

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Atazanavir Mylan 150 mg hörð hylki  
Atazanavir Mylan 200 mg hörð hylki  
Atazanavir Mylan 300 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

### 150 mg hylki

Í hverju hylki eru 150 mg atazanavír (sem súlfat)

### 200 mg hylki

Í hverju hylki eru 200 mg atazanavír (sem súlfat)

### 300 mg hylki

Í hverju hylki eru 300 mg atazanavír (sem súlfat)

### Hjálparefni með þekkta verkun

#### 150 mg hylki

Í hverju hylki eru 84 mg laktósaeinhýdrat

#### 200 mg hylki

Í hverju hylki eru 112 mg laktósaeinhýdrat

#### 300 mg hylki

Í hverju hylki eru 168 mg laktósaeinhýdrat

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hörð hylki

### 150 mg hylki

Atazanavir Mylan 150 mg hylki eru grænblá og blá ógegnsæ gelatínhylki með harðri skel, fyllt með hvítu eða fölgulu dufti og eru um það bil 19,3 mm að lengd.

Áslæg prentun er á hylkinu sem er merkt með „MYLAN“ fyrir ofan „AR150“ með svörtu bleki á lokið og botninn.

### 200 mg hörð hylki

Atazanavir Mylan 200 mg hylki eru blá og grænblá ógegnsæ gelatínhylki með harðri skel, fyllt með hvítu eða fölgulu dufti og eru um það bil 21,4 mm að lengd.

Áslæg prentun er á hylkinu sem er merkt með „MYLAN“ fyrir ofan „AR200“ með svörtu bleki á lokið og botninn.

### 300 mg hörð hylki

Atazanavir Mylan 300 mg hylki eru rauð og grænblá ógegnsæ gelatínhylki með harðri skel, fyllt með hvítu eða fölgulu dufti og eru um það bil 23,5 mm að lengd.

Áslæg prentun er á hylkinu sem er merkt með „MYLAN“ fyrir ofan „AR300“ með svörtu bleki á lokið og botninn.

## **4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

### **4.1 Ábendingar**

Atazanavir Mylan, gefið samhliða rítónavír í litlum skömmtum í samsettri meðferð með öðrum andretróvirulyfjum, er ætlað til meðferðar á fullorðnum og börnum 6 ára og eldri með HIV-1 sýkingu (sjá kafla 4.2).

Byggt á fánlegum niðurstöðum veirurannsóknna og klínískra rannsókna hjá fullorðnum er ekki búist við veirueyðandi áhrifum hjá sjúklingum með stofna sem eru ónæmir fyrir mörgum próteasahemlum ( $\geq 4$  PI stökkbreytingar).

Val á Atazanavir Mylan hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem hafa áður fengið meðferð með andretróvirulyfjum á að byggjast á einstaklingsbundnum næmisprófum og meðferðarsögu sjúklunga (sjá kafla 4.4 og 5.1).

### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Sérfræðingur með reynslu í meðferð á HIV sýkingu skal hefja meðferðina.

#### Skammtar

##### *Fullorðnir:*

Ráðlagður skammtur atazanavír er 300 mg einu sinni á dag með 100 mg rítónavír einu sinni á dag með mat. Rítónavír er notað sem örvun (booster) fyrir lyfjahvörf atazanavírs (sjá kafla 4.5 og 5.1). Sjá einnig kafla 4.4, Notkun ásamt rítónavíri aðeins hætt við takmarkandi skilyrði.

*Börn (6 ára til yngri en 18 ára og sem vega að minnsta kosti 15 kg):* Skammtur atazanavír hylkja fyrir börn er ákvarðaður út frá líkamspýngd eins og fram kemur í töflu 1 og á ekki að vera stærri en ráðlagður skammtur fyrir fullorðna. Atazanavir Mylan hylki verður að taka ásamt rítónavír og þau á að taka með mat.

<b>Tafla 1: Skammtar Atazanavir Mylan hylkja með rítónavír fyrir börn (6 ára til yngri en 18 ára og sem vega að minnsta kosti 15 kg)</b>		
<b>Líkamspýngd (kg)</b>	<b>Atazanavir Mylan skammtur einu sinni á dag</b>	<b>rítónavír skammtur einu sinni á dag<sup>a</sup></b>
15 til minna en 35	200 mg	100 mg
að minnsta kosti 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Rítónavír hylki, töflur eða mixtúra.

*Börn (að minnsta kosti 3 mánaða gömul og sem vega að minnsta kosti 5 kg):* Aðrar tegundir lyfið getur verið í boði fyrir börn að minnsta kosti 3 mánaða og vega amk 5 kg. Skipt í hylki frá öðrum lyfjaformum er hvatt um leið og sjúklingar eru fær um að stöðugt gleyp hylki.

Breyting á skammti getur komið fram þegar skipt milli annarra lyfjaforma og hylki. Læknirinn mun ákveða réttan skammt miðað við þýngd barnsins.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum. Ekki er mælt með Atazanavir Mylan ásamt rítónavír hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Atazanavír með rítónavír hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Atazanavir Mylan með rítónavír á að nota með varúð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með í meðallagi alvarlega skerta/alvarlega skerta lifrarstarfsemi eiga ekki að nota Atazanavir Mylan ásamt rítónavíri (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Ef notkun rítónavírs er hætt eftir ráðlagða upphafsmeðferð sem er örvuð með rítónavíri (sjá kafla 4.4) má halda áfram atazanavír meðferð án örvunar hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi með 400 mg skammti og hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi en minnka skal skammtinn í 300 mg einu sinni á sólarhring, gefið með mat (sjá kafla 5.2). Atazanavír meðferð án örvunar má ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

## Meðganga og eftir fæðingu

### *Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu*

Ekki er víst að útsetning fyrir atazanavír sé nægileg eftir atazanavír 300 mg ásamt rítónavír 100 mg, einkum þegar virkni atazanavírs eða jafnvel allrar meðferðarinnar getur verið skert vegna lyfjaónæmis. Þar sem takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi og vegna einstaklingsbundins breytileika á meðgöngu má hugleiða þéttmælingu lyfsins í blóði til að tryggja fullnægjandi útsetningu,

Gert er ráð fyrir að frekari hætta sé á minnkaðri útsetningu fyrir atazanavír þegar atazanavír er gefið ásamt lyfjum sem vitað er að draga úr útsetningu þess (t.d. tenófóvír dísóproxíl eða H<sub>2</sub>-viðtakablokkar).

- Ef þörf er á tenófóvír dísóproxíl eða H<sub>2</sub>-viðtakablokka þarf hugsanlega að auka skammtinn í atazanavír 400 mg með rítónavír 100 mg í samræmi við þéttmælingu (sjá kafla 4.6 og 5.2).
- Notkun atazanavírs ásamt rítónavír á meðgöngu er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem fá bæði tenófóvír dísóproxíl og H<sub>2</sub>-viðtakablokka.

(Sjá kafla 4.4, Notkun ásamt rítónavíri aðeins hætt við takmarkandi skilyrði).

### *Eftir fæðingu*

Í kjölfar hugsanlegrar minnkunar á útsetningu fyrir atazanavír á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu, getur útsetning fyrir atazanavír aukist tvo fyrstu mánuði eftir fæðingu (sjá kafla 5.2). Því þarf að fylgjast náið með sjúklingum eftir fæðingu með tilliti til aukaverkana.

Á þessu tímabili eru sömu skammtar ráðlagðir handa sjúklingum eftir fæðingu og öðrum sjúklingum, þar með talið þeim sem fá samhliða lyf sem vitað er að hafa áhrif á útsetningu fyrir atazanavír (sjá kafla 4.5).

### *Börn (yngri en 3 mánaða gömul)*

REYATAZ er ekki ætlað börnum yngri en 3 mánaða vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi sérstaklega er höfð í huga hugsanleg hætta á gulufárstaugakvilla (kernicterus).

## Lyfjagjöf

Til inntöku. Hylkin á að gleypa heil.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Atazanavir Mylan má ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega lifrabilun (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2). Atazanavir Mylan ásamt rítónavíri má ekki nota hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega lifrabilun (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Samhliðagjöf með simvastatíni eða lóvastatíni (sjá kafla 4.5).

Samsetning með rifampicini (sjá kafla 4.5).

Samsetning með PDE5 hemlinum síldenafil þegar ábendingin er lungnaháþrýstingur (sjá kafla 4.5). Sjá kafla 4.4 og 4.5 varðandi samhliða gjöf síldenafil þegar það er gefið við rístruflunum.

Samhliðagjöf með lyfjum sem eru hvarfefni P450 ísóensímsins CYP3A4 og eru með þröngt lækningalegt bil (t.d. quetiapín, lurasidon, alfuzosín, astemizól, terfenadín, cisapríð, pímozíd, kínidín, bepridíl, triazolam, mídazolam til inntöku (gæta skal varúðar þegar mídazolam er gefið sem stungulyf/innrennslislyf, sjá kafla 4.5) og korndrjúlaalkalóíða, einkum ergotamín, díhýdróergotamín, ergonóvín, metýlergonovín) (sjá kafla 4.5).

Gjöf samhliða lyfjum sem innihalda grazoprevir m.a. samsetningar með föstum elbasvir/grazoprevir skammti (notað við langvinnri lifrabólgu C) (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf með vörum sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort, *Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi virkni með andretróveirumeðferð minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Atazanavir með rítónavir í stærri skömmtum en 100 mg einu sinni á dag hefur ekki verið metið klínískt. Stærri skammtar af rítónavir geta breytt öryggi atazanavírs (áhrif á hjarta, of hátt kólesteról í blóði) og eru því ekki ráðlagðir. Einungis þegar atazanavir með rítónavir er gefið samhliða efavirenz er hugsanlegt að auka skammt rítónavírs í 200 mg einu sinni á dag. Í þeim tilvikum skal hafa náð klínískt eftirlit (sjá kaflann Milliverkanir við önnur lyf hér að neðan).

#### Sjúklingar, sem einnig eru haldnir öðrum sjúkdómum

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Atazanavir umbrotar aðallega í lifur og aukin þéttni í plasma kom í ljós hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.3). Öryggi og áhrif atazanavírs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með verulega truflun á lifrarstarfsemi. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta meðferð með andretróvirulyfjum eru í aukinni hættu á að fá alvarleg og hugsanlega lífshættuleg viðbrögð í lifur, sjá kafla einnig Samantekt á eiginleikum þessara lyfja (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, m.a. langvinna virka lifrabólgu, er aukin tíðni á óeðlilegri lifrarstarfsemi meðan á meðferð með andretróvirulyfjum stendur og fylgjast þarf náð með sjúklingnum samkvæmt viðtekinni venju. Ef lifrarsjúkdómur versnar hjá þessum sjúklingum þarf hugsanlega að gera hlé á meðferðinni eða stöðva hana.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Samt sem áður er Atazanavir Mylan ekki ráðlagt hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

##### *QT lenging*

Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá einkennalausri skammtaháðri lengingu á PR bili með atazanavíri. Gæta þarf varúðar við notkun lyfja sem vitað er að lengja PR bil. Hjá sjúklingum með

leiðslutruflanir í hjarta (annarrar eða þriðju gráðu gáttasleglarof eða flókið greinrof (complexbundle-branch block)) á að nota Atazanavir Mylan með varúð og aðeins ef ávinningur er meiri en áhætta (sjá kafla 5.1). Gæta skal sérstakrar varúðar þegar Atazanavir Mylan er ávísað ásamt lyfjum sem geta hugsanlega aukið QT bil og /eða hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir (hægur hjartsláttur, meðfætt langt QT, truflun á blóðsaltajafnvægi (sjá kafla 4.8 og 5.3)).

#### *Sjúklingar með dreyrasýki*

Hjá sjúklingum með dreyrasýki A og B og meðhöndlaðir eru með próteasahemlum hefur verið greint frá aukinni blæðingartilhneigingu, m.a. sjálfsprottum margúlum (haematomas) í húð og liðblæðingum. Nokkrir sjúklingar fengu storkuþátt VIII til viðbótar. Í meira en helmingi tilvikanna var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða notkun þeirra hafin aftur ef henni hafði verið hætt. Talið er að um orsakatengsl sé að ræða þó verkunarháttur hafi ekki verið skýrður. Sjúklingar með dreyrasýki þurfa því að vera meðvitaðir um að blæðingar geti hugsanlega aukist.

#### Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykkrtra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum með atazanavir (með eða án rítónavír) að atazanavir valdi minni blóðfituvandamálum en samanburðarlyf.

#### Bilirúbínhækkun í blóði

Tímabundin bilirúbínhækkun í blóði (óbundið bilirúbín) tengd bælingu á UDP-glúkúrónósýl transferasa (UGT) hefur komið í ljós hjá sjúklingum sem fengu atazanavir (sjá kafla 4.8). Hækkun á lifrartransamínösum sem verður við bilirúbínhækkun hjá sjúklingum sem fá Atazanavir Mylan þarf að meta vegna annarra orsaka. Hugleiða þarf aðra meðferð en Atazanavir Mylan meðferð ef gula eða gul augnhvíta reynist óbærileg fyrir sjúklinginn. Ekki er ráðlegt að minnka skammt atazanavírs vegna þess að læknanleg áhrif geta horfið og þol getur myndast.

Indínavír tengist einnig bilirúbínhækkun í blóði (óbundið bilirúbín) vegna bælingar á UGT. Samsetningin atazanavír og indínavír hefur ekki verið rannsökuð og ekki er ráðlagt að gefa þessi lyf samtímis (sjá kafla 4.5).

#### Notkun ásamt rítónavíri aðeins hætt við takmarkandi skilyrði

Ráðlögð staðalmeðferð er atazanavir örvað með rítónavíri sem tryggir bestu þætti í lyfjahvörfum og bælingu veira.

Ekki er ráðlagt að hætta notkun rítónavírs í örvaðri atazanavir meðferð en má íhuga hjá fullorðnum sjúklingum sem fá 400 mg skammt einu sinni á sólarhring með mat við eftirfarandi samsett takmarkandi skilyrði:

- fyrri veirufræðilegur meðferðarrestur ekki til staðar
- veirumagn ekki greinanlegt síðustu 6 mánuði á núverandi meðferð
- veirustofn sem er ekki með HIV veiruónæmi sem tengist stökkbreytingum (resistance associated mutations, RAMs) við núverandi meðferð.

Ekki skal íhuga að gefa atazanavir án rítónavírs sjúklingum sem fá grunnmeðferð sem inniheldur tenófóvír dísóproxíl og samhliða öðrum lyfjum sem minnka aðgengi atazanavírs (sjá kafla 4.5 Ef notkun rítónavírs er hætt í ráðlagðri örvaðri atazanavirmeðferð) eða ef meðferðarheldni er talið ábótavant.

Ekki skal gefa atazanavír án rítónavírs á meðgöngu þar sem talið er að það gæti leitt til of lítillar útsetningar sem skiptir máli fyrir sýkingu móðurinnar og smits í meðgöngu eða fæðingu.

### Gallsteinar

Greint hefur verið frá gallsteinum hjá sjúklingum sem fá atazanavír (sjá kafla 4.8). Hjá nokkrum sjúklingum hefur sjúkráhúsinnlögn reynst nauðsynleg fyrir frekari meðferð og nokkrir sjúklingar fengu fylgikvilla. Ef einkenni um gallsteina koma fram þarf að hugleiða tímabundið hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg.

### Langvinnur nýrnasjúkómur

Við eftirlit eftir markaðssetningu hefur verið greint frá langvinnum nýrnasjúkdómi hjá HIV sýktum sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með atazanavíri, með eða án rítónavírs. Stór, framskyggn áhorfsrannsókn hefur sýnt fram á tengsl milli aukinnar tíðni langvinnis nýrnasjúkdóms og uppsafnaðrar útsetningar eftir meðferð sem byggir á atazanavíri/rítónavíri hjá HIV sýktum sjúklingum sem voru með eðlilegan áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) í upphafi. Þessi tengsl sáust óháð útsetningu fyrir tenófóvír dísóproxíli. Viðhalda skal reglulegu eftirliti með nýrnastarfsemi sjúklinga allan meðferðartímann (sjá kafla 4.8).

### Nýrnasteinakvilli

Greint hefur verið frá nýrnasteinakvilla hjá nokkrum sem fá atazanavír (sjá kafla 4.8). Hjá nokkrum sjúklingum hefur sjúkráhúsinnlögn reynst nauðsynleg fyrir frekari meðferð og nokkrir sjúklingar fengu fylgikvilla. Í nokkrum tilvikum hefur nýrnasteinakvilli tengst bráðri nýrnabilun eða skertri nýrnastarfsemi. Ef einkenni nýrnasteinakvilla koma fram þarf að hugleiða tímabundið hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg.

### Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróvirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróvirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða staðbundnar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hinsvegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróvirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

### Útbrot og tengd heilkenni

Útbrot eru yfirleitt væg til meðalalvarleg dröfnuörðuútbrot sem koma fram á fyrstu 3 vikum meðferðar með atazanavír.

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt (erythema multiforme), citrunarútbrotum og lyfjaútbrotum með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) hjá

sjúklingum sem fá atazanavír. Sjúklingum á að leiðbeina varðandi einkennin og fylgjast á náið með viðbrögðum í húð. Hætta á notkun atazanavírs ef veruleg útbrot koma fram.

Bestur árangur næst með snemmgreiningu og að hætta notkun þeirra lyfja sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum. Ef Stevens-Johnson heilkenni eða lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) sem tengist notkun atazanavírs koma fram á ekki að hefja notkun atazanavírs á ný.

### Milliverkanir við önnur lyf

Ekki er ráðlagt að nota Atazanavir Mylan samhliða atorvastatíni (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun Atazanavir Mylan og nevírapíns eða efavírenz er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Ef samhliða notkun Atazanavir Mylan og bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) er nauðsynleg, þarf að hugleiða aukningu á skammti Atazanavir Mylan í 400 mg og rítónavír í 200 mg ásamt nánu klínísku eftirliti, þegar þau eru gefin í samsettri meðferð með efavírenz.

Atazanavír umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Ekki er ráðlagt að gefa Atazanavir Mylan með lyfjum sem hvata CYP3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

PDE5 hemlar til meðferðar á rístruflunum: gæta skal sérstakrar varúðar þegar PDE5 hemlum er ávísað (sildenafil, tadalafil eða vardenafil) til meðferðar á rístruflunum hjá sjúklingum sem fá Atazanavir Mylan. Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf Atazanavir Mylan og þessara lyfja auki þéttni þeirra verulega og geti valdið aukaverkunum sem tengjast PDE5 t.d.lágum blóðþrýstingi, breytingu á sjón og sístöðu getnaðarlíms (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf vorikónazóls og Atazanavir Mylan ásamt rítónavír er ekki ráðlögð nema mat á ávinningi/áhættu réttlæti notkun vorikónazóls.

Hjá flestum sjúklingum er gert ráð fyrir minnkaðri útsetningu fyrir vorikónazól og atazanavír. Hjá litlum hluta sjúklinga sem eru án virkrar CYP2C19 samsætu er gert ráð fyrir marktækt aukinni útsetningu fyrir vorikónazól (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun Atazanavir Mylan/rítónavír og flútikasóns eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættan á almennum barksteraáhrifum, að meðtöldu Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun salmeteróls og Atazanavir Mylan getur valdið auknum aukaverkunum á hjarta og æðar sem tengjast salmeteróli. Samhliða gjöf salmeteróls og Atazanavir Mylan er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Frásog atazanavírs getur minnkað þegar sýrustig magans eykst, óháð ástæðu.

Ekki er ráðlagt að gefa Atazanavir Mylan samtímis prótónpumpuhemlum (sjá kafla 4.5). Ef talið er óhjákvæmilegt að gefa Atazanavir Mylan og prótónpumpuhemla samtímis, skal fylgjast náið með klínísku ástandi ef skammtur atazanavírs er aukinn í 400 mg með 100 mg af rítónavír, skammtar af prótónpumpuhemlum eiga ekki að vera hærri en sem samsvarar 20 mg af ómeprazóli.

Samhliða gjöf atazanavírs og annarra hormóna getnaðarvarnalyfja eða getnaðarvarnalyfja til inntöku sem innihalda prógestógen önnur en norgestimat eða norethindrón hefur ekki verið rannsökuð og á því að forðast hana (sjá kafla 4.5).

### Börn

#### *Öryggi*

Einkennalaus lenging á PR bili kom oftast fram hjá börnum en fullorðnum sjúklingum.



Greint var frá einkennalausum fyrstu- og annarrar gráðu gáttasleglarofi hjá börnum (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem vitað er að lengja PR bil. Hjá börnum með leiðslutruflanir í hjarta (gáttasleglarof sem er af annarri gráðu eða meira, eða flókið greinrof (complex bundle-branch block)) á að nota Atazanavir Mylan með varúð og aðeins ef ávinningur er meiri en áhætta. Ráðlagt er að fylgjast með hjartastarfsemi á grundvelli klínískra upplýsinga (t.d. hæglætti).

#### Verkun

Atazanavir/rítónavir verkar ekki á fjölonæma stökkbreytta veirustofna.

#### Hjálparefni

##### Mjólkursykur

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þegar atazanavir og rítónavir eru gefin samtímis gæti milliverkun umbrotsefna rítónavírs verið yfirgnæfandi því rítónavir er öflugri CYP3A4 hemill en atazanavir. Áður en meðferð með Atazanavir Mylan og rítónavíri hefst þarf að athuga Samantekt á eiginleikum rítónavírs.

Atazanavir umbrotnar í lifur fyrir tilstuðlan CYP3A4. Það hamlar CYP3A. Þess vegna á ekki að nota Atazanavir Mylan ásamt lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 og eru með þröngt lækningalegt bil. quetiapín, lurasídon, alfuzosín, astemizól, terfenadín, cisapríð, pímozíð, kínidín, beprídíl, tríazólám, mídazólám til inntöku og korndrjúlaalkalóíðum, einkum ergotamín og díhýdróergotamín (sjá kafla 4.3).

Ekki má gefa atazanavir samhliða lyfjum sem innihalda grazoprevir m.a. samsetningar með föstum elbasvir/grazoprevir skammti (notað við langvinnri lifrabólgu C) vegna aukinnar þéttni grazoprevírs og elbasvírs í plásma og hugsanlega aukinni hættu á ALT hækkun í tengslum við aukna þéttni grazoprevírs (sjá kafla 4.3).

#### Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli atazanavírs og annarra lyfja eru talin upp í töflunni hér fyrir neðan (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“). 90% öryggisbil (CI) er gefið upp innan sviga ef það er fyrir hendi. Rannsóknirnar sem kynntar eru í töflu 2 voru gerðar á heilbrigðum einstaklingum nema annað komi fram. Mikilvægt er að margar rannsóknir voru gerðar með óörvuðu atazanavíri, en það er ekki ráðlögð meðferð með atazanavíri (sjá kafla 4.4).

Ef það er lækisfræðilega réttmætt að hætta notkun rítónavírs við takmarkandi skilyrði (sjá kafla 4.4), er sérstök athygli vakin á þeim milliverkunum atazanavírs sem geta verið aðrar ef rítónavir er ekki til staðar (sjá upplýsingar hér að neðan í töflu 2).

**Tafla 2: Milliverkanir atazanavírs og annarra lyfja**

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf
<b>LYF VIÐ LIFRARBÓLGU C</b>		

<p><b>Grazoprevir 200 mg einu sinni á dag</b> (atazanavír 300 mg / rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Atazanavír AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavír C<sub>max</sub> ↑12% (↓1% ↑24%) Atazanavír C<sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1.339%) Grazoprevir C<sub>max</sub>: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C<sub>min</sub>: ↑1.064% (↑696% ↑1.602%)</p> <p>Þéttni grazoprevirs jókst stórlega við samhliða gjöf atazanavirs/rítónavirs.</p>	<p>Ekki má gefa atazanavir samhliða elbasvir/grazoprevir vegna marktækrar aukningar á þéttni grazoprevirs í plasma ásamt hugsanlega aukinni hættu á ALT hækkun (sjá kafla 4.3).</p>
<p><b>Elbasvir 50 mg einu sinni á dag</b> (atazanavír 300 mg / rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Atazanavír AUC ↓7% (↓2% ↑17%) Atazanavír C<sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavír C<sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C<sub>max</sub>: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C<sub>min</sub>: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Þéttni elbasvirs jókst þegar það var gefið samhliða atazanaviri/rítónaviri.</p>	
<p><b>ANDRETRÓVEIRULYF</b></p>		
<p><i>Próteasahemlar:</i> Samhliða gjöf atazanavír/rítónavír og annarra próteasahemla hefur ekki verið rannsökuð en gert er ráð fyrir aukinni útsetningu fyrir öðrum próteasahemlum. Því er bannig samhliða gjöf ekki ráðlögð.</p>		
<p><b>Rítónavír 100 mg einu sinni á dag</b>  (atazanavír 300 mg einu sinni á dag)</p> <p>Rannsóknir gerðar á sjúklingum með HIV smit.</p>	<p>Atazanavír AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)*</p> <p>Atazanavír C<sub>max</sub>: ↑120% (↑56% ↑211%)*</p> <p>Atazanavír C<sub>min</sub>: ↑713% (↑359% ↑1.339%)*</p> <p>* Í sameinuðum greiningum var atazanavír 300 mg og rítónavír 100 mg (n=33) borið saman við atazanavír 400 mg án rítónavirs (n=28).</p> <p>Verkunarháttur milliverkana atazanavirs og rítónavirs er CYP3A4 hömlun.</p>	<p>Rítónavír 100 mg einu sinni á dag er notað sem örvunarskammtur fyrir lyfjahlöndur atazanavirs.</p>

<b>Indínavír</b>	Indínavír tengist óbeint bilirúbínhækkun í blóði (óbundið bilirúbín) vegna bælingar á UGT.	Ekki er ráðlagt að gefa atazanavír samtímis indínavíri (sjá kafla 4.4).
<i>Núkleósíð/núkleótíð bakritahemlar(NRTI)</i>		
<b>Lamivúdín 150 mg tvisvar á dag + zídóvúdín 300 mg tvisvar á dag</b> (atazanavír 400 mg einu sinni á dag)	Engin marktæk áhrif á þéttni lamivúdíns og zídóvúdíns komu í ljós.	Byggt á þessum niðurstöðum og þar sem ekki er gert ráð fyrir að rítónavír hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf núkleósíð/núkleótíð bakritahemla, er ekki gert ráð fyrir marktækri breytingu á útsetningu fyrir þessum lyfjum við samhliða gjöf þessara lyfja og atazanavírs.
<b>Abacavír</b>	Ekki er gert ráð fyrir marktækri breytingu á útsetningu fyrir abacavíri þegar abacavír og atazanavír eru gefin samhliða.	
<b>Dídanósín töflur (innihalda stuðpúða (buffer)) 200 mg/stavúdín 40 mg, hvort tveggja stakir skammtar</b> (atazanavír 400 mg stakur skammtur)	<p>Atazanavír, samhliða gjöf ddI+d4T (fastandi)</p> <p>Atazanavír AUC ↓87% (↓92% ↓79%)</p> <p>Atazanavír C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%)</p> <p>Atazanavír C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavír, gefið einni klst. eftir ddI+d4T (fastandi)</p> <p>Atazanavír AUC ↔3% (↓36% ↑67%)</p> <p>Atazanavír C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%)</p> <p>Atazanavír C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Þéttni atazanavírs minnkaði stórlega þegar það var gefið ásamt dídanósíni stuðpúðatöflum og stavúdíni. Verkunarháttur milliverkana er sá að með auknu pH sem tengist sýruhamlandi eiginleikum dídanósín stuðpúðataflna dregur úr leysanleika atazanavírs.</p> <p>Engin marktæk áhrif á þéttni dídanósíns og stavúdíns komu í ljós.</p>	Dídanósín á að taka fastandi 2 klst. eftir atazanavír sem er tekið með mat. Þegar stavúdíni er gefið samhliða atazanavíri er ekki gert ráð fyrir marktækri breytingu á útsetningu fyrir stavúdíni.

<p><b>Dídanósín (sýruhjúphylki)</b> <b>400 mg stakur skammtur</b></p> <p>(atazanavír 300 mg einu sinni á dag með rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Dídanósín (með mat)</p> <p>Dídanósín AUC ↓34% (↓41% ↓27%)</p> <p>Dídanósín C<sub>max</sub> ↓38% (↓48% ↓26%)</p> <p>Dídanósín C<sub>min</sub> ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Engin marktæk áhrif á þéttni atazanavírs komu í ljós þegar það var gefið ásamt dídanósín sýruhjúphylkjum, en lyfjagjöf með mat dregur úr þéttni dídanósíns.</p>	
<p><b>Tenófóvír</b> <b>dísóproxílfúmarat 300 mg einu sinni á dag</b></p> <p>(atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p> <p>300 mg tenófóvír dísóproxílfúmarat jafngildir 245 mg tenófóvír dísóproxíl.</p> <p>Rannsóknir gerðar á sjúklingum með HIV smit</p>	<p>Atazanavír AUC ↓22% (↓35% ↓6%) *</p> <p>Atazanavír C<sub>max</sub> ↓16% (↓30% ↔0%) *</p> <p>Atazanavír C<sub>min</sub> ↓23% (↓43% ↑2%) *</p> <p>* Í sameinuðum greiningum úr nokkrum klínískum rannsóknum, var gerður samanburður á atazanavír/rítónavír 300/100 mg sem var gefið ásamt tenófóvír dísóproxílfúmarati 300 mg (n=39) og atazanavír/rítónavír 300/100 mg (n=33).</p> <p>Verkun atazanavír/rítónavír í samsettri meðferð með tenófóvír dísóproxílfúmarati á meðferðarreindum sjúklingum var sýnd í klínískri rannsókn 045 og í klínískri rannsókn 138 á meðferðaróreyndum sjúklingum (sjá kafla 4.8 og 5.1). Verkunarháttur milliverkunar atazanavírs og tenófóvírs dísóproxílfúmarats er ekki þekktur.</p>	<p>Ráðlagt er að gefa atazanavír 300 mg ásamt rítónavíri 100 mg og tenófóvír dísóproxílfúmarat 300 mg (öll lyfin sem stakur skammtur með mat) þegar tenófóvír dísóproxílfúmarat er gefið samhliða.</p>
<p><b>Tenófóvír</b> <b>dísóproxílfúmarat 300 mg einu sinni á dag</b></p> <p>(atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p> <p>300 mg tenófóvír dísóproxílfúmarat jafngildir 245 mg tenófóvír dísóproxíl.</p>	<p>Tenófóvír dísóproxílfúmarat AUC ↑37% (↑30% ↑45%)</p> <p>Tenófóvír dísóproxílfúmarat C<sub>max</sub> ↑34% (↑20% ↑51%)</p> <p>Tenófóvír dísóproxílfúmarat C<sub>min</sub> ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til aukaverkana sem tengjast tenófóvír dísóproxílfúmarati, m.a. truflun á nýrnastarfsemi.</p>
<p><i>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)</i></p>		

<p><b>Efavírenz 600 mg einu sinni á dag</b></p> <p>(atazanavír 400 mg einu sinni á dag ásamt rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Atazanavír (e.h.): gefið með mat</p> <p>Atazanavír AUC ↔0%(↓9% ↑10%)*</p> <p>Atazanavír C<sub>max</sub> ↑17%(↑8% ↑27%)*</p> <p>Atazanavír C<sub>min</sub> ↓42%(↓51% ↓31%)*</p>	<p>Ekki er mælt með samhliða gjöf efavírenz og atazanavírs (sjá kafla 4.4)</p>
<p><b>Efavírenz 600 mg einu sinni á dag</b></p> <p>(atazanavír 400 mg einu sinni á dag ásamt rítónavír 200 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Atazanavír (e.h.): gefið með mat</p> <p>Atazanavír AUC ↔6% (↓10% ↑26%)*/**</p> <p>Atazanavír C<sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%)*/**</p> <p>Atazanavír C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%)*/**</p> <p>* Samanburður á atazanavír 300 mg/rítónavír 100 mg einu sinni á dag, að kvöldi, án efavírenz. Þessi minnkun á C<sub>min</sub> fyrir atazanavír getur haft neikvæð áhrif á verkun á atazanavírs. Verkunarháttur milliverkana efavírenz/atazanavír er CYP3A4 virkjun.</p> <p>** byggt á fyrirliggjandi (historical) samanburði.</p>	

<p><b>Nevirapín 200 mg tvisvar á dag</b></p> <p>(atazanavír 400 mg einu sinni á dag með ritónavír 100 mg einu sinni á dag)</p> <p>Rannsókn gerð á sjúklingum með HIV smit</p>	<p>Nevirapín AUC ↑26% (↑17% ↑36%)</p> <p>Nevirapín C<sub>max</sub> ↑21% (↑11% ↑32%)</p> <p>Nevirapín C<sub>min</sub> ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavír AUC ↓19% (↓35% ↑2%) *</p> <p>Atazanavír C<sub>max</sub> ↔2% (↓15% ↑24%) *</p> <p>Atazanavír C<sub>min</sub> ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>* Samanburður á atazanavír 300 mg og ritónavír 100 mg án nevirapíns. Þessi minnkun á C<sub>min</sub> fyrir atazanavír getur haft neikvæð áhrif á verkun á atazanavírs. Verkunarháttur milliverkunar nevirapín/atazanavír er CYP3A4 virkjun.</p>	<p>Ekki er mælt með samhliða gjöf nevirapíns og atazanavírs (sjá kafla 4.4)</p>
<p><i>Samrunahemlar</i></p>		
<p><b>Raltegravír 400 mg tvisvar á dag</b> (atazanavír/ritónavír)</p>	<p>Raltegravír AUC ↑41%</p> <p>Raltegravír C<sub>max</sub> ↑24%</p> <p>Raltegravír C<sub>12hr</sub> ↑77%</p> <p>Verkunarháttur er UGT1A1 blokkun.</p>	<p>Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum raltegravírs.</p>
<p><i>Próteasahemlar við lifrabólgu C</i></p>		
<p><b>Boceprevír 800 mg þrisvar á dag</b></p> <p>(atazanavír 300 mg/ritónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>boceprevír AUC ↔5%</p> <p>boceprevír C<sub>max</sub> ↔7%</p> <p>boceprevír C<sub>min</sub> ↔18%</p> <p>atazanavír AUC ↓ 35%</p> <p>atazanavír C<sub>max</sub> ↓ 25%</p> <p>atazanavír C<sub>min</sub> ↓ 49%</p> <p>ritónavír AUC ↓ 36%</p> <p>ritónavír C<sub>max</sub> ↓ 27%</p> <p>ritónavír C<sub>min</sub> ↓ 45%</p>	<p>Þegar atazanavír/ritónavír var gefið samhliða boceprevíri dró úr útsetningu fyrir atazanavíri, sem getur tengst minni verkun og minni stjórn á HIV sýkingunni. Ef nauðsyn krefur má íhuga þessa samhliða gjöf í hverju tilviki fyrir sig hjá sjúklingum þar sem veirumagni er haldið niðri og sem eru með HIV stofna sem hafa ekki myndað þol fyrir meðferðinni. Nauðsynlegt er að auka klínískt eftirlit og eftirlit með blóðrannsóknnum með tilliti til HIV bælingar.</p>
<p><b>SÝKLALYF</b></p>		

<p><b>Claritrómýcin 500 mg tvisvar á dag</b></p> <p>(atazanavír 400 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Claritrómýcin AUC ↑94% (↑75% ↑116%)</p> <p>Claritrómýcin C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%)</p> <p>Claritrómýcin C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH claritrómýcin</p> <p>14-OH claritrómýcin AUC ↓70% (↓74% ↓66%)</p> <p>14-OH claritrómýcin C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%)</p> <p>14-OH claritrómýcin C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavír AUC ↑28% (↑16% ↑43%)</p> <p>Atazanavír C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%)</p> <p>Atazanavír C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Þegar skammtar claritrómýcins eru minnkaðir getur það orðið til þess að þétni 14-OH claritrómýcins verður undir læknanlegum mörkum. Verkunarháttur milliverkunar claritrómýcin/atazanavír er CYP3A4 hömlun.</p>	<p>Ekki er hægt gefa leiðbeiningar um skammtaminnkun, því skal gæta varúðar þegar atazanavír er gefið samhliða claritrómýcini.</p>
<p><b>SVEPPALYF</b></p>		
<p><b>Ketókónazól 200 mg einu sinni á dag</b></p> <p>(atazanavír 400 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Engin marktæk áhrif á þétni atazanavírs komu í ljós.</p>	<p>Ketókónazól og ítrakónazól skal nota með varúð með atazanavír/rítónavír. Ekki er mælt með stórum skömmtum af ketókónazól og ítrakónazól (&gt;200 mg/sólarhring).</p>
<p><b>Ítrakónazól</b></p>	<p>Ítrakónazól er öflugur hemill líkt og ketókónazól og einnig hvarfefni fyrir CYP3A4.</p> <p>Byggt á niðurstöðum frá öðrum örvuðum próteasahemlum og ketókónazóli, þar sem 3-föld aukning varð á AUC fyrir ketókónazól, er gert ráð fyrir að atazanavír/rítónavír auki þétni ketókónazóls eða ítrakónazóls.</p>	

<p><b>Vorikónazól 200 mg tvisvar á dag</b></p> <p>(atazanavír 300 mg/rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p> <p>Einstaklingar sem eru með a.m.k. eina virka CYP2C19 samsætu.</p>	<p>Vorikónazól AUC ↓33% (↓42% ↓22%)</p> <p>Vorikónazól C<sub>max</sub> ↓10% (↓22% ↓4%)</p> <p>Vorikónazól C<sub>min</sub> ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavír AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavír C<sub>max</sub> ↓13% (↓20% ↓4%)</p> <p>Atazanavír C<sub>min</sub> ↓ 20 % (↓28 % ↓10%)</p> <p>Rítónavír AUC ↓12% (↓17% ↓7%)</p> <p>Rítónavír C<sub>max</sub> ↓9% (↓17% ↔0%)</p> <p>Rítónavír C<sub>min</sub> ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Hjá flestum sjúklingum, sem eru með a.m.k. eina virka CYP2C19 samsætu, er gert ráð fyrir minnkaðri útsetningu fyrir vorikónazól og atazanavíri.</p>	<p>Samhliða gjöf vorikónazóls og atazanavírs ásamt rítónavíri er ekki ráðlögð nema mat á ávinningi/áhættu fyrir sjúklinginn réttlæti notkun vorikónazóls (sjá kafla 4.4).</p> <p>Þegar meðferð með vorikónazól er nauðsynleg þarf að ákvarða arfgerð CYP2C19 hjá sjúklingum ef kostur er.</p> <p>Ef þessi samsetning er óumflýjanleg, eru þessar leiðbeiningar því gefnar miðað við stöðu CYP2C19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hjá sjúklingum með a.m.k. eina virka CYP2C19 samsætu er mælt með nánu klínísku eftirliti með tilliti til verkunarbrests vorikónazóls (klínísk einkenni) og atazanavírs (veirufæðileg svörun).</li> <li>- hjá sjúklingum án virkrar CYP2C19 samsætu er mælt með nánu klínísku eftirliti og að fylgjast með rannsóknaniðurstöðum með tilliti til aukaverkana vorikónazóls.</li> </ul> <p>Ef ekki er hægt að ákvarða arfgerð skal fylgjast nákvæmlega með öryggi og verkun.</p>
<p><b>Vorikónazól 50 mg tvisvar á dag</b></p> <p>(atazanavír 300 mg/rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p> <p>Einstaklingar sem eru án virkrar CYP2C19 samsætu.</p>	<p>Vorikónazól AUC ↑561% (↑451% ↑699%)</p> <p>Vorikónazól C<sub>max</sub> ↑438% (↑355% ↑539%)</p> <p>Vorikónazól C<sub>min</sub> ↑765% (↑571% ↑1,020%)</p> <p>Atazanavír AUC ↓20% (↓35% ↓3%)</p> <p>Atazanavír C<sub>max</sub> ↓19% (↓34% ↔0.2%)</p> <p>Atazanavír C<sub>min</sub> ↓ 31 % (↓46 % ↓13%)</p> <p>Rítónavír AUC ↓11% (↓20% ↓1%)</p> <p>Rítónavír C<sub>max</sub> ↓11% (↓24% ↑4%)</p> <p>Rítónavír C<sub>min</sub> ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Hjá örfáum sjúklingum sem eru án virkrar CYP2C19 samsætu er gert ráð fyrir marktækt aukinni útsetningu fyrir vorikónazól.</p>	



<p><b>Flúkónazól 200 mg einu sinni á dag</b></p> <p>(atazanavír 300 mg og rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Engin marktæk breyting varð á þéttni atazanavírs og flúkónazóls þegar atazanavír/rítónavír var gefið ásamt flúkónazól.</p>	<p>Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir flúkónazól og atazanavír.</p>
<p><b>LYF SEM HAFA ÁHRIF Á MÝCOBAKTERÍUR</b></p>		
<p><b>Rifabútín 150 mg tvisvar í viku</b> (atazanavír 300 mg og rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Rifabútín AUC ↑48% (↑19% ↑84%) **</p> <p>Rifabútín C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) **</p> <p>Rifabútín C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-desacetyl-rifabútín AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) **</p> <p>25-O-desacetyl- rifabútín C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) **</p> <p>25-O-desacetyl- rifabútín C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Samanborið við rifabútín 150 mg eitt og sér einu sinni á dag. Heildar rifabútín og 25-O-desacetyl-rifabútín AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Í fyrri rannsóknum kom fram að rifabútín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atazanavírs.</p>	<p>Þegar rifabútín er gefið með atazanavíri er ráðlagður skammtur rifabútíns 150 mg þrisvar í viku á ákveðnum dögum (t.d. mánudagur-miðvikudagur-föstudagur). Hafa skal aukið eftirlit með aukaverkunum tengdum rifabútíni þ.m.t. dauftyrmingafæð og æðahjúpsbólgu þar sem búast má við aukinni útsetningu fyrir rifabútíni. Frekari skammtaminnkun rifabútíns í 150 mg tvisvar í viku á ákveðnum dögum er ráðlögð hjá sjúklingum sem þola ekki 150 mg þrisvar í viku. Hafa skal í huga að ekki er víst að útsetning fyrir rifabútíni verði ákjósanleg eftir 150 mg tvisvar í viku og valdi þannig þoli fyrir rifabútíni og meðferðarbresti. Ekki þarf að breyta skömmtum atazanavírs.</p>
<p><b>Rifampicin</b></p>	<p>Rifampicin er öflugur CYP3A4 virkir sem sýnt hefur verið fram á að valdi 72% lækkun á AUC plasmabéttni atazanavírs, sem getur valdið meðferðabresti og þróun ónæmis. Þegar skammtar atazanavír eða annarra próteasahemla með rítónavíri voru auknir í tilraunum til að vinna bug á minnkaðri útsetningu varð vart við hækkaða tíðni aukaverkana á lifur</p>	<p>Ekki má nota rifampicin samhliða atazanavíri (sjá kafla 4.3).</p>
<p><b>GEÐROFSLYF</b></p>		
<p><b>Quetiapín</b></p>	<p>Vegna hömlunar CYP3A4 af völdum atazanavírs er gert ráð fyrir aukinni þéttni quetiapíns.</p>	<p>Ekki má nota quetiapín ásamt atazanavíri þar sem atazanavír getur aukið quetiapíntengda eiturverkun. Aukin plasmabéttni quetiapíns getur valdið dáí (sjá kafla 4.3).</p>
<p><b>Lurasidon</b></p>	<p>Atazanavír getur aukið plasmabéttni lurasidons vegna CYP3A4 hömlunar.</p>	<p>Samhliðagjöf lurasidon með atazanavír er frábending þar sem það getur aukið lurasidon tengdar eitrarir (sjá kafla 4.3)</p>
<p><b>LYF SEM DRAGA ÚR MAGASÝRU</b></p>		

<i>H<sub>2</sub>-viðtakablokkar</i>		
<b>Án tenófóvírs</b>		
HIV smitaðir sjúklingar sem fá atazanavír/rítónavír í ráðlögðum skömmtum 300/100 mg einu sinni á dag		<b>Sjúklingar sem ekki fá tenófóvír:</b> Ef atazanavír 300 mg ásamt rítónavír 100 mg er gefið samhliða H <sub>2</sub> -viðtakablokkum eiga skammtarnir ekki að vera stærri en sem nemur 20 mg famotidín tvisvar á dag. Ef stærri skammtur H <sub>2</sub> -viðtakablokka er nauðsynlegur (t.d. 40 mg famotidín tvisvar á dag eða sambærilegt) má íhuga að auka skammt atazanavír/rítónavír úr 300/100 mg í 400/100 mg.
<b>Famotidín 20 mg tvisvar á dag</b>	Atazanavír AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavír C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavír C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Famotidín 40 mg tvisvar á dag</b>	Atazanavír AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavír C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavír C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	
Heilbrigðir sjálfboðaliðar sem fá atazanavír/rítónavír í stærri skömmtum þ.e. 400/100 mg einu sinni á dag		
<b>Famotidín 40 mg tvisvar á dag</b>	Atazanavír AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavír C <sub>max</sub> ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavír C <sub>min</sub> ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>Ásamt tenófóvír dísóproxílfúmarat 300 mg einu sinni á dag (jafngildir 245 mg af tenófóvír dísóproxíl)</b>		
HIV smitaðir sjúklingar sem fá atazanavír/rítónavír í ráðlögðum skömmtum 300/100 mg einu sinni á dag		<b>Sjúklingar sem fá tenófóvír dísóproxílfúmarat:</b> Ef atazanavír /rítónavír er gefið samhliða ásamt bæði tenófóvír dísóproxílfúmarat og H <sub>2</sub> -viðtakablokka er ráðlagt að auka skammt atazanavírs í 400 mg ásamt 100 mg af rítónavír. Ekki á að gefa stærri skammt en sem jafngildir famotidíni 40 mg tvisvar á dag.
<b>Famotidín 20 mg tvisvar á dag</b>	Atazanavír AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanavír C <sub>max</sub> ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanavír C <sub>min</sub> ↓19% (↓37% ↑5%) *	
<b>Famotidín 40 mg tvisvar á dag</b>	Atazanavír AUC ↓24% (↓36% ↓11%) * Atazanavír C <sub>max</sub> ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanavír C <sub>min</sub> ↓25% (↓47% ↑7%) *	
HIV smitaðir sjúklingar sem fá atazanavír/rítónavír í stærri skömmtum þ.e. 400/100 mg einu sinni á dag		
<b>Famotidín 20 mg tvisvar á dag</b>	Atazanavír AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavír C <sub>max</sub> ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavír C <sub>min</sub> ↑24 % (↑10% ↑39%)*	
<b>Famotidín 40 mg tvisvar á dag</b>	Atazanavír AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavír C <sub>max</sub> ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavír C <sub>min</sub> ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	

	<p>* Samanbórið við atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt rítónavír 100 mg einu sinni á dag og tenófóvír dísóproxílfúmarat 300 mg, allt sem stakur skammtur með mat.</p> <p>Samanbórið við atazanavír 300 mg ásamt rítónavír 100 mg <i>án tenófóvír dísóproxílfúmarats</i> er gert ráð fyrir að þéttni atazanavírs minnki um 20% til viðbótar</p> <p>Verkunarháttur milliverkana er sá að með auknu pH í maga af völdum H<sub>2</sub>-viðtakablokka dregur úr leysanleika atazanavírs</p>	
<p><i>Prótónpumpuhemlar</i></p>		

<p><b>Ómeprazol 40 mg einu sinni á dag</b></p> <p>(atazanavír 400 mg einu sinni á dag ásamt rítónavíri 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Atazanavír (f.h.): 2 klst. eftir omeprazol</p> <p>Atazanavír AUC ↓61% (↓65% ↓55%)</p> <p>Atazanavír C<sub>max</sub> ↓66% (↓62% ↓49%)</p> <p>Atazanavír C<sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>Samhliða gjöf atazanavírs ásamt rítónavíri og prótonpumpuhemla er ekki ráðlögð. Ef samsetningin er talin óhjákvæmileg, er náð klínískt eftirlit ráðlagt ásamt því að auka skammt atazanavírs í 400 mg með 100 mg of rítónavíri. Skammtar prótonpumpuhemla eiga ekki að vera stærri en skammtar sem eru sambærilegir ómeprazol 20 mg (sjá kafla 4.4).</p>
<p><b>Ómeprazol 20 mg einu sinni á dag</b></p> <p>(atazanavír 400 mg einu sinni á dag ásamt rítónavíri 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Atazanavír (f.h.): 1 klst. eftir omeprazol</p> <p>Atazanavír AUC ↓30% (↓43% ↓14%) *</p> <p>Atazanavír C<sub>max</sub> ↓31% (↓42% ↓17%) *</p> <p>Atazanavír C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓12%) *</p> <p>* samanborið við atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt rítónavíri 100 mg einu sinni á dag</p> <p>Lækkun á AUC, C<sub>max</sub>, og C<sub>min</sub> færðist ekki til betri vegar þegar aukinn skammtur atazanavír /rítónavír (400/100 mg einu sinni á dag) og ómeprazol var gefið tímabundið með 12 klst. millibili. Þótt það hafi ekki verið rannsakað, er gert ráð fyrir svipuðum niðurstöðum með próteasahemlum. Þessi minnkaða útsetning fyrir atazanavíri gæti haft neikvæð áhrif á verkun atazanavírs. Verkunarháttur milliverkana er sá að með auknu pH í maga af völdum prótonpumpuhemla dregur úr leysanleika atazanavírs.</p>	
<p><i>Sýrubindandi lyf</i></p>		
<p><b>Sýrubindandi lyf og lyf sem innihalda stuðpúða</b></p>	<p>Minnkuð þéttni atazanavírs getur verið afleiðing aukins pH í maga ef sýrubindandi lyf, þar með talin lyf sem eru stuðpúðar eru gefin samhliða atazanavíri.</p>	<p>Atazanavír á að gefa 2 klst. fyrir eða 1 klst. eftir gjöf sýrubindandi lyfja eða lyfja sem eru stuðpúðar.</p>
<p><b>ALPHA 1-ADRENOBLOKKA</b></p>		

<b>Alfuzosín</b>	Þéttni alfuzosíns getur aukist og valdið lágum blóðþrýstingi. Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun vegna atazanavírs og/eða rítónavírs.	Ekki má gefa alfuzosín ásamt atazanavíri (sjá kafla 4.3).
<b>SEGAVERNARLYF</b>		
<b>Warfarín</b>	Við samhliða gjöf atazanavírs getur hugsanlega orðið hækkun eða lækkun í þéttni warfaríns.	Ráðlagt er að fylgjast náið með INR (International Normalised Ratio) meðan á meðferð með atazanavíri stendur, einkum í upphafi meðferðar
<b>FLOGAVEIKILYF</b>		
<b>Karbamazepín</b>	Atazanavír getur aukið plasmabéttni karbamazepíns vegna CYP3A4 hömlunar.  Vegna hvetjandi áhrifa karbamazepíns er ekki hægt að útiloka minnkaða útsetningu fyrir atazanavíri.	Gæta skal varúðar við notkun karbamazepíns samhliða atazanavíri. Ef samhliða notkun er nauðsynleg þarf að fylgjast með þéttni karbamazepíns í sermi og aðlaga skammtinn samkvæmt því. Fylgjast skal náið með veirusvörun sjúklings.
<b>Fenýtóín, fenóbarbital</b>	Rítónavír getur dregið úr þéttni fenýtóíns og/eða fenóbarbitals í plasma vegna CYP2C9 og CYP2C19 örvunar. Vegna hvetjandi áhrifa fenýtóíns/fenóbarbitals er ekki hægt að útiloka minnkaða útsetningu fyrir atazanavíri.	Gæta skal varúðar við notkun fenóbarbitals og fenýtóíns samhliða atazanavír /rítónavír.  Þegar atazanavír /rítónavír er gefið samhliða fenýtóín eða fenóbarbital getur þurft að aðlaga skammt fenýtóíns eða fenóbarbitals.  Fylgjast skal náið með veirusvörun sjúklings.
<b>Lamotrigín</b>	Samhliða gjöf lamotrigíns og atazanavír /rítónavír getur dregið úr plasmabéttni lamotrigíns vegna UGT1A4 örvunar.	Gæta skal varúðar við notkun lamotrigíns samhliða atazanavír /rítónavír.  Ef nauðsyn krefur þarf að fylgjast með þéttni lamotrigíns og aðlaga skammtinn samkvæmt því.
<b>ÆXLISHEMJANDI OG ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		
<i>Æxlishemjandi lyf</i>		
<b>Irinótecan</b>	Atazanavír hamlar UGT og getur truflað umbrot irinóteccans og valdið þannig auknum eituráhrifum irinóteccans.	Ef atazanavír er gefið samhliða irinóteccani, þarf að fylgjast náið með sjúklingum vegna aukaverkana tengdum irinóteccani.
<i>Ónæmisbælandi lyf</i>		
<b>Ciclosporín</b> <b>Tacrolímus</b> <b>Sirólímus</b>	Þéttni þessara ónæmisbælandi lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða atazanavíri vegna CYP3A4 hömlunar.	Ráðlagt er að fylgjast ört með læknanlegri þéttni þessara lyfja, þar til plasmabéttni er orðin stöðug.

<b>HJARTA- OG ÆDALYF</b>		
<i>Lyf við hjartsláttartruflunum</i>		
<b>Amiódaron, Lídókain til almennrar notkunar, Kínidín</b>	Þéttni þessara lyfja við hjartsláttartruflunum getur aukist þegar þau eru gefin samhliða atazanavíri. Verkunarháttur milliverkana amiódarons eða lídókains (til almennrar notkunar) og atazanavírs er vegna CYP3A hömlunar. Kínidín hefur þröngt verkunarbíl og ekki á að nota það vegna hugsanlegrar hömlunar CYP3A fyrir tilstilli atazanavírs.	Gæta skal varúðar og ráðlagt er að fylgjast náið með læknanlegri þéttni þegar það er hægt. Kínidín á ekki að nota samhliða (sjá kafla 4.3).
<i>Kalsíumgangalokar</i>		
<b>Bepriðil</b>	Atazanavír á ekki að nota ásamt lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 og hafa þröngt læknanlegt bíl.	Bepriðil á ekki að nota samhliða (sjá kafla 4.3).
<b>Diltiazem 180 mg einu sinni á dag</b>  (atazanavír 400 mg einu sinni á dag)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%)  Diltiazem C <sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%)  Diltiazem C <sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)  Desacetyl-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%)  Desacetyl-diltiazem C <sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%)  Desacetyl-diltiazem C <sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)  Engin marktæk áhrif á þéttni atazanavírs kom í ljós. Aukning var á PR bili samanborið við þegar atazanavír var notað eitt og sér. Samhliða gjöf diltiazems og atazanavír /rítónavír hefur ekki verið rannsökuð. Verkunarháttur milliverkana diltiazem/atazanavír er CYP3A4 hömlun.	Ráðlagt er að minnka upphafsskammt diltiazems um 50% og auka síðan skammta smám saman eftir þörfum og fylgjast með hjartalínuriti.
<b>Verapamíl</b>	Þéttni verapamíls í sermi getur aukist vegna atazanavírs vegna CYP3A4 hömlunar.	Gæta skal varúðar þegar verapamíl er gefið samhliða atazanavíri.
<b>BARKSTERAR</b>		

<p><b>Flútíkasón própíónat</b>  <b>50 míkrog í nef 4 sinnum á dag í 7 daga</b>  (rítónavír 100 mg hylki tvisvar á dag)</p>	<p>Þéttni flútíkasón própíónats í plasma eykst marktækt, þar sem eðlislæg cortisón þéttni minnkar um u.þ.b. 86% (90% CI 82-89%). Gera má ráð fyrir meiri áhrifum við innöndun flútíkasón própíónats. Greint hefur verið frá almennum barksteraáhrifum m.a. Cushings heilkenni og bælandi áhrifum á nýrnahettur hjá sjúklingum sem fengu rítónavír og flútíkasón própíónat með innöndun eða í nef. Þetta gæti einnig gerst með öðrum barksterum sem umbrotna samkvæmt P450 3A ferli, t.d. búdesóníð. Enn sem komið er eru áhrif mikillar útsetningar fyrir flútíkasón própíónati á þéttni rítónavírs í plasma ekki þekkt. Verkunarháttur milliverkana er CYP3A4 hömlun.</p>	<p>Samhliða gjöf atazanavír/rítónavír og þessara barkstera er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur meðferðarinnar vegi þyngra en hætta á almennum barksteraáhrifum (sjá kafla 4.4). Hugleiða þarf að minnka skammta barkstera ásamt nánu eftirliti staðbundinna og almennra áhrifa eða skipta yfir í barkstera sem er ekki hvarfefni fyrir CYP3A4 (t.d. beclómetasón). Ef hætta á meðferð með barksterum þarf enn fremur að minnka skammta smám saman á löngum tíma.</p>
<p><b>RISTRUFLANIR</b></p>		
<p><i>PDE5 hemlar</i></p>		
<p><b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b></p>	<p>Sildenafil, tadalafil og vardenafil umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða gjöf atazanavírs getur aukið þéttni PDE5 hemla og aukaverkanir tengdum PDE5 hemlum, þar með talið lágur blóðþrýstingur, breytingar á sjón og sístaða getnaðarlíms. Verkunarháttur þessarar milliverkunar er CYP3A4 hömlun.</p>	<p>Vara skal sjúklinga við þessum hugsanlegu aukaverkunum við notkun PDE5 hemla þegar þeir eru notaðir við rístruflunum, samhliða atazanavíri (sjá kafla 4.4).</p> <p>Sjá einnig LUNGNÁHÁÞRÝSTINGUR í töflunni til frekari upplýsinga þegar atazanavír er gefið ásamt sildenafil.</p>
<p><b>JURTALYF</b></p>		
<p><b>Jóhannesarjurt</b>  <i>(Hypericum perforatum)</i></p>	<p>Gera má ráð fyrir að samhliða notkun jóhannesarjurtar og atazanavírs geti valdið marktækri lækkun á plasmáþéttni atazanavírs. Þessi áhrif geta verið vegna CYP3A4 virkjunar. Hætta er á verkunarleysi og myndun ónæmis (sjá kafla 4.3).</p>	<p>Ekki á að nota atazanavír samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt.</p>
<p><b>GETNAÐARVARNAHORMÓN</b></p>		

<p><b>Etinýlöstradiól 25 míkrog + norgestimat</b> (atazanavír 300 mg einu sinni á dag með ritónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Etinýlöstradiól AUC ↓19% (↓25% ↓13%)</p> <p>Etinýlöstradiól C<sub>max</sub> ↓16% (↓26% ↓5%)</p> <p>Etinýlöstradiól C<sub>min</sub> ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%)</p> <p>Norgestimat C<sub>max</sub> ↑68% (↑51% ↑88%)</p> <p>Norgestimat C<sub>min</sub> ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Þéttni etinýlöstradióls jókst þegar atazanavír var gefið eitt og sér vegna hömlunar atazanavírs á UGT og CYP3A4, en samanlögð áhrif atazanavírs/ritónavírs eru lækkuð gildi etinýlöstradióls vegna aukinna áhrifa ritónavírs.</p> <p>Aukning á útsetningu fyrir prógestíni getur valdið aukaverkunum (t.d. insúlín móttöðu, blóðfituröskun, þrymlabólum og blettum), og þannig mögulega haft áhrif á meðferðarfylgni.</p>	<p>Ef getnaðarvarnalyf til inntöku er gefið ásamt atazanavír /ritónavír er ráðlagt að getnaðarvarnalyfið innihaldi að minnsta kosti 30 míkrog af etinýlöstradióli og að sjúklingur sé minntur á algera meðferðarfylgni í sambandi við getnaðarvarnalyfið. Samhliða gjöf atazanavír /ritónavír og annarra hormóna getnaðarvarnalyfja eða getnaðarvarnalyfja til inntöku sem innihalda prógestógen önnur en norgestimat hefur ekki verið rannsökuð og á því að forðast hana. Ráðlagt er að nota aðrar áreiðanlegar getnaðarvarnir.</p>
--	--	--



<p><b>Etinýlöstradiól 35 míkrog + noretindrón</b></p> <p>(atazanavír 400 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Etinýlöstradiól AUC ↑ 48% (↑ 31%; ↑ 68%)</p> <p>Etinýlöstradiól C<sub>max</sub> ↑ 15% (↓ 1%; ↑ 32%)</p> <p>Etinýlöstradiól C<sub>min</sub> ↑ 91% (↑ 57%; ↑ 133%)</p> <p>Noretindrón AUC ↑ 110% (↑ 68%; ↑ 162%)</p> <p>Noretindrón C<sub>max</sub> ↑ 67% (↑ 42%; ↑ 196%)</p> <p>Noretindrón C<sub>min</sub> ↑ 262% (↑ 157%; ↑ 409%)</p> <p>Aukning útsetningar fyrir prógestíni getur leitt til tengdra aukaverkana (t.d. insúlínþol, hækkun á blóðfitu, þrymlabólur og blettun) og haft þannig hugsanleg áhrif á meðferðarhældni.</p>	
<p><b>FITULÆKKANDI LYF</b></p>		
<p><i>HMG-CoA redúktasahemlar</i></p>		
<p><b>Simvastatín</b> <b>Lóvastatín</b></p>	<p>Umbrot simvastatíns og lóvastatíns eru afar háð CYP3A4 og samhliða gjöf atazanavírs getur aukið þéttina.</p>	<p>Ekki má gefa simvastatín eða lóvastatín samhliða atazanavíri vegna aukinnar hættu á vöðvakvilla m.a. rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.3).</p>
<p><b>Atorvastatín</b></p>	<p>Hætta á vöðvakvilla m.a. rákvöðvalýsu getur einnig verið aukin með atorvastatíni, sem umbrotnar einnig fyrir tilstilli CYP3A4.</p>	<p>Samhliða gjöf atorvastatíns og atazanavírs er ekki ráðlögð. Ef notkun atorvastatíns er talin bráðnauðsynleg á að nota minnsta mögulega skammt af atorvastatíni og viðhafa nákvæmt eftirlit hvað varðar öryggi (sjá kafla 4.4).</p>
<p><b>Pravastatín</b> <b>Flúvastatín</b></p>	<p>Þótt það hafi ekki verið rannsakað, er mögulegt að útsetning fyrir pravastatíni eða flúvastatíni geti aukist við samhliða gjöf próteasahemla. Pravastatín umbrotnar ekki fyrir tilstilli CYP3A4. Flúvastatín umbrotnar að hluta til fyrir tilstilli CYP2C9.</p>	<p>Gæta skal varúðar.</p>
<p><b>BETA ADRENVIRK LYF TIL INNÖNDUNAR</b></p>		
<p><b>Salmeteról</b></p>	<p>Samhliða gjöf atazanavírs getur aukið þéttni salmeteróls og aukið aukaverkanir sem tengjast salmeteróli.</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun vegna atazanavírs og/eða rítónavírs.</p>	<p>Samhliða gjöf salmeteróls og atazanavírs er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).</p>
<p><b>ÓPÍÓÍÐAR</b></p>		

<p>Búprenorfin, einu sinni á dag, stöðugur viðhaldsskammtur, (atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt rítónavír 100 mg einu sinni á dag).</p>	<p>Búprenorfin AUC ↑ 67%</p> <p>Búprenorfin C<sub>max</sub> ↑ 37%</p> <p>Búprenorfin C<sub>min</sub> ↑ 69%</p> <p>Norbúprenorfin AUC ↑105%</p> <p>Norbúprenorfin C<sub>max</sub> ↑61%</p> <p>Norbúprenorfin C<sub>min</sub> ↑101%</p> <p>Milliverkanirnar eru vegna hömlunar á CYP3A4 og UGT1A1.</p> <p>Ekki marktæk áhrif á þéttni atazanavírs (þegar lyfið er gefið ásamt rítónavíri).</p>	<p>Samhliða gjöf atazanavírs ásamt rítónavíri krefst klíníks eftirlits vegna slævandi áhrifa og áhrifa á skilvitlega starfsemi. Hugsanlega þarf að minnka skammt búprenorfin.</p>
<p><b>Metadon, stöðugur viðhaldsskammtur</b></p> <p>(atazanavír 400 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Engin marktæk áhrif á þéttni metadons komu í ljós. Þar sem sýnt hefur verið fram á að rítónavír gefið í þetta litlum skömmtum (100 mg tvisvar á dag) hefur engin marktæk áhrif á þéttni metadons, er samkvæmt þessum niðurstöðum ekki gert ráð fyrir neinum milliverkunum þegar metadon er gefið ásamt atazanavíri.</p>	<p>Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar metadon er gefið samhliða atazanavíri.</p>
<p><b>LUNGNAHÁPRÝSTINGUR</b></p>		
<p><i>PDE5 HEMLAR</i></p>		
<p><b>Síldenafil</b></p>	<p>Samhliða gjöf atazanavírs getur aukið þéttni PDE5 hemla og aukaverkanir sem tengjast PDE5 hemlum.</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun vegna atazanavír og/eða rítónavír.</p>	<p>Öruggur og virkur skammtur í samsetningu með atazanavíri hefur ekki verið ákvarðaður fyrir síldenafil þegar það er notað við lungnaháþrýstingi. Ekki á að nota síldenafil þegar ábendingin er lungnaháþrýstingur (sjá kafla 4.3).</p>
<p><b>SEFANDI LYF</b></p>		
<p><i>Benzódíazepín</i></p>		

<b>Mídazólami Tríazólami</b>	Mídazólami og tríazólami umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða gjöf atazanavírs getur valdið mikilli aukningu á þéttni þessara benzodíazepína. Engar rannsóknir á milliverkunum vegna samtímis notkunar atazanavírs og benzodíazepína hafa verið gerðar. Byggt á niðurstöðum annarra CYP3A4 hemla, er gert ráð fyrir að þéttni mídazólams í plasma sé marktækt meiri þegar mídazólami er gefið til inntöku. Niðurstöður frá samhliða notkun mídazólams stungulyfs og annarra próteasahemla benda til hugsanlegrar 3-4 faldrar aukningar á þéttni mídazólams í plasma.	Ekki má gefa atazanavír samhliða tríazólami eða mídazólami til inntöku (sjá kafla 4.3), þar sem gæta þarf varúðar við samhliða gjöf atazanavírs og mídazólams stungulyfs. Ef atazanavír er gefið ásamt mídazólami stungulyfi á að gera það á gjörgæsludeild eða sambærilegri deild þar sem náð eftirlit er tryggt og viðeigandi útbúnaður er fyrir hendi ef til öndunarbælingar og/eða langrar slævingar kæmi. Hugsanlega þarf að breyta skömmtum mídazólams, einkum ef um meira en einn skammt af mídazólami er að ræða.
----------------------------------	--	---

Ef notkun rítónavírs er hætt í ráðlagðri örvaðri atazanavírmeðferð (sjá kafla 4.4)

Sömu ráðleggingar vegna lyfjamilliverkana myndu eiga við, nema;

- að samhliðagjöf er ekki ráðlögð með tenófóvíri, boceprevíri, karbamazepíni, fenýtóíni, fenóbarbitáli, prótonpumpuhemlum og búprenorfíni.
- að samhliðagjöf með famotidíni er ekki ráðlögð en ef þörf er á skal gefa atazanavír án rítónavírs annaðhvort 2 klst. eftir gjöf famotidíns eða 12 klst. fyrir. Enginn stakur skammtur af famotidíni skal vera stærri en 20 mg og sólarhringskammtur í heild af famotidíni skal ekki vera hærri en 40 mg.
- Þörf er á að íhuga að
  - samhliðagjöf vorikónazóls og atazanavírs án rítónavírs getur haft áhrif á þéttni atazanavírs
  - samhliðagjöf flútikasóns og atazanavírs án rítónavírs getur aukið þéttni flútikasóns samanborið við gjöf flútikasóns eingöngu
  - ef getnaðarvarnalyf til inntöku eru gefin með atazanavíri án rítónavírs er ráðlagt að getnaðarvarnalyfi til inntöku innihaldi ekki meira en 30 µg af etínýlstradióli
  - ekki er þörf á skammtaaðlögun lamotrigíns.

## Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar á fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Allnokkrar upplýsingar um notkun atazanavírs hjá konum á meðgöngu (300-1.000 þunganir) sýna ekki fram á vanskapnað vegna eiturverkana við notkun atazanavírs. Dýrarrannsóknir hafa ekki sýnt fram á eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Notkun Atazanavír Mylan ásamt rítónavíri er hugsanleg á meðgöngu aðeins ef hugsanlegir kostir vega þyngra en hugsanleg áhætta.

Í klínískri rannsókn AI424-182 fékk 41 kona atazanavír /rítónavír (300/100 mg eða 400/100 mg) í samsettri meðferð með zídóvúdín/lamivudín á öðrum eða þriðja þriðjung meðgöngu. Hjá sex af 20 (30%) konum sem fengu atazanavír /rítónavír 300/100 mg og 13 af 21 (62%) konu sem fékk atazanavír /rítónavír 400/100 mg kom 3. eða 4. stigs gallrauðadreyri fram. Engin tilvik mjólkursýrublóðsýringar komu fram í klínískri rannsókn AI424-182.

Í rannsókninni var lagt mat á 40 ungbörn sem fengu fyrirbyggjandi andretróveirumeðferð (án atazanavírs) og voru HIV-1 DNA neikvæð við fæðingu og/eða fyrstu 6 mánuði eftir fæðingu. Þrjú af 20 ungbörnum (15%) mæðra sem höfðu fengið meðferð með atazanavír/rítónavír 300/100 mg og fjögur af 20 ungbörnum (20%) mæðra sem höfðu fengið meðferð með atazanavír/rítónavír 400/100 mg fengu 3.-4. stigs gallrauðadreyra. Engar vísbendingar voru um sjúklega gulu og sex af 40 ungbörnum í rannsókninni fengu ljósameðferð í að hámarki 4 daga. Ekki var greint frá gulufárstaugakvilla (kenicterus) hjá nýburum.

Sjá ráðleggingar um skammta í kafla 4.2 og upplýsingar um lyfjahvörf í kafla 5.2.

Þegar Atazanavír Mylan ásamt rítónavíri er gefið konum á meðgöngu er ekki vitað hvort það hækki bilirúbín í blóði og valdi gulufárstaugakvilla hjá nýburum og ungbörnum. Þegar líða fer að fæðingu verður að íhuga aukið eftirlit.

### Brjóstgjöf

Atazanavír hefur fundist í brjóstamjólk. Almennt gildir að HIV sýktum konur er ráðlagt frá að hafa barn á brjósti til að koma í veg fyrir HIV smit.

### Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum á frjósemi og fósturvísisþroska snemma á fósturskeiði hjá rottum breytti atazanavír gangmálum en hafði engin áhrif á mökun eða frjósemi (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Upplýsa á sjúklinginn um að greint hefur verið frá svima meðan á meðferð með atazanavíri stendur (sjá kafla 4.8).

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

Atazanavír hefur verið metið með tilliti til öryggis í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum með 1.806 fullorðnum sjúklingum, sem fengu 400 mg atazanavír einu sinni á dag (1.151 sjúklingar, miðgildi meðferðarlengdar var 52 vikur og hámarks meðferðarlengd var 152 vikur) eða 300 mg atazanavír með rítónavír 100 mg einu sinni á dag (655 sjúklingar, miðgildi meðferðarlengdar var 96 vikur og hámarks meðferðarlengd var 108 vikur).

Samræmi var á milli aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu 400 mg atazanavír einu sinni á dag og hjá sjúklingum sem fengu 300 mg atazanavír einu sinni á dag, fyrir utan að oftar var greint frá gulu og hækkuðu heildarbilirúbíni í blóði hjá þeim sem fengu atazanavír ásamt rítónavír.

Á meðal þeirra sjúklinga sem fengu 400 mg atazanavír einu sinni á dag eða 300 mg atazanavír með 100 mg rítónavír einu sinni á dag, voru einu aukaverkanirnar óháð alvarleika, sem voru mjög algengar og með a.m.k. hugsanleg tengsl við meðferðina með atazanavíri og einum eða fleiri NRTI, voru ógleði (20%), niðurgangur (10%) og gula (13%). Á meðal þeirra sjúklinga sem fengu 300 mg atazanavír með 100 mg rítónavír, var tíðni gulu 19%. Í flestum tilvikum var greint frá gulu innan fárra daga til nokkurra mánaða eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Við eftirlit eftir markaðssetningu hefur verið greint frá langvinnum nýrnasjúkdómi hjá HIV sýktum sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með atazanavíri, með eða án rítónavírs. Stór, framskyggn áhorfsrannsókn hefur sýnt fram á tengsl milli aukinnar tíðni langvinnss nýrnasjúkdóms og uppsafnaðrar útsetningar eftir meðferð sem byggir á atazanavíri/rítónavíri hjá HIV sýktum sjúklingum sem voru með eðlilegan áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) í upphafi. Þessi tengsl sáust óháð útsetningu fyrir tenófóvír dísóproxíli. Viðhalda skal reglulegu eftirliti með nýrnastarfsemi sjúklinga allan meðferðartímann (sjá kafla 4.4).

## Tafla yfir aukaverkanir

Mat á aukaverkunum af meðferð með atazanavíri er byggt á öryggisupplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu af notkun lyfsins eftir markaðssetningu. Tíðni aukaverkana hér að neðan er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir, þar með talin einstök tilvik ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Ónæmiskerfi:	sjaldgæfar: ofnæmi
Efnaskipti og næring:	sjaldgæfar: þyngdarminnkun, þyngdaraukning, lystarleysi, aukin matarlyst
Geðræn vandamál:	sjaldgæfar: þunglyndi, vistarfiring, kvíði, svefnleysi, svefntruflanir, óeðlilegar draumfarir
Taugakerfi:	algengar: höfuðverkur sjaldgæfar: úttaugakvilli, yfirlíð, minnisleysi, sundl, svefnhöfði, brenglað bragðskyn
Augu:	algengar: gul augnhvíta
Hjarta:	sjaldgæfar: torsades de pointes <sup>a</sup> mjög sjaldgæfar: lenging á QTc bili <sup>a</sup> , þjúgur, hjartsláttarónot
Æðar:	sjaldgæfar: háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:	sjaldgæfar: andnauð
Meltingarfæri:	algengar: uppköst, niðurgangur, kviðverkir, ógleði, meltingartruflanir sjaldgæfar: brisbólga, magabólga, þaninn kviður, munnangur (aphthous stomatitis), uppþemba, munnþurrkur
Lifur og gall:	algengar: gula sjaldgæfar: lifrabólga, gallsteinar <sup>a</sup> , gallteppa <sup>a</sup> mjög sjaldgæfar: lifrar- og miltisstækkun, gallblöðrubólga <sup>a</sup>
Húð og undirhúð:	algengar: útbrot sjaldgæfar: regnbogaroðasótt <sup>a,b</sup> , eitrunarútbrot í húð <sup>a,b</sup> , lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) <sup>a,b</sup> , ofnæmisþjúgur <sup>a</sup> , ofsakláði, hárlós, kláði mjög sjaldgæfar: Stevens-Johnson heilkenni <sup>a,b</sup> , vessablöðruútbrot, exem, æðavíkkun
Stoðkerfi og, stoðvefur:	sjaldgæfar: vöðvarýrnun, liðverkir, vöðvaþrautir mjög sjaldgæfar: vöðvakvilli
Nýru og þvágfæri:	sjaldgæfar: nýrnasteinar <sup>a</sup> , blóð í þvagi, próteinmiga, óeðlilega tíð þváglat, millivefsbólga nýrna, langvinnur nýrnasjúkdómur <sup>a</sup> mjög sjaldgæfar: verkur í nýrum
Æxlunarfæri og brjóst:	sjaldgæfar: brjóstastækkun hjá körlum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:	algengar: þreyta sjaldgæfar: verkur í brjósti, lasleiki, hiti, þróttleysi mjög sjaldgæfar: óeðlilegt göngulag (gait disturbance)

<sup>a</sup> Þessar aukaverkanir komu fram eftir markaðssetningu, hins vegar var tíðnin metin með tölfræðiútreikningum byggðum á heildarfjölda sjúklinga sem fengu atazanavíri í slembuðum samanburðarrannsóknum og öðrum tiltækum klínískum rannsóknum (n = 2.321).

<sup>b</sup> Sjá upplýsingar í kafla c: Lýsing á völdum aukaverkunum.

## Lýsing á völdum aukaverkunum

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretrovírameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörum

vegna sýkinga af völdum einkennalausra eða leifa tækifærissýkinga. Einnig hefur verið greint frá sjálfsofnæmis-sjúkdómum (t.d. Graves sjúkdómi og sjálfsofnæmis lifrabólga) í sambandi við ónæmisendur-virkjun. Tími sem greint hefur verið frá að hafi liðið fram að því að slíkt kom fram er hins vegar breytilegt og þessi tilvik geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

#### *Efnaskiptabreytur*

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

#### *Útbrot og tengd heilkenni*

Útbrot eru yfirleitt væg til meðalalvarleg dröfnuörðuútbrot sem koma fram á fyrstu 3 vikum meðferðar með atazanavíri.

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaróðasótt (erythema multiforme), eitrunarútbrotum og lyfjaútbrotum með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) við notkun atazanavírs (sjá kafla 4.4).

#### *Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður*

Þær óeðlilegu rannsóknaniðurstöður sem oftast var greint frá hjá sjúklingum sem fengu atazanavír og einn eða fleiri NRTI var hækkun á heildarbilirúbíni aðallega vegna hækkunar á ótengdu bilirúbíni (87% stig 1, 2, 3 eða 4). 3 eða 4 stigs hækkun á heildarbilirúbíni kom fram hjá 37% (6% stig 4). Af þeim meðferðarreyndu sjúklingum sem fengu 300 mg atazanavír einu sinni á dag með 100 mg ritónavír einu sinni á dag í 95 vikur (miðgildi) höfðu 53% 3-4 stigs hækkun á heildarbilirúbíni. Af þeim sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfið áður og fengu atazanavír 300 mg einu sinni á dag með 100 mg ritónavír einu sinni á dag í 96 vikur (miðgildi) höfðu 48% 3-4 stigs hækkun á heildarbilirúbíni (sjá kafla 4.4).

Önnur greinileg frávik í niðurstöðum rannsókna (stig 3 eða 4) hjá  $\geq 2\%$  sjúklinga sem fengu atazanavír og einn eða fleiri NRTI eru: hækkaður kreatínínasi (7%), hækkaður alanínámínótransferasi/glútamic-pýruvic transamínasi í sermi, ALT/SGPT (5%), lágt gildi hlutleysiskyrninga (5%), hækkaður aspartat amínótransferasi/glútamic-oxaloacetic transamínasi í sermi (AST/SGOT) (3%) og lípasahækkun (3%).

Tvö % sjúklinga sem fengu atazanavír fengu samtímis ALT/AST hækkun stig 3-4 og hækkun á heildarbilirúbíni stig 3-4.

#### Börn

Í klínískri rannsókn AI424-020 fengu börn þriggja mánaða til yngri en 18 ára meðferð með atazanavíri, annaðhvort dufti til inntöku eða hylki, í að meðaltali 115 vikur. Öryggi þessarar rannsóknar var í heildina svipað og hjá fullorðnum. Greint frá fyrstu gráðu (23%) og annarrar gráðu (1%) einkennalausú gáttasleglarofi hjá börnum. Þær óeðlilegu rannsóknaniðurstöður sem oftast var greint frá hjá börnum sem fengu atazanavír var hækkað heildarbilirúbín ( $\leq 2,6$  föld eðlileg efri mörk, gráða 3-4) sem kom fram hjá 45% sjúklinga.

Í klínísku rannsóknum AI424-397 og AI424-451 fengu börn frá 3 mánaða til yngri en 11 ára meðferð með REYATAZ dufti til inntöku, að meðaltali í 80 vikur. Ekki var tilkynnt um nein dauðsföll. Öryggi í þessum rannsóknum var í heildina sambærilegt við það sem fram hafði komið í fyrri rannsóknum hjá börnum og fullorðnum. Þær óeðlilegu rannsóknaniðurstöður sem oftast var tilkynnt um hjá börnum sem fengu REYATAZ duft til inntöku var hækkun á heildarbilirúbín ( $\geq 2,6$  sinnum eðlileg efri mörk, 3.-4. stigs; 16%) og aukinn amýlasi (3.-4. stigs; 33%), almennt ekki vegna briskirtíls. Í þessum rannsóknum var oftast greint frá hækkuðum ALT gildum hjá börnum en fullorðnum sjúklingum.

## Aðrir sérstakir sjúklingahópar

### *Sjúklingar sem einnig eru með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C*

Af 1.151 sjúklingum sem fengu 400 mg atazanavír einu sinni á dag, voru 177 sjúklingar einnig með langvinna lifrabólgu B eða C og af 655 sjúklingum sem fengu 300 mg atazanavír einu sinni á dag með 100 mg rítónavír einu sinni á dag voru 97 sjúklingar einnig með langvinna lifrabólgu B eða C. Meiri líkur eru á transamínasahækkun hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B eða C, en hjá sjúklingum án langvinnrar lifrabólgu af völdum veira. Enginn munur var á tíðni hækkaðs bilirúbíns hjá þessum sjúklingum og sjúklingum með lifrabólgu af völdum veira. Tíðni bráðrar lifrabólgu sem þarfnast meðferðar eða transamínasahækkun hjá sjúklingum sem einnig voru með langvinna lifrabólgu B eða C var sambærileg milli atazanavírs og samanburðar meðferðarinnar (sjá kafla 4.4).

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Takmörkuð reynsla er af bráðri ofskömmtnun atazanavírs hjá mönnum. Heilbrigðir sjálfboðaliðar hafa tekið allt að 1.200 mg í einum skammti án þess að óæskileg einkenni hafi komið fram. Við stóra skammta sem leiða til mikillar útsetningar getur gula (einkum vegna óbeinnar bilirúbínhækkunar í blóði, óháð breytingum á lifrarstarfsemi) eða lenging á PR bili sést (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Meðferð við ofskömmtnun atazanavírs ætti að vera almenn stuðningsmeðferð m.a. fylgjast með lífsmörkum og fylgjast með klínisku ástandi sjúklings og hjartalínuriti. Bent er á ef kostur er, að framkalla uppköst eða magaskolun. Einnig er hægt að gefa virk lyfjakol til að fjarlægja lyf sem ekki hefur frásogast. Ekkert sértækt mótefni er við ofskömmtnun með atazanavíri. Ólíklegt er að blóðskilun komi að gagni til að fjarlægja lyfið svo nokkru nemi, þar sem atazanavír umbrottnar aðallega í lifur og er mikið próteinbundið.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), próteasahemill, ATC flokkur: J05AE08

### Verkunarmáti

Atazanavír er azapeptíð HIV-1 próteasahemill (PI). Efnasambandið blokkar sértækt ferli gag-pol veirupróteina í HIV-1 sýktum frumum og kemur þannig í veg fyrir myndun fullmótaðra veirueinda og sýkingu annarra fruma.

### Veirueyðandi áhrif *in vitro*

Atazanavír sýnir and-HIV-1 (hjá öllum flokkum sem voru prófaðir) og and-HIV-2 virkni í frumuræktun.

### **Ónæmi**

*Fullorðnir sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð með andretróveirulyfjum*

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu verið á meðferð með andretróveirulyfjum og fengu óörvað atazanavír eru I50L útskipting, stundum ásamt breytingu á A71V, merki um útskiptingu sem veldur ónæmi fyrir atazanavíri. Ónæmi fyrir atazanavíri var á bilinu 3,5-29-falt án vísbendinga

um svipgerðarkrossónæmi fyrir öðrum próteasahemlum. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu verið á meðferð með andretróveirulyfjum og fengu örvað atazanavír kom I50L útskipting ekki fram hjá neinum sjúklingi án útskiptingar fyrir próteasahemla í upphafi. N88S útskipting hefur sjaldan sést hjá sjúklingum þar sem veirueyðandi meðferð með atazanavíri (með eða án rítónavírs) hefur ekki skilað árangri. Þótt það geti stuðlað að minnkuðu næmi fyrir atazanavíri þegar það verður með öðrum próteasa útskiptingum, hefur ekki komið fram í klínískum rannsóknum að N88S leiði alltaf til svipgerðarónæmis fyrir atazanavíri eða haft samkvæm áhrif á klíníska verkun.

**Tafla 3. De novo útskiptingar hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð og meðferð með atazanavíri og rítónavír skilaði ekki árangri (Rannsókn 138, 96 vikur)**

Tíðni	de novo próteasahemla útskipting (n=26) <sup>a</sup>
>20%	engin
10-20%	engin

<sup>a</sup> Fjöldi sjúklinga með paraðar arfgerðir flokkaðar sem meðferðarrestur (HIV RNA  $\geq$  400 eintök/ml)

Hjá sjúklingum þar sem meðferð brást kom M184I/V útskipting fram hjá 5/26 sjúklingum sem fengu atazanavír/rítónavír og 7/26 lópinavír/rítónavír.

*Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum*

Í 100 stofnum frá sjúklingum þar sem meðferð með veirueyðandi lyfjum hafði ekki skilað viðunandi árangri með annaðhvort atazanavíri, atazanavíri+rítónavír, eða atazanavíri+saquinavíri var ónæmi fyrir atazanavíri staðfest. Af 60 stofnum frá sjúklingum sem fengu atazanavír eða atazanavír+rítónavír, sýndu 18 (30%) I50L svipgerð sem áður var lýst hjá sjúklingum sem ekki höfðu verið á meðferð með andretróveirulyfjum, þetta kom fram í rannsóknum 009, 043 og 045 hjá sjúklingum sem vanir voru meðferð með andretróveirulyfjum.

**Tafla 4. De novo útskiptingar hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð og meðferð með atazanavíri og rítónavír brást (Rannsókn 045, 48 vikur)**

Tíðni	de novo próteasahemla útskipting (n=35) <sup>a,b</sup>
>20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

<sup>a</sup> Fjöldi sjúklinga með paraðar arfgerðir flokkaðar sem meðferðarrestur (HIV RNA  $\geq$  400 eintök/ml)

<sup>b</sup> Tíu sjúklingar voru með svipgerðarónæmi fyrir atazanavíri og rítónavír (margföldun [FC]>5.2) við upphaf meðferðar. FC næmi í frumuræktun samanborið við villigerð var greint með PhenoSense<sup>TM</sup> (Monogram Biosciences, South San Fransisco, Kaliforníu, Bandaríkjunum)

Engin af de novo útskiptingunum (sjá töflu 4) er sértæk fyrir atazanavír sem getur endurspeglad að fyrri ónæmi fyrir atazanavíri og rítónavír kemur aftur fram hjá sjúklingum í rannsókn 045 sem vanir voru meðferð með andretróveirulyfjum.

Ónæmi sem myndast hjá sjúklingum sem vanir voru meðferð með andretróveirulyfjum er aðallega vegna uppsöfnunar meiri- og minniháttar stökkbreytinga, sem lýst var áður og tengist ónæmi fyrir próteasahemlum.

#### Klínískar niðurstöður

*Hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki fengið andretróveirulyf*

*Rannsókn 138* er alþjóðleg, slembivals, opin, fjölsetra framsýn rannsókn á sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð þar sem borin er saman meðferð með atazanavír/rítónavír (300 mg/100 mg einu sinni á dag) og lópinavír/rítónavír (400 mg/100 mg tvisvar á dag), hvort tveggja í samsettri meðferð með föstum skammti af tenófóvri dísóproxílfumarati/emtricitabíni (300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag). atazanavír/rítónavír hópurinn sýndi svipuð (non-inferior) andveiruáhrif og lópinavír/rítónavír hópurinn, metið sem hlutfall sjúklinga með HIV RNA <50 eintök/ml í viku 48 (tafla 5).



Greining á niðurstöðum eftir 96 vikna meðferð sýndi varanleika veiruhemjandi áhrifa (tafla 5).

**Tafla 5: Niðurstöður verkunar (í rannsókn 138) <sup>a</sup>**

Breyta	Atazanavír/rítónavír <sup>b</sup> (300 mg/100 mg einu sinni á dag)		Lópinavír/rítónavír <sup>c</sup> (400 mg/100 mg tvisvar á dag)	
	n=440		n=443	
	Vika 48	Vika 96	Vika 48	Vika 96
<b>HIV RNA &lt;50 eintök/ml, %</b>				
Allir sjúklingar	78	74	76	68
Áætlaður munur [95% CI]	Vika 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Vika 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Greining samkvæmt meðferðaráætlun	86 (n=392 <sup>f</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Áætlaður munur [95% CI]	Vika 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Vika 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
<b>HIV RNA &lt; 50 eintök/ml, % upphafsgildi<sup>d</sup></b>				
HIV RNA <100.000 eintök/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100.000 eintök/ml	74 (n=223 <sup>g</sup> )	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Magn CD4 <50 frumur/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 til <100 frumur/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 til <200 frumur/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥200 frumur/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>HIV RNA Meðalbreyting frá upphafsgildi, log<sub>10</sub> eintök/ml</b>				
Allir sjúklingar	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
<b>CD4 Meðalbreyting frá upphafsgildi, frumur/mm<sup>3</sup></b>				
Allir sjúklingar	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>CD4 Meðalbreyting frá upphafsgildi frumur/mm<sup>3</sup> af upphafsgildi</b>				
HIV RNA <100.000 eintök/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100.000 eintök/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

<sup>a</sup> Meðal upphafsgildi CD4 var 214 frumur/mm<sup>3</sup> (á bilinu 2 til 810 frumur/mm<sup>3</sup> og meðal upphafsgildi HIV-1 RNA í plasma var 4,94 log<sub>10</sub> eintök/ml (á bilinu 2,6 til 5,88 log<sub>10</sub> eintök/ml)

<sup>b</sup> Atazanavír/rítónavír með tenófóvír dísóproxílfumarati/emtricitabíni (fastur skammtur 300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag).

<sup>c</sup> Lópinavír/ rítónavír með tenófóvír dísóproxílfumarati /emtricitabíni (fastur skammtur 300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag).

<sup>d</sup> Greining á þeim sem til stóð að meðhöndla (intent to treat analysis), þar sem litið var á gildi sem vantaði sem meðferðarrest.

<sup>e</sup> Greining samkvæmt meðferðaráætlun: þeir sem ekki luku rannsókn og sjúklingar með mikil frávik frá meðferðaráætlun voru útilokaðir.

<sup>f</sup> Fjöldi matshæfra sjúklinga.

*Notkun rítónavírs hætt í örvarðri atazanavírmeðferð (sjá einnig kafla 4.4)Rannsókn 136 (INDUMA)*

Í opinni, slembiraðaðri samanburðarrannsókn í kjölfar 26 til 30 vikna innleiðslufasa með atazanavír 300 mg + rítónavír 100 mg einu sinni á dag og tveimur NRTI, sýndi órvað atazanavír 400 mg einu sinni á dag og tveir NRTI sem gefið var í 48 vikna viðhaldsfasa (n=87) svipuð andveiruáhrif og atazanavír + rítónavír og tveir NRTI (n=85) hjá einstaklingum með HIV sýkingu þar sem afritun HIV var alveg haldið niðri, metið sem hlutfall einstaklinga með HIV RNA < 50 afrit/ml: 78% einstaklinga sem fengu órvað atazanavír og tvo NRTI samanborið við 75% sem fengu atazanavír + rítónavír og tvo NRTI.

Ellefu einstaklingar (13%) í hópnum sem fékk óörvað atazanavír og 6 (7%) í hópnum sem fékk atazanavír + rítónavír fengu veirufraeðilegt bakslag. Fjórir einstaklingar í hópnum sem fékk óörvað atazanavír og 2 í hópnum sem fékk atazanavír + rítónavír fengu HIV RNA > 500 afrit/ml í viðhaldsfasanum. Ónæmi fyrir próteasahemli kom ekki fram hjá neinum einstaklingi í hvorugum hópnum. Útskipting M184V í bakritahemli, sem miðlar ónæmi fyrir lamivúdíni og emtricitabíni, fannst hjá 2 einstaklingum í hópnum sem fékk óörvað atazanavír og 1 einstaklingi í hópnum sem fékk atazanavír + rítónavír.

Færri hættu meðferð í hópnum sem fékk óörvað atazanavír (1 samanborið við 4 einstaklinga í hópnum sem fékk atazanavír + rítónavír). Í hópnum sem fékk óörvað atazanavír kom fram minni bilirúbínhækkun í blóði og gula samanborið við atazanavír + rítónavír hópinn (18 og 28 einstaklingar, talið í sömu röð).

*Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum*

*Rannsókn 045* er slembivals, fjölsetra rannsókn þar sem atazanavír/rítónavír (300/100 mg einu sinni á dag) og atazanavír/saquinavír (400/1.200 mg einu sinni á dag) er borið saman við lópinavír + rítónavír (400/100 mg föst samsetning, tvisvar sinnum á dag) hvert í samsettri meðferð með tenófóvír dísoproxílfumarati (sjá kafla 4.5 og 4.8) og einn NRTI, hjá sjúklingum þar sem tvær eða fleiri undangengnar meðferðir með a.m.k. einum próteasahemli, NRTI og NNRTI brugðust. Hjá slembiröðuðum sjúklingum var meðaltími fyrri útsetningar fyrir andretróveirulyfjum 138 vikur fyrir próteasahemla, 281 vika fyrir NRTI og 85 vikur fyrir NNRTI. Í upphafi fengu 34% sjúklinganna próteasahemla og 60% fengu NNRTI. Fimmtán af 120 (13%) í atazanavír + rítónavír hópnum og 17 af 123 (14%) sjúklingum í lópinavír+rítónavír hópnum höfðu 4 eða fleiri af próteasahemla útskiptingunum L10, M46, I54, V82, I84 og L90. Þrjátíu og tvö % sjúklinga í rannsókninni höfðu veirustofn með færri en tvær NRTI útskiptingar.

Aðalendapunktur (primary endpoint) var mismunur á HIV RNA frá upphafi og eftir 48 vikur (tafla 6).

**Tafla 6: Niðurstöður verkunar í viku 48<sup>a</sup> og í viku 96 (rannsókn 045)**

Breyta	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/100 mg einu sinni á dag) n=120		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/100 mg tvisvar á dag) n=123		Mismunur ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI <sup>d</sup> ]	
	Vika 48	Vika 96	Vika 48	Vika 96	Vika 48	Vika 96
<b>HIV RNA Meðalbreyting frá upphafsgildi, log<sub>10</sub> eintök/ml</b>						
Allir sjúklingar	-1,93 (n=90 <sup>e</sup> )	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,3, 0,41]
<b>HIV RNA &lt;50 eintök/ml, %<sup>f</sup> (svörun/matshæfni)</b>						
Allir sjúklingar	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>HIV RNA &lt;50 eintök/ml við valið upphafsgildi próteinasahemla útskiptingar,<sup>f,g</sup> % (svörun/matshæfni)</b>						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
<b>CD4 Meðalbreyting frá upphafsgildi, frumur/mm<sup>3</sup></b>						
Allir sjúklingar	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

<sup>a</sup>Meðal upphafsgildi CD4 var 337 frumur/mm<sup>3</sup> (14-1.543 frumur/mm<sup>3</sup>) og meðal upphafsgildi HIV-1 RNA í plasma var 4,4 log<sub>10</sub> eintök/ml (2,6-5,88 log<sub>10</sub> eintök/ml).

<sup>b</sup> Atazanavír/rítónavír með tenófóvír dísoproxílfumarati/emtricitabíni (fastur skammtur 300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag).

<sup>c</sup> Lópinavír/rítónavír með tenófóvír dísoproxílfumarati/emtricitabíni (fastur skammtur 300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag).

<sup>d</sup> Öryggisbil.

<sup>e</sup> Fjöldi matshæfra sjúklinga.

<sup>f</sup> Meðferðarákvörðunargreining (intent-to-treat analysis), þar sem litið var á gildi sem vantaði sem meðferðarbræst. Þeir sem svöruðu meðferð með lópinavír/rítónavír og luku meðferð fyrir viku 96 voru útilokaðir frá greiningu í viku 96. Hlutfall sjúklinga með HIV RNA < 400 eintök/ml var 53% og 43% fyrir atazanavír/rítónavír og 54% og 46% fyrir lópinavír/rítónavír í viku 48 og 96.

<sup>g</sup> Valdar útskiptingar fela í sér sérhverja breytingu á stöðu L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, og L90 (0-2, 3, 4 eða fleiri) í upphafi  
NA = á ekki við

Breyting HIV-RNA gilda miðað við upphafsgildi eftir 48 vikna meðferð fyrir atazanavír + rítónavír og lópinavír+rítónavír voru svipuð. Samhljóða niðurstöður komu í ljós í greiningu með aðferðinni „last observation carried forward“ (mismunur 0,11; 97,5% öryggisbil [0,15; 0,36]). Í greiningu samkvæmt veittri meðferð (as treated analysis), gildi sem vantaði voru útilokuð, var hlutfall sjúklinga með HIV RNA < 400 eintök/ml (< 50 eintök/ml) í atazanavír + rítónavír hópnum 55% (40%) og 56% (46%) í lópinavír + rítónavír hópnum.

Eftir 96 vikna meðferð náðu meðal breytingar HIV RNA miðað við upphafsgildi fyrir atazanavír + rítónavír og lópinavír + rítónavír því viðmiði að vera ekki lakari (non-feriority) byggt á athuguðum tilvikum. Samhljóða niðurstöður komu í ljós í greiningu með aðferðinni „last observation carried forward analysis“. Í greiningu samkvæmt veittri meðferð (as treated analysis), gildi sem vantaði voru útilokuð, var hlutfall sjúklinga með HIV RNA < 400 eintök/ml (< 50 eintök/ml) 84% (72%) í atazanavír + rítónavír hópnum og 82% (72%) í lópinavír + rítónavír hópnum. Mikilvægt er að taka eftir að eftir 96 vikna greiningu voru 48% sjúklinga enn í rannsókninni.

Sýnt var fram á að atazanavír + saquinavír væri lakara en lópinavír + rítónavír.

## Börn

Mat á lyfjahvörfum, öryggi, þoli og verkun atazanavírs er byggt á niðurstöðum úr opinni, fjölsetra klínískri rannsókn PACTG 1020A sem gerð var á sjúklingum á aldrinum þriggja mánaða til 21 árs. Í heildina fengu 182 börn í rannsókninni (81 sem hafði ekki fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður og 101 sem hafði fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður) atazanavír (hylki eða duft til inntöku) einu sinni á sólarhring með eða án rítónavír samtímis tveimur NRTI.

Klínískar niðurstöður úr rannsókninni eru ekki fullnægjandi m.t.t. notkunar atazanavírs (með eða án rítónavírs) hjá börnum yngri en 6 ára.

Upplýsingar um verkun hjá 41 barni, 6 ára til yngri en 18 ára, sem fékk atazanavír hylki með rítónavír koma fram í töflu 7. Hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður var meðalupphafsgildi CD4 344 frumur/mm<sup>3</sup> (á bilinu 2-800 frumur/mm<sup>3</sup>) og meðalupphafsgildi HIV 1 RNA í plasma 4,67 log<sub>10</sub> eintök/ml (á bilinu:3,70-5,00 log<sub>10</sub> eintök/ml). Hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður var meðalupphafsgildi CD4 522 frumur/mm<sup>3</sup> (á bilinu:100-1.157 frumur/mm<sup>3</sup>) og meðalupphafsgildi HIV 1 RNA í plasma 4,09 log<sub>10</sub> eintök/ml (á bilinu: 3,28-5,00 log<sub>10</sub> eintök/ml).

**Tafla 7: Niðurstöður verkunar (börn 6 ára til yngri en 18 ára) í viku 48 (rannsókn PACTG 1020A)**

Breyta	Sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð með andretróveirulyfjum atazanavír hylki/rítónavír (300 mg/100 mg einu sinni á sólarhring) n=16	Sjúklingar sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum atazanavír hylki/rítónavír (300 mg/100 mg einu sinni á sólarhring) n=25
<b>HIV RNA &lt;50 eintök/ml, %<sup>a</sup></b>		
Allir sjúklingar	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNA &lt;400 eintök/ml, %<sup>a</sup></b>		
Allir sjúklingar	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>CD4 Meðalbreyting frá upphafsgildi, frumur/mm<sup>3</sup></b>		

Allir sjúklingar	293 (n=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )
<b>HIV RNA &lt;50 eintök/ml við valið upphafsgildi próteasahemla útskiptingar,<sup>c</sup> % (svörun/matshæfni<sup>d</sup>)</b>		
0-2	Á ekki við.	27 (4/15)
3	Á ekki við.	-
≥ 4	Á ekki við.	0 (0/3)

<sup>a</sup> Greining á þeim sem til stóð að meðhöndla (intent-to-treat analysis), þar sem lítið var á gildi sem vantaði sem meðferðarrest.

<sup>b</sup> Fjöldi matshæfra sjúklinga.

<sup>c</sup> Aðal próteinasahemla útskiptingar L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; Minniháttar próteinasahemla útskiptingar: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>d</sup> M.a. sjúklingar með ónæmi í upphafi meðferðar.

## 5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf atazanavírs voru metin hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum og sjúklingum með HIV sýkingu, marktækur munur kom í ljós hjá þessum tveimur hópum. Lyfjahlvörf atazanavírs eru ekki línuleg.

### Frásög

Í fjölskammta rannsókn með atazanavíri 300 mg einu sinni á dag með 100 mg rítónavír einu sinni á dag með mat á sjúklingum með HIV sýkingu (n= 33, sameinaðar rannsóknir) var margfeldismeðaltal (geometric mean) (CV%)  $C_{max}$  4.466 (42%) ng/ml, þar sem tíminn þar til  $C_{max}$  var náð var u.þ.b. 2,5 klst. fyrir atazanavír. Margfeldismeðaltal (CV%)  $C_{min}$  var 654 (76%) ng/ml og AUC 44.185 (51%) ng klst./ml fyrir atazanavír.

Við endurtekna skammta atazanavírs 400 mg (án rítónavírs) einu sinni á dag með mat hjá sjúklingum með HIV sýkingu (n=13) var margfeldismeðaltal (CV%) fyrir  $C_{max}$  atazanavírs 2.298 (71) ng/ml og tíminn fram að  $C_{max}$  var u.þ.b. 2,0 klst. Margfeldismeðaltal (CV%) fyrir  $C_{max}$  atazanavírs og AUC var 120 (109) ng/ml og 14.874 (91) ng•klst./ml, talið í sömu röð.

### Áhrif fæðu

Þegar atazanavír og rítónavír er tekið með mat nær aðgengi atazanavírs hámarki. Þegar stakur 300 mg skammtur atazanavírs og 100 mg rítónavír var gefinn ásamt létrri máltíð jókst AUC fyrir atazanavír um 33% og um 40% aukning varð bæði á  $C_{max}$  og 24 klst. þétni atazanavírs miðað við í föstu. Lyfjagjöf samtímis fituríkri máltíð hafði ekki áhrif á AUC fyrir atazanavír miðað við í föstu og  $C_{max}$  var innan við 11% miðað við gildi í föstu. Þétni í 24 klst. eftir fituríka máltíð jókst um u.þ.b. 30% vegna seinkaðs frásogs: miðgildi  $T_{max}$  jókst úr 2,0 í 5,0 klst. Gjöf atazanavírs með rítónavíri annaðhvort með létrri eða fituríkri máltíð minnkaði frávíksstuðull AUC og  $C_{max}$  um u.þ.b. 25% samanborið við föstu. Til að auka aðgengi og draga úr breytileika á að taka atazanavír með mat.

### Dreifing

Þegar þétni atazanavírs er á bilinu 100 til 10.000 ng/ml er það u.þ.b. 86% próteinbundið í sermi hjá mönnum. Atazanavír binst alfa-1 sýruglýkópróteinum (AAG) 89% og albúminu í svipuðu magni eða 86% við 1.000 ng/ml. Í fjölskammta rannsókn hjá HIV sýktum sjúklingum voru 400 mg atazanavír einu sinni á dag gefin með létrri máltíð í 12 vikur, atazanavír greindist í mænuvökva og í sæði.

### Umbrot

Rannsóknir á mönnum og *in vitro* rannsóknir með lifrarmíkrósóm úr mönnum hafa sýnt fram á að atazanavír umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 ísóensíma í ilduð umbrotsefni sem síðan skiljast út með galli sem óbundin eða glúkúróneruð umbrotsefni. Auk þess eru aðrar smávægilegar umbrotsleiðir þ.e. N-afalkýlering og vatnsrof. Tvö minniháttar umbrotsefni atazanavírs hafa fundist í blóðrásinni. Bæði eru þau óvirk gegn HIV *in vitro*.

## Brotthvarf

Eftir einn 400 mg skammt af  $^{14}\text{C}$ -atazanavír kom 79% af heildargeislavirkni fram í hægðum og 13% í þvagi. U.þ.b. 20% af lyfinu á óbreyttu formi finnst í hægðum og 7% í þvagi. Eftir 800 mg skammt einu sinni á dag í 2 vikur var meðalútskilnaður lyfsins á óbreyttu formi um nýru 7%. Hjá fullorðnum sjúklingum með HIV sýkingu (n= 33, sameinaðar rannsóknir) var meðalhelmingunartími innan skammtabils atazanavírs 12 klst. við stöðuga blóðþéttni eftir 300 mg dagskammt með 100 mg rítónavír einu sinni á dag með léttari máltíð.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá heilbrigðum einstaklingum er útskilnaður af gefnum skammti á óbreyttu formi um nýru u.þ.b. 7%. Engar upplýsingar um lyfjahvörf atazanavír ásamt rítónavír hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi liggja fyrir. Atazanavír (án rítónavírs) hefur verið rannsakað hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (n=20), þar á meðal voru sjúklingar í blóðskilun, við endurtekna 400 mg skammta einu sinni á dag. Þótt rannsóknin sé takmarkandi (þ.e. þéttni óbundins lyfs var ekki rannsökuð), benda niðurstöður til að 30% til 50% lækkun sé á lyfjahvarfabreytum atazanavírs hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Verkunarháttur þessarar lækkunar er ekki þekktur. (Sjá kafla 4.2 og 4.4).

### *Skert lifr starfsemi*

Umbrot og brotthvarf atazanavírs fer aðallega fram í lifur. Atazanavír (án rítónavírs) hefur verið rannsakað hjá fullorðnum einstaklingum með í meðallagi til alvarlega skerðingu á lifr starfsemi (14 einstaklingar með Child-Pugh flokk B og 2 með Child-Pugh flokk C) eftir stakan 400 mg skammt. Meðaltals  $\text{AUC}_{(0-\infty)}$  var 42% meira hjá einstaklingum með skerta lifr starfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðaltals helmingunartími atazanavírs hjá einstaklingum með skerta lifr starfsemi var 12,1 klst., samanborið við 6,4 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum. Áhrif skertrar lifr starfsemi á lyfjahvörf atazanavír eftir 300 mg skammt með rítónavír hafa ekki verið rannsökuð. Gert er ráð fyrir að þéttni atazanavírs með eða án rítónavír aukist hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta lifr starfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

### *Aldur/kyn*

59 heilbrigðir einstaklingar, konur og karlar tóku þátt í rannsókn á lyfjahvörfum atazanavírs (29 ungir og 30 aldraðir). Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahvörfum með tilliti til aldurs og kyns.

### *Kynþættir*

Þýðisgreining á lyfjahvörfum úr II. stigs klínískum rannsóknum benti ekki til mismunar á lyfjahvörfum atazanavírs eftir kynþætti.

### *Meðganga*

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá ófrískum konum með HIV sýkingu sem fengu atazanavír hylki ásamt rítónavír koma fram í töflu 8.

## **Tafla 8: Lyfjahvörf atazanavírs ásamt rítónavír við stöðuga blóðþéttni hjá ófrískum konum með HIV sýkingu ekki fastandi**

	atazanavír 300 mg ásamt ritónavír 100 mg		
Lyfjahvörf	annar þriðjungur meðgöngu (n=9)	síðasti þriðjungur meðgöngu (n=20)	eftir fæðingu <sup>a</sup> (n=36)
C <sub>max</sub> ng/ml Margfeldismeðaltal (geometric mean) (CV%)	3.729,09 (39)	3.291,46 (48)	5.649,10 (31)
AUC ng•h/ml Margfeldismeðaltal (geometric mean) (CV%)	34.399,1 (37)	34.251,5 (43)	60.532,7 (33)
C <sub>min</sub> ng/ml <sup>b</sup> Margfeldismeðaltal (geometric mean) (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1.420,64 (47)

<sup>a</sup> Hámarksþéttni og AUC fyrir atazanavír var u.þ.b. 26-40% hærra eftir fæðingu (4-12 vikur) borið saman við hjá sjúklingum sem voru ekki barnshafandi og voru HIV sýktir. Lágstyrkur atazanavírs í plasma var u.þ.b. 2-falt hærri eftir fæðingu borið saman við hjá sjúklingum sem voru ekki barnshafandi og voru HIV sýktir.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> er þéttni 24 klst. eftir inntöku.

### Börn

Tilhneiging er til aukinnar úthreinsunar hjá ungum börnum eftir aðlögun að þyngd. Því er hlutfall hámarksgildis og lægsta gildis hærra, við ráðlagða skammta er hins vegar margfeldismeðaltal (geometric mean) útsetningar fyrir atazanavíri (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> og AUC) svipað hjá börnum og fram kemur hjá fullorðnum.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknnum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta voru aukaverkanir sem tengdust atazanavír aðallega bundnar við lifur og voru m.a. oftast lítilsháttar/væg aukning á bilirúbíni og lifrarenisímum og stækkun og blöðrumyndun í lifrarfrumum, sem og einstaka lifrarfrumudrep, eingöngu í kvenmúsum. Útsetning fyrir atazanavír hjá karlmúsum, rottum og hundum þegar það er gefið í skömmtum sem tengjast breytingum í lifur, var a.m.k. jöfn þeim breytingum sem sjást \*hjá mönnum eftir ráðlagðan 400 mg sólarhringsskammt. Þéttni atazanavírs í skömmtum sem ollu einstaka lifrarfrumudrepi hjá kvenmúsum var 12 sinnum meiri en í mönnum við ráðlagðan skammt. Lítilsháttar/væg aukning var á kólesteróli og glúkósa í sermi hjá rottum en ekki hjá músum og hundum.

Í *in vitro* rannsóknnum var 15% hömlun á klónuðum kalíumgöngum (human) hERG við þéttni (30 µM) atazanavírs sem samsvarar 30-faldri þéttni á óbundnu lyfi við C<sub>max</sub> hjá mönnum. Svipuð þéttni atazanavírs lengdi hrifspennu (action potential duration) (APD<sub>90</sub>) um 13% í rannsókn á Purkinje þráðum hjá kanínum. Breytingar á hjartarafriti, (gúlshægsláttur, lenging á PR bili, lenging á QT bili og lenging á QRS) komu í ljós aðeins í upphafi 2 vikna rannsóknar á eituráhrif sem gerð var á hundum. Síðari 2 vikna og 9 mánaða rannsókn á eituráhrif á hundum sýndu engin áhrif á hjartarafrit sem tengdust lyfinu. Klínískt mikilvægi þessara forklínísku upplýsinga er ekki þekkt. Ekki er hægt að útiloka hugsanleg áhrif lyfsins á hjarta í mönnum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hafa þarf í huga hugsanlega lengingu á PR bili ef til ofskömmtunar kæmi. (sjá kafla 4.9).

Í rannsókn á frjósemi og þróun fósturvísa í kvenrottum breytti atazanavír tímunarhring án þess að hafa áhrif á þörun eða frjósemi. Hjá rottum og kanínum kom vanskapnaður ekki fram eftir skammta sem höfðu eituráhrif á móður. Stór sár komu í ljós á maga og þörmum hjá dauðum eða dauðvona ungasfullum kanínum í skömmtum fyrir móður sem eru 2 og 4 sinnum stærri en stærstu skammtar sem gefnir eru í rannsókn á áhrifum á fósturþroska. Mat á þroska rottunga fyrir og eftir fæðingu sýndi að atazanavír dró tímabundið úr þyngd afkvæma, í skömmtum sem höfðu eituráhrif á móður. Atazanavír í líkamanum við skammta sem höfðu eituráhrif á móður var a.m.k. jafnt eða aðeins meira en hjá mönnum eftir 400 mg einu sinni á dag.

Atazanavír var neikvætt í Amesprófi fyrir víxlaða stökkbreytingu, en litningafrávik komu fram *in vitro* með eða án efnaskiptavirkni. Atazanavír var einnig neikvætt í smákjarnaprófi í beinmerg í *in vivo*

rannsókn á rottum og DNA skemmd í skeifugörn (comet assay) svo og í DNA viðgerðarprófi við lifur í plásma - og vefjapéttni sem var meiri en veldur litningabroti (clastrogenic) *in vitro*.

Í langtímarannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum atazanavírs á mýs og rottur, er aukin tíðni góðkynja lifraræxla, hjá kvenmúsum eingöngu. Þessi aukna tíðni góðkynja lifraræxla í kvenmúsum er að öllum líkindum afleiðing breytinga vegna eituráhrifa á lifur og sýnt er fram á með frumudauða og álitid er að það hafi enga þýðingu hjá mönnum í venjulegum læknanlegum skömmtum. Æxlismyndun fannst hvorki hjá karlmúsum né hjá rottum.

Atazanavír jók ógegnisæi hornhimnu í nautgripum í *in vitro* í augnertingarprófi, sem bendir til hugsanlegra ertandi áhrifa á augu við beina snertingu.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Innihald hylkis

Laktósaeinhýdrat  
Crospóvídon  
Magnesíumsterat

#### Hylkislok 150 mg

Rautt járnoxíð (E172)  
Títantvíoxíð (E171)  
Patentblátt V (E131)  
Gelatína

#### Hylkisbotn 150 mg

Títantvíoxíð (E171)  
Patentblátt V (E131)  
Gelatína

#### Hylkislok 200 mg

Títantvíoxíð (E171)  
Indígókarmín (E132)  
Gelatína

#### Hylkisbotn 200 mg

Gult járnoxíð (E172)  
Títantvíoxíð (E171)  
Patentblátt V (E131)  
Gelatína

#### Hylkislok 300 mg

Gult járnoxíð (E172)  
Rautt járnoxíð (E172)  
Títantvíoxíð (E171)  
Gelatína

## Hylkisbotn 300 mg

Rautt járnnoxíð (E172)  
Títantvíoxíð (E171)  
Patentblátt V (E131)  
Gelatína

## Prentblek

Gljálakk  
Própýlenglýkól  
Ammoníakslausn, óblönduð  
Svart járnnoxíð (E172)  
Kalíumhýdroxíð

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár

Fyrir glös: Eftir opnun skal nota lyfið innan 90 daga.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

#### 150 mg

OPA/ál/PVC - álþynnur sem innihalda 60, 60 x 1 (stakskammtur) hylki.  
PVC/PVDC/ álþynnur sem innihalda 60, 60 x 1 (stakskammtur) hylki.  
HDPE-glas með skrúftappa úr pólýprópýleni sem inniheldur 60 hylki.

#### 200 mg

OPA/ál/PVC - álþynnur sem innihalda 60, 60 x 1 (stakskammtur) hylki.  
PVC/PVDC/ álþynnur sem innihalda 30, 60, 60 x 1 (stakskammtur) hylki.  
HDPE-glas með skrúftappa úr pólýprópýleni sem inniheldur 60 hylki.

#### 300 mg

OPA/ál/PVC - álþynnur sem innihalda 30, 30 x 1 (stakskammtur) hylki.  
PVC/PVDC/ álþynnur sem innihalda 30, 30 x 1 (stakskammtur) hylki  
HDPE-glas með skrúftappa úr pólýprópýleni sem inniheldur 30 eða 90 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.



## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22 ágúst 2016

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ÞYNNUASKJA FYRIR 150 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Atazanavir Mylan 150 mg hörð hylki  
atazanavír

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg atazanavir (sem súlfat).

**3. HJÁLPAFENI**

Inniheldur mjólkursykur.  
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki  
60 x 1 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Hylkin á að gleypa heil. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Atazanavir Mylan 150 mg hörð hylki

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**1. HEITI LYFS**

Atazanavir Mylan 150 mg hörð hylki  
atazanavír

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan S.A.S.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



## **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

### **GLASAASKJA FYRIR 150 MG HÖRÐ HYLKI**

#### **1. HEITI LYFS**

Atazanavir Mylan 150 mg hörð hylki  
atazanavir

#### **2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg atazanavir (sem súlfat).

#### **3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur.  
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

#### **4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki

#### **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Hylkin á að gleypa heil. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

#### **8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Eftir opnun: Notið lyfið innan 90 daga.  
Dagsetning opnunar:

#### **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

ESB/1/16/1091/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Atazanavir Mylan 150 mg hörð hylki

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKING Á GLASI FYRIR 150 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Atazanavir Mylan 150 mg hörð hylki  
atazanavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af atazanavíri (sem súlfat).

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Eftir opnun: Notið lyfið innan 90 daga.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/16/1091/003

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**MERKING Á ÞYNNUÖSKJU FYRIR 200 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Atazanavir Mylan 200 mg hörð hylki  
atazanavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg atazanavir (sem súlfat).

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur.  
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki  
60 hörð hylki  
60 x 1 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Hylkin á að gleypa heil. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Atazanavir Mylan 200 mg hörð hylki

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR FYRIR 200 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Atazanavir Mylan 200 mg hörð hylki  
atazanavír

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan S.A.S.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**GLASAASKJA FYRIR 200 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Atazanavir Mylan 200 mg hörð hylki  
atazanavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af atazanavíri (sem súlfat).

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur.  
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Hylkin á að gleypa heil. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Eftir opnun: Notið lyfið innan 90 daga.  
Dagsetning opnunar:

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1091/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Atazanavir Mylan 200 mg hörð hylki

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKING Á GLASI FYRIR 200 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Atazanavir Mylan 200 mg hörð hylki  
atazanavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af atazanavíri (sem súlfat).

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 hörð hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Eftir opnun: Notið lyfið innan 90 daga.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1091/006

**13. LOTUNÚMER**

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lot

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**MERKING Á ÞYNNUÖSKJU FYRIR 300 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Atazanavir Mylan 300 mg hörð hylki  
atazanavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 300 mg af atazanavíri (sem súlfat).

**3. HJÁLPAFENI**

Inniheldur mjólkursykur.  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki.  
30 x 1 hörð hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Hylkin á að gleypa heil. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKADSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Atazanavir Mylan 300 mg hörð hylki

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR FYRIR 300 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Atazanavir Mylan 300 mg hörð hylki  
atazanavír

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan S.A.S.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**GLASAASKJA FYRIR 300 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Atazanavir Mylan 300 mg hörð hylki  
atazanavír

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 300 mg af atazanavíri (sem súlfat).

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur.  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki.  
90 hörð hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Hylkin á að gleypa heil. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Eftir opnun: Notið lyfið innan 90 daga.  
Dagsetning opnunar:

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Atazanavir Mylan 300 mg hörð hylki

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKING Á GLASI FYRIR 300 MG HÖRÐ HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

Atazanavir Mylan 300 mg hörð hylki  
atazanavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 300 mg af atazanavíri (sem súlfat).

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki.  
90 hörð hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Eftir opnun: Notið lyfið innan 90 daga.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Atazanavir Mylan 150 mg hörð hylki**  
**Atazanavir Mylan 200 mg hörð hylki**  
**Atazanavir Mylan 300 mg hörð hylki**

atazanavír

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Atazanavir Mylan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Atazanavir Mylan
3. Hvernig nota á Atazanavir Mylan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Atazanavir Mylan
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um Atazanavir Mylan og við hverju það er notað

**Atazanavir Mylan er veirueyðandi (eða andretróveiru) lyf.** Það er í flokki lyfja sem eru kölluð próteasahemlar. Þessi lyf hafa stjórn á HIV sýkingu (Human Immunodeficiency Virus) með því að stoppa prótein sem HIV þarf til að fjölga sér. Það dregur úr magni HIV í líkamanum og styrkir þannig ónæmiskerfið. Þannig dregur Atazanavir Mylan úr hættu á öðrum sjúkdómum sem tengjast HIV sýkingu.

Atazanavir Mylan hylki má nota handa fullorðnum og börnum 6 ára og eldri. Læknirinn hefur ávísað Atazanavir Mylan vegna þess að þú ert með HIV sýkingu sem veldur alnæmi (Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)).

Það er yfirleitt notað í samsettri meðferð með öðrum lyfjum sem ráðast gegn HIV sýkingu. Læknirinn ákveður hvernig samsett meðferð með Atazanavir Mylan hentar þér best.

## 2. Áður en byrjað er að nota Atazanavir Mylan

### Ekki má nota Atazanavir Mylan

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir atazanavír eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með meðalalvarlegan/alvarlegan lifrarsjúkdóm.** Læknirinn metur alvarleika lifrarsjúkdómsins áður en ákveðið er hvort þú megir taka Atazanavir Mylan
- **ef þú tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:** sjá einnig *Notkun annarra lyfja samhliða Atazanavir Mylan*
  - rifampicin, sem er sýklalyf notað við berklum
  - astemizól eða terfenadín (algeng lyf við ofnæmi, hugsanlega fáanleg án lyfseðils), cisaprid (notað við bakflæði, stundum kallað brjóstsvíði), prímózíd (notað við geðklofa), kinidín eða bepridíl (notað við hjartsláttartruflunum), ergotamín, dehydrgotamín, ergonavín, metýlrgonavín (notað við höfuðverk) og alfuzosín (notað við blöðruháskirtilsstækkun)

- quetiapín (notað við geðklofa, geðhvörfum og alvarlegu þunglyndi); lurasidon (notað við geðklofa)
- lyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, náttúrulyf)
- tríazólam, og mídazólam til inntöku (notað til að auðvelða fólki að sofna og/eða draga úr kvíða)
- simvastatín og lóvastatín (notað til að draga úr kólesteróli í blóði).
- lyf sem innihalda grazoprevir m.a. samsetningar með föstum elbasvir/grazoprevir skammti (notað við langvinnri lifrabólgu C).

Ekki skal taka sildenafil til ásamt Atazanavir Mylan þegar sildenafil er notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi. Sildenafil er einnig notað við rístruflunum. Láttu lækninn vita ef þú notar sildenafil við rístruflunum.

Láttu lækninn vita ef eitthvað af þessu á við hjá þér.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

**Atazanavir Mylan læknar ekki HIV sýkingu.** Þú getur haldið áfram að fá sýkingar og önnur óþægindi tengd HIV sýkingu. Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri andretróveirumeðferð. Ræddu við lækninn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá sumum sjúklingum áður en og þegar Atazanavir Mylan er notað. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Atazanavir Mylan er notað, og gangið úr skugga um að læknirinn viti eftirfarandi:

- ef þú ert með lifrabólgu B eða C
- ef þú færð vísbendingar eða einkenni um gallsteina (verkur hægra megin í kvið)
- ef þú ert með dreyrasýki tegund A eða B
- ef þú þarfnast blóðskilunar

Atazanavir getur haft áhrif á starfsemi nýrnanna.

Greint hefur verið frá nýrnasteinum hjá sjúklingum sem taka atazanavir. Ef merki eða einkenni nýrnasteina koma fram (verkur í síðu, blóð í þvagi, verkur við þvaglát) skaltu samstundis láta lækninn vita.

Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta merki eða einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að and-HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

Gallrauðadreyri (aukið magn bilirúbíns í blóði) hefur komið í ljós hjá sjúklingum sem fá Atazanavir Mylan. Það getur lýst sér með lítilsháttar gulleitri húð eða augnhvítu. Ef þessi einkenni koma fram skaltu láta lækinn vita.

Greint hefur verið frá alvarlegum húðútbrotum, m.a. Stevens-Johnson heilkenni hjá sjúklingum sem nota atazanavir. Ef útbrot koma fram skaltu tafarlaust láta lækinn vita.

Ef þú tekur eftir breytingu á hjartslætti skaltu láta lækinn vita.

Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með hjartastarfsemi hjá börnum sem fá Atazanavir Mylan. Læknirinn ákveður það.

## **Börn**

**Ekki gefa lyfið börnum** sem eru yngri en 3 mánaða og sem vega minna en 5 kg. Notkun Atazanavir Mylan hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 3 mánaða og sem vega minna en 5 kg vegna hættu á alvarlegum kvillum.

## **Notkun annarra lyfja samhliða Atazanavir Mylan**

Ekki má taka Atazanavir Mylan með ákveðnum lyfjum. Þessi lyf eru talin upp í byrjun kafla 2.

Til eru lyf sem ekki á að nota samtímis Atazanavir Mylan. Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega er mikilvægt að nefna eftirtalin lyf:

- önnur lyf við HIV sýkingu (t.d. indinavír, nevirapín og efavírenz)
- boceprevír (notað við lifrabólgu C)
- síldeñafil, vardenafil eða tadalafil (lyf við rístruflunum)
- ef þú notar getnaðarvarnatöflur ásamt Atazanavir Mylan til að koma í veg fyrir þungun,, skaltu tryggja að þú takir þær nákvæmlega samkvæmt leiðbeiningum læknisins og að þú sleppir ekki úr skammti
- öll lyf sem eru notuð við sjúkdómum sem tengjast magasýru (t.d. sýrubindandi lyf, sem skal taka 1 klst. fyrir töku REYATAZ eða 2 klst. eftir töku REYATAZ, H<sub>2</sub> blokkar svo sem famótídín og prótónpumpuþemlar svo sem ómeprazol)
- blóðþrýstingslækkandi lyf, lyf sem hægja á hjartslætti eða við hjartsláttartruflunum (amíóðarón, diltiazem, lídokain til altæktrar notkunar, verapamíl)
- atorvastatín, pravastatín og flúvastatín (notað til að draga úr kólesteróli í blóði)
- salmeteról (notað við astma)
- cýclósporín, tacrolímus og sirólímus (ónæmisbælandi lyf)
- ákveðin sýklalyf (rífabútín, clarithrómycin)
- ketókónazol, ítrakónazol og vorikónazol (sveppalyf)
- warfarín (blóðþynningarlyf, notað til að koma í veg fyrir blóðkekki)
- karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital, lamotrigín (flogaveikilyf)
- irinótecan (krabbameinslyf)
- róandi lyf (t.d. mídazolam sem stungulyf)
- búprenorfín (notað við ópíumfíkn og verkjum).

Nokkur lyf geta milliverkað við rítónavír, lyf sem er tekið ásamt Atazanavir Mylan. Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú færð flútikasón eða búdesóníð (gefið í nef eða með innöndun við ofnæmi eða astma).

## **Notkun Atazanavir Mylan með mat eða drykk**

Mikilvægt er að taka Atazanavir Mylan með mat (máltíð eða staðgóðum bita milli mála) þar sem það stuðlar að bættu frásogi lyfsins.

## **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Atazanavir, virka efnið í Atazanavir Mylan, skilst út með brjóstamjólk.

Sjúklingar sem taka Atazanavir Mylan eiga ekki að vera með barn á brjósti. Konum sem smitaðar eru

með HIV er ráðlagt frá að vera með barn á brjósti því veiran getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

### Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir svima eða vönkun hvorki aka eða nota vélar og hafa tafarlaust samband við lækinn.

### Atazanavir Mylan inniheldur laktósa

Ef þú ert með óþol fyrir einhverjum sykurtegundum (t.d. mjólkursykri) skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur lyfið.

## 3. Hvernig nota á Atazanavir Mylan

Notið lyfið alltaf eins og lækirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Þannig getur þú verið viss um að fullum áhrifum sé náð og minni líkur eru á að veiran myndi ónæmi fyrir meðferðinni.

**Ráðlagður skammtur af Atazanavir Mylan hylkjum fyrir fullorðna er 300 mg einu sinni á sólarhring með 100 mg rítónavír einu sinni á dag með mat, í samsettri meðferð með öðru lyfi gegn HIV sýkingu. Lækirinn getur breytt skammti Atazanavir Mylan til samræmis við meðferðina.**

**Lækirinn ákveður réttan skammt fyrir börn (frá 6 ára til yngri en 18 ára) miðað við þyngd.** Skammtur af Atazanavir Mylan hylkjum er ákvarðaður út frá líkamsþyngd barnsins og á að taka einu sinni á sólarhring með mat og 100 mg rítónavír eins og sýnt er hér fyrir neðan:

Líkamsþyngd (kg)	Atazanavir Mylan skammtur einu sinni á sólarhring (mg)	Rítónavír skammtur* einu sinni á sólarhring (mg)
15 til minna en 35	200	100
að minnsta kosti 35	300	100

\*Nota má rítónavír hylki, töflur eða mixtúru.

Aðrar tegundir lyfið getur verið í boði fyrir börn að minnsta kosti 3 mánaða og vega amk 5 kg. Skipt í hylki frá öðrum lyfjaformum er hvatt um leið og sjúklingar eru fær um að stöðugt gleyp hylki.

Breyting á skammti getur komið fram þegar skipt milli annarra lyfjaforma og hylki. Lækirinn mun ákveða réttan skammt miðað við þyngd barnsins.

Engar skammtaráðleggingar eru fyrir Atazanavir Mylan hjá börnum yngri en 3 mánaða.

**Atazanavir Mylan hylkin á að taka með mat** (máltíð eða staðgóðum bita milli mála). Hylkin á að gleypa heil. **Hylkin á ekki að opna.**

### Ef notaður er stærri skammtur af Atazanavir Mylan en mælt er fyrir um

Húðin og/eða augu (gula) geta gulnað og óreglulegur hjartsláttur (lenging QTc-bils) getur komið fram ef barnið tekur of mikið Atazanavir Mylan.

Ef of stór skammtur af Atazanavir Mylan er tekinn Ef of stór skammtur af Atazanavir Mylan er tekinn fyrir slysi skaltu samstundis leita ráða hjá læknum eða næsta sjúkrahúsi.

### Ef gleymist að taka Atazanavir Mylan

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann eins fljótt og hægt er, með mat og næsta skammt síðan samkvæmt áætlun. Ekki taka skammtinn sem gleymdist ef tími er nokkurn veginn kominn til að taka næsta skammt. Bíddu og taktu næsta skammt á réttum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

## Ef hætt er að nota Atazanavir Mylan

Ekki á að hætta að taka Atazanavir Mylan án þess að tala við lækinn. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Við meðhöndlun á HIV sýkingum er ekki alltaf auðvelt að segja til um hvaða áhrif eru af völdum atazanavirs, vegna annarra lyfja eða vegna sjúkdómsins sjálfs. Þess vegna er mjög mikilvægt að segja læknum frá öllum breytingum á heilsufari.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú færð einhverjar af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum:

- Stundum hefur verið tilkynnt um alvarleg útbrot á húð og kláða. Útbrotin hverfa vanalega innan 2 vikna án þess að Atazanavir Mylan meðferðinni sé breytt. Alvarleg útbrot geta komið fram ásamt öðrum einkennum sem geta verið alvarleg. Hættið að nota Atazanavir Mylan og hafið tafarlaust samband við lækinn ef alvarleg útbrot eða útbrot með flensulíkum einkennum koma fram, blöðrur, hiti, sár í munni, vöðva- eða liðverkir, þroti í andliti, bólga í augum sem veldur roða (tárubólga), sársaukafullir, heitir eða roðahnútar.
- Algengt er að tilkynnt hafi verið um gulnun á húð og hvítu augnanna vegna mikils magns gallrauða í blóði. Þessi aukaverkun. Þessi aukaverkun er vanalega ekki hættuleg hjá fullorðnum og börnum eldri en 3 mánaða, en getur verið einkenni alvarlegs vandamáls. Hafið tafarlaust samband við lækinn ef húðin eða hvíta augnanna verður gul.
- Stundum verður breyting á hjartslætti (breyting í takti hjartans). Ef þú finnur fyrir svima, vönkun eða missir meðvitund skyndilega skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Þetta geta verið einkenni alvarlegs hjartakvilla.
- Lifrarsjúkdómur getur komið fram en það er sjaldgæft. Læknirinn skal taka blóðprufur áður en meðferð með Atazanavir Mylan hefst og meðan á henni stendur. Ef þú ert með lifrarsjúkdóm, lifrabólga B eða C meðtalin, má búast við að lifrarsjúkdómurinn versni. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þvag verður dökkt (te-litað), færð kláða, gulnun húðar eða hvítu augnanna, verk á kviðsvæði, ljósar hægðir eða ógleði.
- Gallblöðrusjúkdómur getur komið fram hjá þeim sem taka Atazanavir Mylan en það er sjaldgæft. Einkenni gallblöðrusjúkdóms geta verið verkur hægra megin á kviðsvæði, ógleði, uppköst, hiti og gulnun húðar og hvítu augnanna.
- Atazanavir getur haft áhrif á starfsemi nýrnanna.
- Nýrnasteinar geta komið fram hjá þeim sem taka Atazanavir Mylan en það er sjaldgæft. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð einkenni nýrnasteina sem geta verið verkur við mjóhrygg eða neðarlega á kviðsvæði, blóð í þvagi og verkur við þvaglát.

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með Atazanavir Mylan:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

- höfuðverkur
- uppköst, niðurgangur, kviðverkir (magaverkir eða óþægindi), ógleði, meltingartruflanir (tregða)
- örmögnun

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- einkenni frá úttaugum (dofi, máttleysi, náladofi eða verkur í hand- og fótleggjum)
- ofnæmisviðbrögð
- þróttleysi (óvenjuleg þreyta eða máttleysi)
- þyngdarminnkun, þyngdaraukning, lystarleysi, aukin matarlyst



- þunglyndi, kvíði, svefnerfiðleikar
- vistarfirring, minnisleysi, sundl, svefnhöfgi, óvenjulegir draumar
- yfirlíð, háþrýstingur
- mæði (andnað)
- brisbólga, magabólga, munnangur (munnbólga með sárum og áblásturssótt), breyting á bragðskyni, vindgangur, munnþurrkur, þaninn kviður
- ofnæmisbjúgur (veruleg bólga í húð og öðrum vefjum yfirleitt á vörum eða augum)
- hárlas, kláði
- vöðvarýrnun, liðverkir, vöðvaverkir
- millivefsbólga nýrna (nýrnabólga), blóðmiga (blóð íþvagi), próteinmiga (umframmagn próteina í þvagi) óeðlilega tíð þvaglát
- brjóstastækkun hjá körlum
- brjóstverkur, lymfa (almenn vanlíðan), hiti
- svefnerfiðleikar

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

- QTc lenging (óreglulegur hjartsláttur) óeðlilegt göngulag
- bjúgur
- lifrar- og miltisstækkun
- vöðvakvilli (einkenni frá vöðvum sem ekki eru af völdum líkamsræktar)
- verkur í nýrum

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Atazanavir Mylan

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum, öskjunni eða þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Fyrir lyfjaglös: Eftir opnun skal nota lyfið innan 90 daga.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Atazanavir Mylan inniheldur

#### Atazanavir Mylan 150 mg hörð hylki

- Virka innihaldsefnið er atazanavir. Hvert hylki inniheldur 150 mg af atazanavíri (sem súlfat).
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2, „Atazanavir Mylan inniheldur laktósa“), krospóvíðón, magnesíumsterat. Hylkisskelin og prentbleikið innihalda rautt járnnoxíð (E172), títantvíoxíð (E171), patentblátt V (E131), gelatín, gljálakk, própýlenglýkól, óblandaða ammóníakslausn, svart járnnoxíð (E172), kalíum hýdroxíð.

#### Atazanavir Mylan 200 mg hörð hylki

- Virka innihaldsefnið er atazanavir. Hvert hylki inniheldur 200 mg af atazanavíri (sem súlfat).

- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2, „Atazanavir Mylan inniheldur laktósa“), krosþóvídón, magnesíumsterat. Hylkisskelin og prentblekið innihalda títantvíoxíð (E171), indígókarmin (E171), gult járnóxíð (E172), patentblátt V (E131), gelatín, gljálakk, própýlenglýkól, óblandaða ammóníakslausn, svart járnóxíð (E172), kalíum hýdroxíð.

#### Atazanavir Mylan 300 mg hörð hylki

- Virka innihaldsefnið er atazanavir. Hvert hylki inniheldur 300 mg af atazanaviri (sem súlfat).
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, króspóvídón, magnesíumsterat. Hylkisskelin og prentblekið innihalda gult járnóxíð (E172), rautt járnóxíð (E172), títantvíoxíð (E171), patentblátt V (E131), gelatín, gljálakk, própýlenglýkól, óblandaða ammóníakslausn, svart járnóxíð (E172), kalíum hýdroxíð.

### **Lýsing á útliti Atazanavir Mylan og pakkningastærðir**

Atazanavir Mylan 150 mg hörð hylki eru grænblá og blá ógegnsæ hylki merkt með „MYLAN“ fyrir ofan „AR150“ sem prentað er með svörtu bleki á lokið og botninn.

Atazanavir Mylan 200 mg hörð hylki eru blá og grænblá ógegnsæ hylki merkt með „MYLAN“ fyrir ofan „AR200“ sem prentað er með svörtu bleki á lokið og botninn.

Atazanavir Mylan 300 mg hörð hylki eru rauð og grænblá ógegnsæ hylki merkt með „MYLAN“ fyrir ofan „AR300“ sem prentað er með svörtu bleki á lokið og botninn.

#### Atazanavir Mylan 150 mg hörð hylki

Lyfið fæst í þynnupakkningum sem innihalda 60 eða 60 x 1 (stakskammtur) hylki eða í glösum sem innihalda 60 hörð hylki.

#### Atazanavir Mylan 200 mg hörð hylki

Lyfið fæst í þynnupakkningum sem innihalda 30, 60 eða 60 x 1 (stakskammtur) hylki eða í glösum sem innihalda 60 hörð hylki.

#### Atazanavir Mylan 300 mg hörð hylki

Lyfið fæst í þynnupakkningum sem innihalda 30 eða 30 x 1 (stakskammtur) hylki eða í glösum sem innihalda 30 eða 90 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Mylan AB

Tlf: +46 855 522 750

(Sverige)

**Deutschland**

Mylan dura GmbH

Tel: +49-(0) 6172 888 01

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S.

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland

Tel: +353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Mylan AB

Tel: +46 855 522 750

(Svíþjóð)

**Lietuva**

BGP Products UAB

Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl

Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan B.V.

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Mylan AB

Tel: +46 855 522 750

(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel: +48 22 564 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: +351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.

Tel: +386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

Mylan s r. o

Tel: +421 2 32 199 100

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.