanaikaisesta käytöstä muiden proteaasin estäjien kanssa viittaavat siihen, että midatsolaamin pitoisuus plasmassa saattaa nousta 3–4-kertaiseksi.	Atatsanaviirin ja triatsolaamin tai suun kautta annettavan midatsolaamin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), ja varovaisuutta on noudatettava, jos atatsanaviiria annetaan yhtäaikaa parenteraalisesti annettavan midatsolaamin kanssa. atatsanaviiria voidaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai vastaavissa olosuhteissa, missä jatkuva kliininen tarkkailu ja asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista, mikäli hengityslamaa ja/tai pitkittynyttä sedaatiota ilmaantuu. Midatsolaamin annostuksen muuttamista on harkittava, varsinkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin kerta-annos.

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

Samat suositukset lääkkeiden yhteisvaikutuksista pätevät seuraavin poikkeuksin:

- Samanaikaista käyttöä tenofoviirin, bosepreviirin, karbamatsepiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, protonipumpun estäjien ja buprenorfiinin kanssa ei suositella.
- Famotidiinin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta tarvittaessa atatsanaviiria ilman ritonaviiria on annosteltava joko 2 tuntia famotidiinin jälkeen tai 12 tuntia ennen sitä.

Famotidiinin kerta-annos ei saa ylittää 20 mg:aa eikä kokonaisannos vuorokaudessa saa ylittää 40 mg:aa.

- On otettava huomioon, että
 - vorikonatsolin yhteiskäyttö atatsanaviirin kanssa ilman ritonaviiria saattaa vaikuttaa atatsanaviiripitoisuuksiin
 - flutikasonin yhteiskäyttö atatsanaviirin kanssa ilman ritonaviiria saattaa nostaa flutikasonipitoisuuksia verrattuna yksin annettuun flutikasoniin
 - jos oraalista ehkäisyvalmistetta käytetään samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa ilman ritonaviiria, suositellaan että oraalinen ehkäisyvalmiste sisältää enintään 30 mikrogrammaa etinyyliestradiolia
 - lamotrigiinin annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Katso annostussuositukset kohdasta 4.2 ja farmakokineettiset tiedot kohdasta 5.2.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

<i>Immuunijärjestelmä:</i>	melko harvinaiset: yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	melko harvinaiset: painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	melko harvinaiset: masennus, desorientaatio, ahdistuneisuus, unettomuus, unihäiriö, poikkeavat unet

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

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

^b Ks. lisätietoja kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion (ks. kohta 4.4). Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi ilmetä antiretroviraalista yhdistelmähoidon (CART) aloitettaessa tulehdusreaktio oireettomaan tai opportunistiseen jäännösinfektioon. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

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

Metaboliset parametrit

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

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

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

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

Laboratorioarvojen muutokset

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Kliinisissä tutkimuksissa AI424-397 ja AI424-451, hoidon keston keskiarvo atatsanaviiri-jauheella vähintään 3 kuukauden ikäisillä mutta alle 11-vuotiailla lapsipotilailla oli 80 viikkoa. Kuolemantapauksia ei raportoitu. Näissä tutkimuksissa turvallisuusprofiili oli kokonaisuudessaan verrattavissa aiempiin lapsilla ja aikuisilla tehtyihin tutkimuksiin. Useimmin esiintyneet laboratoriopoikkeavuudet atatsanaviiri-jauhetta saaneilla lapsipotilailla oli kokonaisbilirubiinin nousu ($\geq 2,6$ kertaa ULN, aste 3–4; 16 %:lla) ja kohonnut amylaasi (aste 3–4; 33 %:lla), yleensä ei-haimaperäinen. Näissä tutkimuksissa ALAT-arvojen suurenemista esiintyi enemmän lapsipotilailla kuin aikuisilla.

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on hepatiitti B ja/tai C

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

Atatsanaviiriyliannostuksen hoito perustuu yleisiin tukihoidotoimenpiteisiin, joihin kuuluu tärkeiden elintoimintojen tarkkailu, elektrokardiogrammi (EKG) ja potilaan kliinisen tilan seuranta. Imeytymätön atatsanaviiri voidaan tarvittaessa poistaa oksennuttamalla tai mahahuuhtelun avulla. Imeytymättömän lääkeaineen poistumista voidaan vielä edistää antamalla lääkehiiltä. atatsanaviiriyliannostukseen ei ole spesifistä vastaläkettä. Koska atatsanaviiri metaboloituu tehokkaasti maksassa ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, lääkeaine ei todennäköisesti poistu merkittävästi dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Atatsanaviirilla on anti-HIV-1- (mukaan lukien kaikki testatut haarat) ja anti-HIV-2-vaikutus soluviljelmässä.

Resistenssi

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

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

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

Esintymistiheys	de novo PI-substituutio (n = 26) ^a
> 20 %	ei
10–20 %	ei

^aLukumäärä potilaille, joiden yhdistetyt genotyypit on luokiteltu virologisesti tehottomiksi (HIV-RNA-määrä \geq 400 kopiota/ml).

M184I/V-substituutiota ilmaantui 5/26 atatsanaviiria/ritonaviiria ja 7/26 lopinaviiria/ritonaviiria saaneilla virologisesti tehottomilla potilailla.

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuiset potilaat

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

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

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

^aLukumäärä potilaille, joiden yhdistetyt genotyypit on luokiteltu virologisesti tehottomiksi (HIV-RNA-määrä \geq 400 kopiota/ml).

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

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

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

Kliiniset tulokset

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

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

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

Taulukko 5: Tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksessa 138^a

Parametri	atatsanaviiri/ritonaviri ^b (300 mg/100 mg x 1) n = 440		lopinaviiri/ritonaviri ^c (400 mg/100 mg x 2) n = 443	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %				
Kaikki potilaat ^d	78	74	76	68
Eron estimaatti [95 % CI] ^d	Viikko 48: 1,7 % [-3,8 %, 7,1 %] Viikko 96: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
Tutkimussuunnitelmaan kuuluva analyysi ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Eron estimaatti ^e [95 % CI]	Viikko 48: -3 % [-7,6 %, 1,5 %] Viikko 96: 2,2 % [-2,3 %, 6,7 %]			
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, % lähtötilanteesta^d				
HIV-RNA-määrä < 100 000 kopiota/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopiota/ml	74 (n = 223 ^g)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4-solumäärä < 50 solua/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50–< 100 solua/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100–< 200 solua/mm ³	75 (n = 106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n = 134)
≥ 200 solua/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, log₁₀ kopiota/ml				
Kaikki potilaat	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³				
Kaikki potilaat	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³ lähtötilanteesta				
HIV-RNA-määrä < 100 000 kopiota/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopiota/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^aCD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 214 solua/mm³ (välillä 2–810 solua/mm³) ja plasman HIV-1-RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,94 log₁₀ kopiota/ml (välillä 2,6–5,88 log₁₀ kopiota/ml)

^b Atatsanaviiri/RTV yhdessä tenofoviirisoproksiilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

^c Lopinaviiri/RTV yhdessä tenofoviirisoproksiilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

^d Hoitoaikeen (intent-to-treat) mukainen analyysi, jossa puuttuvat arvot katsotaan hoidon epäonnistumiseksi.

^e Tutkimussuunnitelmaan kuuluva analyysi: suljettiin pois keskeyttäneet potilaat ja potilaat, jotka olivat poikenneet merkittävästi tutkimussuunnitelmasta.

^f Arvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

Tutkimustiedot ritonaviiritehostuksen lopettamisesta yhdistelmähoidosta atatsanaviirin kanssa (ks. myös kohta 4.4) Tutkimus 136 (INDUMA)

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

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

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

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuispotilaat

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

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

Taulukko 6: Tehoa kuvaavat tulokset viikolla 48^a ja viikolla 96 (tutkimus 045)

Parametri	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg x 1) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg x 2) n = 123		Aikakeskiarvon ero ATV/RTV–LPV/RTV [97,5 % CI ^d]	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96
HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, log₁₀ kopiota/ml						
Kaikki potilaat	-1,93 (n = 90 ^e)	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %^f (tutkittava/verrokki)						
Kaikki potilaat	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml PI-substituutioiden valitusta lähtötilanteesta,^{f, g} % (tutkittava/verrokki)						
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
CD4-solun määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³						
Kaikki potilaat	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

^aCD4-solun määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 337 solua/mm³ (välillä 14–1543 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,4 log₁₀ kopiota/ml (välillä 2,6–5,88 log₁₀ kopiota/ml)

^bATV/RTV yhdessä tenofoviirisoproksiilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

^cLPV/RTV yhdessä tenofoviirisoproksiilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

^dLuottamusväli.

^eArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

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

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

NA = ei oleellinen.

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

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

Atatsanaviiri + sakinaviiri todettiin heikommaksi kuin lopinaviiri + ritonaviiri.

Pediatriset potilaat

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

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

Tehoa koskevat tulokset havaittiin 41 pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 6-vuotiaita tai alle 18-vuotiaita, ja jotka saivat atatsanaviiriä yhdessä ritonaviriin kanssa. Tulokset esitetään taulukossa 7. Niillä potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet lääkitystä, CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 344 solua/mm³ (välillä: 2–800 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA -määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,67 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 3,70–5,00 log₁₀ kopiota/ml). Niillä pediatrisilla potilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet lääkitystä, CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 522 solua/mm³ (välillä: 100–1157 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA -määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,09 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 3,28–5,00 log₁₀ kopiota/ml).

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

Parametri	Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet lääkitystä atatsanaviiri/ ritonaviri (300 mg/100 mg x 1) n = 16	Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet lääkitystä atatsanaviiri/ ritonaviri (300 mg/100 mg x 1) n = 25
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %^a		
kaikki potilaat	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV-RNA-määrä < 400 kopiota/ml, %^a		
kaikki potilaat	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³		
kaikki potilaat	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml PI-substituutioiden valitusta lähtötilanteesta, ^c % (tutkittava/verrokkid)		
0–2	NA	27 (4/15)
3	NA	–
≥ 4	NA	0 (0/3)

^aHoitoaikkeen (intent-to-treat) mukainen analyysi, jossa puuttuvat arvot katsotaan hoidon epäonnistumiseksi.

^bArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

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

^dSisältäen potilaat, joilla resistenssiarvo on sama kuin lähtötilanteessa.

NA = ei oleellinen

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

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

Ruoan vaikutus

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Atatsanaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksassa. Atatsanaviiria (ilman ritonaviiria) on tutkittu aikuisilla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (koehenkilöistä 14:n Child-Pugh-luokka B ja 2:n Child-Pugh-luokka C) 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Keskimääräinen $AUC_{(0-\infty)}$ oli 42 % suurempi maksan vajaatoimintapotilailla kuin terveillä koehenkilöillä. Atatsanaviirin keskimääräinen puoliintumisaika maksan vajaatoimintapotilailla oli 12,1 tuntia ja terveillä koehenkilöillä 6,4 tuntia. Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia atatsanaviirin farmakokineetiikkaan ei ole tutkittu, kun atatsanaviiria annetaan 300 mg:n annoksina yhdessä ritonaviirin kanssa. Kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan aikana atatsanaviiripitoisuuden oletetaan suurenevan riippumatta siitä, annetaanko se yhdessä ritonaviirin kanssa vai ilman sitä (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Ikä/sukupuoli

Atatsanaviirin farmakokineetiikkaa tutkittiin 59 terveen miehen ja naisen ryhmässä (29 nuorta, 30 iäkstä). Ikään tai sukupuoleen liittyviä kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja ei havaittu.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettinen analyysi 2. vaiheen kliinisistä tutkimuksista poimituista otoksista viittasi siihen, ettei etninen tausta vaikuttanut atatsanaviirin farmakokineetiikkaan.

Raskaus

Farmakokineettiset tiedot atatsanaviiri- ja ritonaviirihoitoa saaneista raskaana olevista HIV-infektiopotilaista on esitetty taulukossa 8.

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

Farmakokineettinen parametri	Atatsanaviiri 300 mg ja ritonaviiri 100 mg		
	toinen raskauskolmannes (n = 9)	viimeinen raskauskolmannes (n = 20)	synnytyksen jälkeen ^a (n = 36)
C_{max} ng/ml Geometrisen keskiarvo (CV %)	3 729,09 (39)	3 291,46 (48)	5 649,10 (31)
AUC ng•h/ml Geometrisen keskiarvo (CV %)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
C_{min} ng/ml ^b Geometrisen keskiarvo (CV %)	663,78 (36)	668,48 (50)	1 420,64 (47)

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

^b C_{min} on pitoisuus 24 tuntia annoksen jälkeen.

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

In vitro -tutkimuksissa ihmisen sydämen kloonatuissa kaliumkanavissa, hERG, toiminta estyi 15-prosenttisesti atatsanaviirin pitoisuudella (30 μ M), joka oli 30-kertainen verrattuna vapaan lääkeaineen pitoisuuteen ihmisellä, kun plasman lääkeainepitoisuus on huipputasolla (C_{max}). Vastaava atatsanaviiripitoisuus lisäsi aktiopotentiaalin kestoa (APD₉₀) 13 % kaniinin Purkinjen säikeillä tehdyssä tutkimuksessa. EKG-muutoksia (sinusbradykardia, PR-ajan piteneminen, QT-ajan piteneminen ja QRS-kompleksin leveneminen) havaittiin vain koirilla tehdyssä alustavassa oraalisen hoidon toksisuutta selvittävässä 2 viikon tutkimuksessa. Myöhemmissä koirilla tehdyissä 2 viikon ja 9 kuukauden oraalisisa toksisuustutkimuksissa ei havaittu lääkkeeseen liittyviä EKG-muutoksia. Näiden nonkliinisten löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Valmisteen mahdollisia ihmiseen kohdistuvia sydänvaikutuksia ei voida sulkea pois (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Mahdollinen PR-ajan piteneminen on otettava huomioon yliannostustapauksissa (ks. kohta 4.9).

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuoren kansiosa 150 mg

Rautaoksidi, punainen (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Patenttisininen V (E131)
Liivate

Kapselin kuoren pohjaosa 150 mg

Titaanidioksidi (E171)
Patenttisininen V (E131)
Liivate

Kapselin kuoren kansiosa 200 mg

Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini (E132)
Liivate

Kapselin kuoren pohjaosa 200 mg

Rautaoksidi, keltainen (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Patenttisininen V (E131)
Liivate

Kapselin kuoren kansiosa 300 mg

Rautaoksidi, keltainen (E172)
Rautaoksidi, punainen (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Liivate

Kapselin kuoren pohjaosa 300 mg

Rautaoksidi, punainen (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Patenttisininen V (E131)
Liivate

Painoväri

Sellakka
Propyleeniglykoli
Ammoniakkiliuos, tiiviste

Rautaoksidi, musta (E172)
Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Purkit: Käytä 90 päivän sisällä avaamisesta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

150 mg

OPA/alumiini/PVC - Alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää 60, 60 x 1 (kerta-annos) kapselia.

PVC/PVDC/alumiini -läpipainopakkaus, joka sisältää 60, 60 x 1 (kerta-annos) kapselia.

HDPE-purkki, jossa on polypropyleenikierrekorkki ja joka sisältää 60 kapselia.

200 mg

OPA/alumiini/PVC - Alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää 60, 60 x 1 (kerta-annos) kapselia.

PVC/PVDC/alumiini -läpipainopakkaus, joka sisältää 30, 60, 60 x 1 (kerta-annos) kapselia.

HDPE-purkki, jossa on polypropyleenikierrekorkki ja joka sisältää 60 kapselia.

300 mg

OPA/alumiini/PVC - Alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää 30, 30 x 1 (kerta-annos) kapselia.

PVC/PVDC/alumiini -läpipainopakkaus, joka sisältää 30, 30 x 1 (kerta-annos) kapselia.

HDPE-purkki, jossa on polypropyleenikierrekorkki ja joka sisältää 30, 90 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1091/001
EU/1/16/1091/002
EU/1/16/1091/003

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 elokuu 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

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

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

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks.liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS 150 MG KOVILLE KAPSELEILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Mylan 150 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia.
60 x 1 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Kapselit niellään kokonaisina. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Atazanavir Mylan 150 mg kapseli, kova

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Mylan 150 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan S.A.S.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ULKOPAKKAUS 150 MG KOVILLE KAPSELEILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Mylan 150 mg kapseli, kova
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Suun kautta.
Kapselit pitää niellä kokonaisina. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
Avattu pakkaus: Käytä 90 päivän sisällä
Avaamisen päivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1091/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Atazanavir Mylan 150 mg kapseli, kova

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKKI 150 MG KOVILLE KAPSELEILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Mylan 150 mg kapseli, kova
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
Avattu pakkaus: Käytä 90 päivän sisällä

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1091/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS 200 MG KOVILLE KAPSELEILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Mylan 200 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia.
60 kovaa kapselia.
60 x 1 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Kapselit niellään kokonaisina. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Atazanavir Mylan 200 mg kapseli, kova

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET 200 MG KOVILLE KAPSELEILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Mylan 200 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan S.A.S.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ULKOPAKKAUS 200 MG KOVILLE KAPSELEILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Mylan 200 mg kapseli, kova
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Suun kautta.
Kapselit pitää niellä kokonaisina. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
Avattu pakkaus: Käytä 90 päivän sisällä
Avaamisen päivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1091/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Atazanavir Mylan 200 mg kapseli, kova

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKKI 200 MG KOVILLE KAPSELEILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Mylan 200 mg kapseli, kova
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
Avattu pakkaus: Käytä 90 päivän sisällä

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1091/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS 300 MG KOVILLE KAPSELEILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Mylan 300 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia.
30 x 1 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Kapselit niellään kokonaisina. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Atazanavir Mylan 300 mg kapseli, kova

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET 300 MG KOVILLE KAPSELEILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Mylan 300 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan S.A.S.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ULKOPAKKAUS 300 MG KOVILLE KAPSELEILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Mylan 300 mg kapseli, kova
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia.
90 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Suun kautta.
Kapselit pitää niellä kokonaisina. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
Avattu pakkaus: Käytä 90 päivän sisällä
Avaamisen päivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Atazanavir Mylan 300 mg kapseli, kova

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKKI 300 MG KOVILLE KAPSELEILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Mylan 300 mg kapseli, kova
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia.
90 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
Avattu pakkaus: Käytä 90 päivän sisällä

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Atazanavir Mylan 150 mg kapseli, kova
Atazanavir Mylan 200 mg kapseli, kova
Atazanavir Mylan 300 mg kapseli, kova

atatsanaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Atazanavir Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Atazanavir Mylan -valmistetta
3. Miten Atazanavir Mylan -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Atazanavir Mylan -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Atazanavir Mylan on ja mihin sitä käytetään

Atazanavir Mylan on viruslääke (antiretroviraalinen lääke). Se kuuluu lääkeaineryhmään, josta käytetään nimeä *proteaasin estäjät*. Nämä lääkkeet hidastavat HIV-infektion etenemistä pysäyttämällä HI-viruksen lisääntymiselle välttämättömän proteiinin toiminnan. Ne vähentävät HI-virusten määrää elimistössä ja tämä puolestaan vahvistaa immuunijärjestelmän toimintaa. Näiden vaikutusten kautta Atazanavir Mylan vähentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien vaaraa.

Atazanavir Mylan -kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille. Lääkäri on määrännyt sinulle Atazanavir Mylan -hoitoa, koska sinulla on todettu immuunikatoa eli AIDSia aiheuttava HIV. Valmistetta käytetään yleensä yhdessä muiden viruslääkkeiden kanssa. Lääkäri pohtii yhdessä sinun kanssasi, millainen lääkeyhdistelmä sopii sinulle parhaiten Atazanavir Mylan -hoidon kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Atazanavir Mylan -valmistetta

Älä ota Atazanavir Mylan -valmistetta

- **jos olet allerginen atatsanaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle** (lueteltu kohdassa 6)
- **jos sinulla on kohtalainen tai vaikea maksasairaus.** Lääkäri arvioi, miten vaikea maksasairautesi on ennen kuin päättää, voitko käyttää Atazanavir Mylan -valmistetta
- **jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:** ks. myös Muut lääkevalmisteet ja Atazanavir Mylan
 - rifampisiini, tuberkuloosin hoidossa käytettävä antibiootti
 - astemitsoli tai terfenadiini (käytetään yleensä allergisten oireiden hoitoon; näitä lääkkeitä saatetaan myydä myös ilman reseptiä), sisapridi (käytetään refluksitaudin hoitoon, kutsutaan joskus närästyksiksi), pimotsidi (käytetään skitsofrenian hoitoon), kinidiini ja bepridiili (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon), ergotamiini, dihydroergotamiini,

ergonoviini, metyyliergonoviini (käytetään päänsäryn hoitoon) ja alfutsosiini (käytetään eturauhasen liikakasvun hoitoon)

- ketiapiini (käytetään skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vaikean masennuksen hoitoon)
- lurasidoni (käytetään skitsofrenian hoitoon)
- lääkkeet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste)
- triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään nukahtamislääkkeenä ja/tai ahdistuneisuuden lievittämiseen)
- simvastatiini ja lovastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- gratsopreviiria sisältävät valmisteet, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteännoksinen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon).

Älä käytä Atazanavir Mylan -valmisteen kanssa sildenafiliä, silloin kun tämä on tarkoitettu keuhkoverenpainetaudin hoitoon. Sildenafiliä käytetään myös erektiohäiriön hoitoon. Kerro lääkärillesi, jos käytät sildenafiliä erektiohäiriön hoitoon.

Kerro lääkärille heti, jos käytät jotakin näistä valmisteista.

Varoitukset ja varotoimet

Atazanavir Mylan ei paranna HIV-infektiota. Sinulle saattaa edelleen kehittyä HIV-infektioon liittyviä infektoita tai muita sairauksia. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Jotkut potilaat saattavat tarvita erityishuomiota ennen Atazanavir Mylan -hoitoa tai hoidon aikana. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Atazanavir Mylan -valmistetta ja varmista, että lääkäri tietää:

- jos sinulla on hepatiitti B- tai C eli maksatulehdus
- jos sinulla ilmenee merkkejä tai oireita sappikivistä (kipua vatsan oikealla puolella)
- jos sinulla on A- tai B-tyypin hemofilia eli verenvuototauti
- jos saat hemodialyysihoitoa

Atatsanaviiri voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.

Atatsanaviirihoitoa saavilla potilailla on esiintynyt munuaiskiviä. Ilmoita heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu munuaiskiviin viittaavia oireita (kylkikipua, verta virtsassa, kipua virtsatessa).

Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektioon liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektoita vastaan. Jos havaitset tulehdustyypisiä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihaskuivoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkiput (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Atatsanaviiria saavilla potilailla on esiintynyt hyperbilirubinemiaa (veren bilirubiinipitoisuuden nousua). Tämän oireita ovat kellertävä iho ja silmän valkuaiset. Jos huomaat jonkin näistä oireista, kerro siitä lääkärille.

Atatsanaviiria käyttäneillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen vakavaa ihottumaa, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää. Jos sinulla ilmenee ihottumaa, kerro siitä heti lääkärille.

Jos havaitset muutoksen sydämen lyöntitiheydessä (sydämen rytmin muutoksia), kerro siitä lääkärille.

Atazanavir Mylan -valmistetta käyttävät lapset saattavat tarvita sydänvalvontaa. Lapsesi lääkäri päättää tästä.

Lapset

Älä anna tätä lääkettä lapsille, jotka ovat alle 3 kuukauden ikäisiä ja alle 5 kg:n painoisia.

Atazanavir Mylan käyttöä ei ole tutkittu alle 3 kuukauden ikäisillä ja alle 5 kg:n painoisilla lapsilla vakavien haittojen riskistä johtuen.

Muut lääkevalmisteet ja Atazanavir Mylan

Älä käytä Atazanavir Mylan -valmistetta tiettyjen lääkkeiden kanssa. Nämä on listattu kohdassa Älä ota Atazanavir Mylan -valmistetta, osan 2 alussa.

On myös muita lääkkeitä, jotka eivät ehkä sovi yhteen Atazanavir Mylan -hoidon kanssa.

Kerro lääkärille tai apteekkikhenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää ilmoittaa seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- muut HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. indinaviiri, nevirapiini ja efavirentsi)
- bosepreviiri (hepatiitti C:n hoitoon)
- sildenafili, vardenafiili tai tadalafili (käytetään miesten impotenssin (erektiohäiriöiden) hoitoon)
- jos käytät ehkäisytabletteja (**”pillerit”**) raskauden ehkäisyyn Atazanavir Mylanin kanssa, varmista, että käytät sitä tarkasti lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti ja et unohda annoksen ottamista
- jos käytät jotain mahahaposta johtuvien sairauksien hoitoon käytettävistä lääkkeistä (esim. antasidemia, jotka otetaan 1 tunti ennen tai 2 tuntia Atazanavir Mylanin ottamisen jälkeen, H₂-salpaajia kuten famotidiinia tai protonipumpun estäjiä kuten omepratsolia)
- verenpainelääkkeet, sydämen sykettä hidastavat lääkkeet tai rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, diltiatseemi, systeeminen lidokaiini, verapamiili)
- atorvastatiini, pravastatiini ja fluvastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- salmeteroli (astmalääke)
- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi (elimistön immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä)
- eräät antibiootit (rifabutiini, klaritromysiini)
- ketokonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli (sienilääkkeet)
- varfariini (veren hyytymistä estävä lääke, nk. ”verenohennuslääke”)
- karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, lamotrigiini (epilepsialääkkeitä)
- irinotekaani (syöpälääke)
- rauhoittavat lääkkeet (esim. injektiona annettava midatsolaami)
- buprenorfiini (käytetään opiaattien vieroitusoireiden hoitoon ja kivun lievitykseen).

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa, jota otetaan yhdessä Atazanavir Mylanin kanssa. On tärkeää kertoa lääkärille jos käytät flutikasoni- tai budesonidilääkitystä (näitä lääkkeitä käytetään allergiaoireiden tai astman hoitoon nenän kautta tai inhalaatioannosteluna).

Atazanavir Mylanin ruuan ja juoman kanssa

On tärkeää, että otat Atazanavir Mylan -annoksesi ruoan kanssa (aterian tai tukevan välipalan yhteydessä), koska se helpottaa lääkeaineen imeytymistä elimistöön.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Atatsanaviiri, Atazanavir Mylan -valmisteen vaikuttava aine, erittyy ihmisen rintamaitoon. Atazanavir Mylan -hoidon aikana ei pitäisi imettää. HIV-tartunnan saaneiden naisten ei pitäisi imettää, sillä virus saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos tunnet huimausta tai pyörrytystä, älä aja tai käytä koneita, ja ota heti yhteyttä lääkäriin.

Atazanavir Mylan sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut sinulle, että et siedä joitakin sokerilajeja (sinulla on esim. laktoosi-intoleranssi), ota yhteyttä lääkäriin ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

3. Miten Atazanavir Mylan -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Näin voit varmistaa, että lääke tehoaa parhaalla mahdollisella tavalla, ja hidastat viruksen resistenssin kehittymistä lääkettä vastaan.

Suositeltu annos aikuisille on 300 mg Atazanavir Mylan -kapseleita kerran vuorokaudessa ja siihen yhdistettynä 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa ruoan kanssa ja yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkäri saattaa sovittaa Atazanavir Mylan -annoksesi muun HIV-hoitosi mukaan.

Lapsille (6-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) lapsen lääkäri määrää oikean annoksen, joka perustuu lapsen painoon. Atazanavir Mylan -kapseleiden annos lapsille lasketaan painon perusteella ja annos otetaan kerran vuorokaudessa ruoan ja 100 mg ritonaviirin kanssa, kuten alla esitetään:

Kehonpaino (kg)	Atazanavir Mylan -annos kerran vuorokaudessa (mg)	Ritonaviiriannos* kerran vuorokaudessa (mg)
15–alle 35	200	100
Vähintään 35	300	100

*Voidaan käyttää ritonaviirikapseleita, -tabletteja tai -oraaliliuosta.

Muita lääkemuuotoja saattaa olla käytettävissä vähintään 3 kuukauden ikäisille ja vähintään 5 kg:n painoisille lapsille. Siirtymistä muista lääkemuuodoista kapseleihin suositellaan heti kun potilaat kykenevät toistuvasti nielemään kapseleita.

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen vaihdettaessa muista lääkemuuodoista kapseleihin. Lääkäri päättää sopivan annoksen lapsesi painoon perustuen.

Atazanavir Mylan -valmisteelle ei ole olemassa annossuosituksia alle 3 kuukauden ikäisille lapsipotilaille.

Ota Atazanavir Mylan -kapselit ruoan kanssa (aterian tai tukevan välipalan yhteydessä). Niele kapselit kokonaisina. **Älä avaa kapseleita.**

Jos otat enemmän Atazanavir Mylan -kapseleita kuin sinun pitäisi

Ihon ja/tai silmien kellertämistä ja sydämen rytmihäiriöitä (QTc-ajan pidentyminen) voi esiintyä, jos otat tai lapsesi ottaa liikaa Atazanavir Mylan -valmistetta.

Jos olet vahingossa ottanut enemmän Atazanavir Mylan -kapseleita kuin lääkäri on suositellut, ota heti yhteyttä HIV-infektiotasi hoitavaan lääkäriin tai lähimpään sairaalaan ja pyydä ohjeita.

Jos unohtat ottaa Atazanavir Mylan -annoksesi

Jos unohtat ottaa yhden annoksen, ota unohtunut annos mahdollisimman pian ruoan kanssa ja ota sen jälkeen seuraava annos normaaliin aikaan. Jos seuraavan annoksen aika on jo lähellä, älä ota unohtunutta annosta. Odota ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. **Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.**

Jos lopetat Atazanavir Mylan -kapseleiden oton

Älä lopeta Atazanavir Mylan -kapseleiden ottoa keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. HIV-infektiota hoidettaessa ei ole aina helppoa erottaa, mitkä vaikutukset johtuvat Atazanavir Mylan -hoidosta, mitkä muista käyttämistäsi lääkkeistä ja mitkä itse HIV-infektiosta. Kerro lääkärille, jos havaitset muutoksia terveydentilassasi.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Ihottumaa ja vaikeaa kutinaa on ilmoitettu hoidon yhteydessä. Ihottuma yleensä häviää kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, eikä vaadi muutosta Atazanavir Mylan -hoitoosi. Vaikea ihottuma voi ilmaantua muiden, mahdollisesti vakavien oireiden yhteydessä. Lopeta Atazanavir Mylan -valmisteen käyttö välittömästi ja ota yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy flunssan kaltaisia oireita, rakkuloita, kuumetta, limakalvovaurioita suussa, lihas- tai nivelkipua, kasvojen turvotusta tai silmätulehdusta, joka aiheuttaa silmän punoitusta (konjunktiviitti), kivuliaita, lämpimiä tai punaisia patteja (noduleita).
- Ihon tai silmänvalkuaisen kellastumista on havaittu yleisesti hoidon aikana. Kellastuminen johtuu veren bilirubiinipitoisuuden suurenemisesta. Tämä haittavaikutus ei yleensä ole vaarallinen aikuisille ja yli kolmen kuukauden ikäisille lapsille, mutta saattaa olla oire vakavammasta sairaudesta. Jos ihosi tai silmäsi kellastuvat, kerro lääkärille välittömästi.
- Sydämensykkeeseen saattaa tulla satunnaisesti muutoksia. Kerro lääkärille välittömästi jos sinua pyörryttää, huimaa tai jos yhtäkkiä pyörryt. Nämä saattavat olla vakavan sydänsairauden oireita.
- Maksaongelmia saattaa ilmetä harvoin. Lääkäri määrää sinut verikokeisiin ennen Atazanavir Mylan -hoidon aloittamista ja sen aikana. Jos sinulla on maksasairaus, mukaan lukien B- tai C-hepatiitti, maksasairautesi saattaa vaikeutua. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tummaa (teen väristä) virtsaa, kutinaa, ihon tai silmän kellastumista, vatsan alueen kipua, vaaleita ulosteita tai pahoinvointia.
- Sappirakkoon liittyviä ongelmia ilmenee satunnaisesti Atazanavir Mylan käyttäjillä. Sappirakkoon liittyvien haittavaikutusten oireisiin kuuluu esim. kipu vatsan yläoikealla tai yläosassa, pahoinvointi, oksentelu, kuume, ihon ja silmien kellastuminen.
- Atazanaviiri voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.
- Munuaiskiviä havaitaan satunnaisesti Atazanavir Mylan käyttäjillä. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on munuaiskivien oireita, kuten alaselän tai alavatsan kipua, verta virtsassa tai kipua virtsatessa.

Muita haittavaikutuksia, joita atazanaviiri-hoitoa saaneet potilaat ovat ilmoittaneet:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä):

- päänsärky
- oksentelu, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt

- uupumus (äärimmäinen väsymys).

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta):

- perifeerinen neuropatia (tunnottomuus, heikkous, kihelmöinti tai kipu käsivarsissa ja jaloissa)
- yliherkkyys (allerginen reaktio)
- astenia (epätavallinen väsymys tai heikotus)
- painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
- masennus, ahdistuneisuus, unihäiriöt
- desorientaatio (ajan ja paikan tajun hämärtyminen), muistinmenetyt, huimaus, uneliaisuus, epänormaalit unet
- pyörtyminen, hypertensio (verenpaineen nousu)
- hengenahdistus
- haimatulehdus, gastriitti, suutulehdus ja aftat, makuaistin häiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen, vatsan pingotus
- angioedeema (vaikea iho- ja muu kudosturvotus, useimmiten huulissa tai silmäluomissa)
- hiustenlähtö, kutina
- lihasatrofia (lihasten surkastuminen), nivelkipu, lihaskipu
- interstitiaalinfriitti (munuaistulehdus), hematuria (verta virtsassa), proteinuria (proteiineja virtsassa), tiheä virtsaamistarve
- gynekomastia (rintojen suureneminen miehillä)
- rintakipu, yleinen sairauden tunne, kuume
- nukkumisvaikeudet

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä tuhannesta):

- kävelyvaikeudet
- turvotus
- hepatosplenomegalia (maksan ja pernan suureneminen)
- myopatia (lihassärky tai lihasten arkuus tai heikkous, ei liikunnan aiheuttama)
- munuaiskipu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Atazanavir Mylan -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä, pahvipakkauksessa tai läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Purkit: Käytä avattu pakkaus 90 päivän sisällä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Atazanavir Mylan sisältää

Atazanavir Mylan 150 mg kapseli, kova

- Vaikuttava aine on atatsanaviiri. Yksi kapseli sisältää 150 mg atatsanaviiria (sulfaattina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti (katso kohta 2, "Atazanavir Mylan sisältää laktoosia"), krospovidoni, magnesiumstearaatti. Kapselin kuori ja painoväri sisältävät punaista rautaoksidia (E172), titaanidioksidia (E171), patenttisinistä V (E131), liivatetta, sellakkaa, propyleeniglykolia, tiivistettyä ammoniakkiliuosta, mustaa rautaoksidia (E172), kaliumhydroksidia.

Atazanavir Mylan 200 mg kapseli, kova

- Vaikuttava aine on atatsanaviiri. Yksi kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti (katso kohta 2, "Atazanavir Mylan sisältää laktoosia"), krospovidoni, magnesiumstearaatti. Kapselin kuori ja painoväri sisältävät titaanidioksidia (E171), indigokarmiinia (E132), keltaista rautaoksidia (E172), patenttisinistä V (E131), liivatetta, sellakkaa, propyleeniglykolia, tiivistettyä ammoniakkiliuosta, mustaa rautaoksidia (E172), kaliumhydroksidia.

Atazanavir Mylan 300 mg kapseli, kova

- Vaikuttava aine on atatsanaviiri. Yksi kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, krospovidoni, magnesiumstearaatti. Kapselin kuori ja painoväri sisältävät keltaista rautaoksidia (E172), punaista rautaoksidia (E172), titaanidioksidia (E171), patenttisinistä V (E131), liivatetta, sellakkaa, propyleeniglykolia, tiivistettyä ammoniakkiliuosta, mustaa rautaoksidia (E172), kaliumhydroksidia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Atazanavir Mylan 150 mg kovat kapselit ovat vihertävansinisiä ja sinisiä, läpinäkymättömiä, kapseleita, joiden kansiosaan ja pohjaosaan on painettu mustalla teksti "MYLAN", jonka alla on teksti "AR150".

Atazanavir Mylan 200 mg kovat kapselit ovat sinisiä ja vihertävansinisiä, läpinäkymättömiä, kapseleita, joiden kansiosaan ja pohjaosaan on painettu mustalla teksti "MYLAN", jonka alla on teksti "AR200".

Atazanavir Mylan 300 mg kovat kapselit ovat punaisia ja vihertävansinisiä, läpinäkymättömiä, kapseleita, joiden kansiosaan ja pohjaosaan on painettu mustalla teksti "MYLAN", jonka alla on teksti "AR300".

Atazanavir Mylan 150 mg kapseli, kova

Tämä lääke on saatavana läpipainopakkauksissa, jotka sisältävät 60 tai 60 x 1 (kerta-annos) kapselia tai purkeissa, jotka sisältävät 60 kovaa kapselia.

Atazanavir Mylan 200 mg kapseli, kova

Tämä lääke on saatavana läpipainopakkauksissa, jotka sisältävät 30, 60 tai 60 x 1 (kerta-annos) kapselia tai purkeissa, jotka sisältävät 60 kovaa kapselia.

Atazanavir Mylan 300 mg kapseli, kova

Tämä lääke on saatavana läpipainopakkauksissa, jotka sisältävät 30 tai 30 x 1 (kerta-annos) kapselia tai purkeissa, jotka sisältävät 30 tai 90 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

McDermott Laboratories toiminimellä Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irlanti

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan AB
Tlf: +46 855 522 750
(Sverige)

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: +49-(0) 6172 888 01

Nederland

Mylan B.V.
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan AB
Tel: +46 855 522 750
(Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: +48 22 564 64 00

France

Mylan S.A.S.

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland

Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Mylan AB

Tel: +46 855 522 750

(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A

Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.

Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA

Tel: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: +351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.

Tel: +386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s r. o

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>.