

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Krka 150 mg kovat kapselit
Atazanavir Krka 200 mg kovat kapselit
Atazanavir Krka 300 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Atazanavir Krka 150 mg kovat kapselit

Yksi kapseli sisältää 150 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää 79,43 mg laktoosimonohydraattia.

Atazanavir Krka 200 mg kovat kapselit

Yksi kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää 105,91 mg laktoosimonohydraattia.

Atazanavir Krka 300 mg kovat kapselit

Yksi kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää 158,86 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli)

Atazanavir Krka 150 mg kovat kapselit

Kova gelatiinikapseli, koko nro 1. Kapselin runko on valkoinen tai melkein valkoinen, kapselin korkki on rusehtavanoranssi. Kapselin korkissa on mustalla painettu merkintä A150. Kapselin sisältö on kellertävänvalkoista tai keltavalkoista jauhetta.

Atazanavir Krka 200 mg kovat kapselit

Kova gelatiinikapseli, koko nro 0. Kapselin runko ja korkki ovat rusehtavanoranssit. Kapselin korkissa on mustalla painettu merkintä A200. Kapselin sisältö on kellertävänvalkoista tai keltavalkoista jauhetta.

Atazanavir Krka 300 mg kovat kapselit

Kova gelatiinikapseli, koko nro 00. Kapselin runko on valkoinen tai melkein valkoinen, kapselin korkki on tummanruskea. Kapselin korkissa on valkoisella painettu merkintä A300. Kapselin sisältö on kellertävänvalkoista tai keltavalkoista jauhetta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset

Suositeltu Atazanavir Krka -kapseleiden annostus on 300 mg kerran vuorokaudessa yhdessä ritonaviirin (100 mg kerran vuorokaudessa) ja ruoan kanssa. Ritonaviiri tehostaa atazanaviirin farmakokinetiikkaa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). (Ks. myös kohta 4.4 Ritonaviirin lopettaminen ainoastaan rajatuissa olosuhteissa).

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

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

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

Kehonpaino (kg)	Atazanavir Krka –annos kerran vuorokaudessa	ritonaviiriannos ^a kerran vuorokaudessa
vähintään 15, alle 35	200 mg	100 mg
vähintään 35	300 mg	100 mg

^a Ritonaviirikapselit,- tabletit tai -oraaliliuos.

Pediatriset potilaat (vähintään 3 kuukauden ikäiset ja vähintään 5 kg:n painoiset):

Muita lääkemuotoja voi olla saatavilla vähintään 3 kuukauden ikäisille ja vähintään 5 kg:n painoisille pediatrialle potilaille (ks. niitä koskevat valmisteyhteenvedot). Potilaille, jotka ovat käyttäneet muita lääkemuotoja suositellaan siirtymistä kapseleiden käyttöön heti kun potilaat ovat kykeneviä toistuvasti nielemään kapseleita.

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen vaihdettaessa lääkemuodosta toiseen. Tarkista annos kyseisen lääkemuodon annostelutaulukosta (ks. muiden lääkemuotojen valmisteyhteenvedot).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana:

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

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

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

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

Synnytyksen jälkeisenä aikana:

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

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

Pediatriset potilaat (alle 3 kuukauden ikäiset)

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

Antotapa

Suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

Samanaikainen käyttö sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n voimakkaita induktoreja, koska hoitoteho voi heiketä ja mahdollisesti voi kehittyä resistenssi (esim. rifampisiini, mäkikuisma, apalutamidi, enkorafenibi, ivosidenibi, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini) (ks. kohta 4.5).

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Muut samanaikaiset sairaudet

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

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

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

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

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

Paino ja metaboliset parametrit

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

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

Hyperbilirubinemia

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

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

Ritonaviirin lopettaminen ainoastaan rajatuissa olosuhteissa

Suosittelun standardihoito on Atazanavir Krka -valmiste yhdistettynä ritonaviiriin, mikä takaa optimaaliset farmakokineettiset suuret ja virologisen supression tason.

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

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

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

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

Sappikivitauti

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

Krooninen munuaissairaus

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

Munuaiskivitauti

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

Osteonekroosi

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

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

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

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

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

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

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

Atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. Atazanavir Krka -valmisteen yhteiskäyttöä CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Turvallisuus

Oireetonta PR-välin pidentymistä esiintyi lapsilla useammin kuin aikuisilla. Oireetonta ensimmäisen ja toisen asteen AV-katkosta raportoitiin lapsipotilailla (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava PR-välin pidentymistä aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa. Niille pediatriksille potilaille, joilla on jo olemassa oleva johtumisoongelma (toisen tai korkeamman asteen eteis-kammiokatkos tai kompleksinen haarakatkos) Atazanavir Krka -valmistetta on käytettävä varoen ja ainoastaan, jos hyödyt ovat haittoja suuremmat. Sydänvalvontaa suositellaan kliinisten löydösten perusteella (esim. bradykardia).

Teho

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

Apuaineet

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

Muut yhteisvaikutukset

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

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

Atsanaviirin yhteisvaikutukset muiden (myös samanaikaiseen käyttöön vasta-aiheisten) lääkkeiden kanssa luetellaan seuraavassa taulukossa:

Taulukko 2: Atatsanaviirin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HCV-LÄÄKKEET		

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

Sofosbuviri 400 mg / velpatasviiri 100 mg /voksilapreviiri 100 mg kerta-annoksena* (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)	Sofosbuviri AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuviri C_{max}: ↑29 % (↑9 % ↑52 %) Velpatasviiri AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasviiri C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%) Voksilapreviiri AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voksilapreviiri C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%) *Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 70–143 % Atatsanaviirille ja ritonaviirille altistumisen vaikutusta ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↔ Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri Atatsanaviirin/ritonaviirin ja sofosbuviriin/velpatasviirin/voksilapreviirin yhteisvaikutuksen mekanismi on OATP1B:n, Pgp:n ja CYP3A:n esto.	Atatsanaviirin samanaikaisen käytön voksilapreviiria sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan voksilapreviirin pitoisuutta. Atatsanaviirin samanaikaista käyttöä voksilapreviiria sisältävien valmisteiden kanssa ei suositella.
Glekapreviiri 300 mg / pibrentasviiri 120 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg x 1*)	Glekapreviiri AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glekapreviiri C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glekapreviiri C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentasviiri AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasviiri C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasviiri C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%) * Atatsanaviirin ja ritonaviirin vaikutuksesta ensimmäiseen glekapreviiri- ja pibrentasviiriannokseen on raportoitu.	Atatsanaviirin samanaikainen käyttö glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa on vasta-aiheista, koska glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuudet plasmassa suurenevät huomattavasti ja tähän voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).
VERIHIUTALEIDEN ESTÄJÄT		
Tikagrelori	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Atatsanaviirin samanaikaista käyttöä tikagrelorin kanssa ei suositella, koska tikagrelorin verihiutaleiden estovaikutus voi voimistua.
Klopidoogreeli	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Atatsanaviirin samanaikaista käyttöä klopidoogreelin kanssa ei suositella, koska klopidoogreelin verihiutaleiden estovaikutus voi heikentyä.

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

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

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

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

ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini 500 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Klaritromysiini AUC: ↑94 % (↑75 %; ↑116 %) Klaritromysiini C_{max}: ↑50 % (↑32 %; ↑71 %) Klaritromysiini C_{min}: ↑160 % (↑135 %; ↑188 %) 14-OH klaritromysiini 14-OH klaritromysiini AUC: ↓70 % (↓74 %; ↓66 %) 14-OH klaritromysiini C_{max}: ↓72 % (↓76 %; ↓67 %) 14-OH klaritromysiini C_{min}: ↓62 %; (↓66 %; ↓58 %) Atatsanaviiri AUC: ↑28 % (↑16 %; ↑43 %) Atatsanaviiri C_{max}: ↔6 % (↓7 %; ↑20 %) Atatsanaviiri C_{min}: ↑91 % (↑66 %; ↑121 %) Jos klaritromysiiniannosta pienennetään, 14-OH klaritromysiinin pitoisuus saattaa laskea terapeuttisen tason alapuolelle. Klaritromysiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Suosituksia annoksen pienentämisestä ei voida antaa, joten varovaisuutta on noudatettava, jos atatsanaviiria annetaan samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.
SIENILÄÄKKEET		
Ketokonatsoli 200 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Merkitsevää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu.	Ketokonatsolia ja itrakonatsolia on käytettävä varoen yhdessä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa, suurten ketokonatsoli- ja itrakonatsoliannosten (> 200 mg/vrk) käyttöä ei suositella.
Itrakonatsoli	Ketokonatsolin tavoin myös itrakonatsoli on sekä CYP3A4:n voimakas estäjä että sen substraatti.	
	Muista tehosteaineen kanssa annettavista proteaasin estäjistä ja ketokonatsolista saadut tiedot, joiden mukaan ketokonatsolin AUC nousi kolminkertaiseksi, viittaavat siihen, että atatsanaviirin/ritonaviirin voidaan odottaa suurentavan ketokonatsolin tai itrakonatsolin pitoisuutta.	

Vorikonatsoli 200 mg x 2 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1) Henkilöt, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli.	Vorikonatsoli AUC: ↓33 % (↓42 % ↓22 %) Vorikonatsoli C_{max}: ↓10 % (↓22 % ↓4 %) Vorikonatsoli C_{min}: ↓39 % (↓49 % ↓28 %) Atatsanaviiri AUC: ↓12 % (↓18 % ↓5 %) Atatsanaviiri C_{max}: ↓13 % (↓20 % ↓4 %) Atatsanaviiri C_{min}: ↓20 % (↓28 % ↓10 %) Ritonaviiri AUC ↓12 % (↓17 % ↓7 %) Ritonaviiri C_{max} ↓9 % (↓17 % ↔0 %) Ritonaviiri C_{min} ↓25 % (↓35 % ↓14 %) Suurimmalla osalla potilaista, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, sekä vorikonatsolin että atatsanaviirin altistukset odotettavasti pienenevät.	Vorikonatsolin yhteiskäyttöä atatsanaviirin ja ritonaviirin kanssa ei suositella, jollei hoidon hyöty-riskisuhteen arviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä (ks. kohta 4.4). Jos potilas tarvitsee vorikonatsolihoitoa, hänen CYP2C19-genotyyppinsä on määritettävä, jos mahdollista. Jos yhdistelmähoitoa ei voida välttää, suositellaan seuraavaa CYP2C19-statuksen mukaan: - jos potilaalla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, suositellaan tiivistä kliinistä seurantaa sekä vorikonatsolin (kliiniset merkit) että atatsanaviirin (virologinen vaste) tehon häviämisen suhteen. - jos potilaalla ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, suositellaan vorikonatsoliin liittyvien haittatapahtumien tiivistä seurantaa kliinisesti ja laboratoriokokeiden avulla. Jos genotyypin määrittäystä ei voida tehdä, hoidon turvallisuutta ja tehoa on seurattava kaikin keinoin.
Vorikonatsoli 50 mg x 2 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1) Henkilöt, joilla ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia.	Vorikonatsoli AUC: ↑561 % (↑451 % ↑699 %) Vorikonatsoli C_{max}: ↑438 % (↑355 % ↑539 %) Vorikonatsoli C_{min}: ↑765 % (↑571 % ↑1020 %) Atatsanaviiri AUC: ↓20 % (↓35 % ↓3 %) Atatsanaviiri C_{max}: ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) Atatsanaviiri C_{min}: ↓31 % (↓46 % ↓13 %) Ritonaviiri AUC: ↓11 % (↓20 % ↓1 %) Ritonaviiri C_{max}: ↓11 % (↓24 % ↑4 %) Ritonaviiri C_{min}: ↓19 % (↓35 % ↑1 %) Pienellä määrällä potilaita ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, ja heillä vorikonatsolialtistus odotettavasti suurenee merkittävästi.	
Flukonatsoli 200 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviirin ja flukonatsolin pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi, kun atatsanaviiria/ritonaviiria annettiin samanaikaisesti flukonatsolin kanssa.	Flukonatsolin ja atatsanaviirin annostusta ei tarvitse muuttaa.

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

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

Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↔2,3 % (↓13 %; ↑10 %)* Atatsanaviiri C_{max}: ↔5 % (↓17 %; ↑8,4 %)* Atatsanaviiri C_{min}: ↔1,3 % (↓10 %; ↑15 %)* *Verrattuna atatsanaviirin 300 mg x 1 ja ritonaviirin 100 mg x 1 yhdistelmään käytettynä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin 300 mg kerta-annoksen kanssa ruoan yhteydessä otettuna. Kun verrataan atatsanaviirin 300 mg x 1 ja ritonaviirin 100 mg x 1 yhdistelmään <i>ilman tenofoviiridisoproksiilia</i>, atatsanaviirin pitoisuuksien voidaan odottaa lisäksi pienenevän noin 20 %:lla. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee H₂-salpaajien vaikutuksesta.	
<i>Protonipumpun estäjät</i>		
Omepratsoli 40 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri (aamup.): 2 tuntia omepratsolin jälkeen Atatsanaviiri AUC: ↓61 % (↓65 %; ↓55 %) Atatsanaviiri C_{max}: ↓66 % (↓62 %; ↓49 %) Atatsanaviiri C_{min}: ↓65 % (↓71 %; ↓59 %)	Atatsanaviirin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjien kanssa ei suositella. Jos katsotaan, että samanaikainen käyttö protonipumpun estäjien kanssa on välttämätöntä, potilaan tilaa on seurattava tarkoin, ja atatsanaviiriannos on nostettava

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

Apiksabaani Rivaroksabaani	Apiksabaani- ja rivaroksabaanipitoisuudet voivat suurentua, mikä voi aiheuttaa suuremman verenvuotoriskin. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin/ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n ja P-gp:n estymiseen. Ritonaviiri on voimakas CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä. Atatsanaviiri on CYP3A4:n estäjä. Atatsanaviirin mahdollisesti aiheuttamaa P-gp:n estymistä ei tunneta, eikä sitä voida poissulkea.	Apiksabaanin tai rivaroksabaanin samanaikaista käyttöä atatsanaviirin ja ritonaviirin kanssa ei suositella.
Dabigatraani	Dabigatraanipitoisuus voi suurentua, mikä voi aiheuttaa suuremman verenvuotoriskin. Yhteisvaikutus perustuu P-gp:n estymiseen. Ritonaviiri on voimakas P-gp:n estäjä. Atatsanaviirin mahdollisesti aiheuttamaa P-gp:n estymistä ei tunneta, eikä sitä voida poissulkea.	Dabigatraanin samanaikaista käyttöä atatsanaviirin ja ritonaviirin kanssa ei suositella.
Edoksabaani	Edoksabaanipitoisuus voi suurentua, mikä voi aiheuttaa suuremman verenvuotoriskin. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin/ritonaviirin aiheuttamaan P-gp:n estymiseen. Ritonaviiri on voimakas P-gp:n estäjä. Atatsanaviirin mahdollisesti aiheuttamaa P-gp:n estymistä ei tunneta, eikä sitä voida poissulkea.	Varovaisuutta on noudatettava, jos edoksabaania käytetään atatsanaviirin kanssa. Tutustu edoksabaanin valmisteyhteenvedon kohtiin 4.2 ja 4.5, joissa on lisätietoa edoksabaanin suositellusta annostuksesta samanaikaisessa käytössä P-gp:n estäjien kanssa.
<i>K-vitamiiniantagonistit</i>		
Varfariini	Atatsanaviirin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tai pienentää varfariinipitoisuutta.	INR-arvoa (International Normalised Ratio) tulisi seurata tarkoin atatsanaviirihoidon aikana, erityisesti hoitoa aloitettaessa.
EPILEPSIALÄÄKKEET		

Karbamatsepiini	Atatsanaviiri saattaa suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta CYP3A4:n eston vuoksi. Karbamatsepiinin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus atatsanaviirille pienenee.	Karbamatsepiinin käyttö yhdessä atatsanaviirin kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska riskinä on virologisen vasteen häviäminen ja resistenssin kehittyminen (ks. kohta 4.3). Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
Fenytioini, fenobarbitaali	Ritonaviiri saattaa pienentää plasman fenytioini- ja/tai fenobarbitaalipitoisuutta, koska se indusoi CYP2C9:ää ja CYP2C19:ää. Fenytioiniin/fenobarbitaalin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus atatsanaviirille pienenee.	Fenobarbitaalin ja fenytioinin käyttö yhdessä atatsanaviirin kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska riskinä on virologisen vasteen häviäminen ja resistenssin kehittyminen (ks. kohta 4.3). Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
Lamotrigiini	Lamotrigiinin ja atatsanaviirin/ritonaviirin yhteiskäyttö voi pienentää plasman lamotrigiinipitoisuutta UGT1A4:n induktion vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos lamotrigiinia käytetään yhdessä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa. Seuraa tarvittaessa lamotrigiinipitoisuutta ja muuta annosta sen mukaan.
SYÖPÄLÄÄKKEET JA IMMUNOSUPPRESSIIVISET AINEET		
<i>Syöpälääkkeet</i>		
Apalutamidi	Yhteisvaikutus perustuu apalutamidin aiheuttamaan CYP3A4:n induktioon ja atatsanaviirin/ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	Samanaikainen käyttö atatsanaviirin kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska atatsanaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä. Tämän seurauksena virologinen vaste voi hävitä ja voi kehittyä resistenssi proteaasin estäjien ryhmään kuuluville lääkeaineille (ks. kohta 4.3). Lisäksi apalutamidin anto samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa voi suurentaa seerumin apalutamidipitoisuutta ja mahdollisesti aiheuttaa vakavia haittatapahtumia, mukaan lukien kouristuskohdauksen.

Enkorafenibi	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Enkorafenibin käyttö yhdessä atatsanaviirin kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska virologinen vaste voi hävitä, voi kehittyä resistenssi ja enkorafenibin pitoisuus plasmassa voi suurentua ja siten aiheuttaa vakavien haittatapahtumien (kuten QT-ajan pitenemisen) riskin (ks. kohta 4.3).
Ivosidenibi	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Ivosidenibin käyttö yhdessä atatsanaviirin kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska virologinen vaste voi hävitä, voi kehittyä resistenssi ja ivosidenibin pitoisuus plasmassa voi suurentua ja siten aiheuttaa vakavien haittatapahtumien (kuten QT-ajan pitenemisen) riskin (ks. kohta 4.3).
Irinotekaani	Atatsanaviiri estää UGT:n toimintaa ja saattaa vaikuttaa irinotekaatin metaboliaan ja lisätä siten irinotekaatin toksisia vaikutuksia.	Jos atatsanaviiria annetaan samanaikaisesti irinotekaatin kanssa, potilaiden tilaa on seurattava tarkoin irinotekaatin johtuvien haittatapahtumien varalta.
<i>Immunosuppressiiviset aineet</i>		
Siklosporiini Takrolimuusi Sirolimuusi	Näiden immunosuppressiivisten aineiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa, mikä johtuu CYP3A4:n estymisestä.	Näiden lääkeaineiden terapeuttisia pitoisuuksia tulee seurata usein, kunnes pitoisuudet plasmassa ovat vakiintuneet.
SYDÄN- JA VERISUONILÄÄKKEET		
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Amiodaroni Systeeminen lidokaiini Kinidiini	Näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan yhtäaikaa atatsanaviirin kanssa. Amiodaronin tai systeemisen lidokaiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A:n estymiseen. Kinidiinillä on kapea terapeuttinen pitoisuusalue, eikä sitä saa käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin aiheuttaman mahdollisen CYP3A:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on syytä noudattaa ja seurata terapeuttisia pitoisuuksia, mikäli mahdollista. Kinidiinin samanaikainen käyttö ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
<i>Kalsiuminestäjät</i>		

Bepридиili	Atatsanaviiria ei saa antaa yhdessä sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeutinen alue.	Samanaikainen käyttö bepridiilin kanssa ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
Diltiatseemi 180 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Diltiatseemi AUC: ↑125 % (↑109 %; ↑141 %) Diltiatseemi C_{max}: ↑98 % (↑78 %; ↑119 %) Diltiatseemi C_{min}: ↑142 % (↑114 %; ↑173 %) Desasetyyli-diltiatseemi AUC: ↑165 %; (↑145 %; ↑187 %) Desasetyyli-diltiatseemi C_{max}: ↑172 % (↑144 %; ↑203 %) Desasetyyli-diltiatseemi C_{min}: ↑121 % (↑102 %; ↑142 %) Merkittävää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu. Pisin PR-aika piteni enemmän kuin pelkkää atatsanaviiria annettaessa. Diltiatseemin yhteiskäyttöä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Diltiatseemin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Diltiatseemiannosta tulisi pienentää aluksi 50 % ja titrata tarvittaessa myöhemmin, ja EKG-käyrää on seurattava.
Verapamiili	Atatsanaviiri saattaa nostaa verapamiilin pitoisuutta seerumissa CYP3A4:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos verapamiilia annetaan yhtäikää atatsanaviirin kanssa.

KORTIKOSTEROIDIT		
Deksametasoni ja muut kortikosteroidit (kaikki antoreitit)	Samanaikainen käyttö deksametasonin tai muiden CYP3A-entsyymiä indusoivien kortikosteroidien kanssa voi heikentää atatsanaviirin hoitotehoa ja johtaa resistenssin kehittymiseen atatsanaviirille ja/tai ritonaviirille. Vaihtoehtoisten kortikosteroidien käyttöä on harkittava. Yhteisvaikutus perustuu deksametasonin aiheuttamaan CYP3A4:n induktioon ja atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Erityisesti pitkäkestoinen samanaikainen käyttö CYP3A:n metaboloimien kortikosteroidien (kaikki antoreitit) kanssa voi suurentaa systeemisten kortikosteroidivaikutusten, myös Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan, riskiä. Hoidon mahdollista hyötyä on punnittava vasten systeemisten kortikosteroidivaikutusten riskiä. Jos potilaalle halutaan käyttää samanaikaisesti CYP3A:n estolle herkkiä iholle annosteltavia kortikosteroidieja, kyseisen kortikosteroidin valmisteyhteenvedosta on tarkistettava, mitkä tilat tai käytöt lisäävät sen systeemistä imeytymistä.
Flutikasonipropionaatti nenän kautta 50 µg neljästi vuorokaudessa 7 vrk ajan (ritonaviiri 100 mg:n kapseleina x 2) ja Inhalaationa / nenän kautta annettavat kortikosteroidit	Flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa nousivat merkittävästi, kun taas kortisolitasot alenivat noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan suurempia, kun flutikasonipropionaatti annetaan inhalaationa. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, myös Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa, on raportoitu potilailla, jotka saavat ritonaviiria samanaikaisesti inhalaationa tai nenän kautta annetun flutikasonipropionaatin kanssa. Tämä on mahdollista myös muiden P450 3A -reittiä metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budesonidin, käytön yhteydessä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei vielä tunneta. Yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen. Samoja vaikutuksia on odotettavissa, jos atatsanaviiria (joko ilman ritonaviiria tai yhdessä ritonaviirin kanssa) käytetään samanaikaisesti muiden inhalaationa / nenän kautta annettavien kortikosteroidien kanssa.	Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä CYP3A4:n metaboloimien glukokortikoidien kanssa ei suositella, paitsi jos hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin kortikosteroidin systeemisten vaikutusten riski (ks. kohta 4.4). Glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seurantaa on harkittava paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoniin). Lisäksi glukokortikoidihoitoa lopetettaessa voi olla tarpeen pienentää annosta vähitellen pitemmän ajan kuluessa. Inhalaationa / nenän kautta annettavien kortikosteroidien ja atatsanaviiria (joko ilman ritonaviiria tai yhdessä ritonaviirin kanssa) samanaikainen käyttö voi suurentaa inhalaationa / nenän kautta annettavien kortikosteroidien pitoisuuksia plasmassa. Käytössä on noudatettava varovaisuutta. Inhalaationa / nenän kautta annettaville kortikosteroideille on harkittava muita vaihtoehtoja etenkin pitkäkestoisessa käytössä
EREKTIOHÄIRIÖLÄÄKKEET		
<i>PDE5-estäjät</i>		

Sildenafilfiili, tadalafilfiili, vardenafiili	Sildenafilfiili, tadalafilfiili ja vardenafiili metaboloituvat CYP3A4-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö atatsanaviirin kanssa voi nostaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5:een liittyviä haittavaikutuksia, kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia. Tämä yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Potilaita on varoitettava näistä mahdollisista haittavaikutuksista, silloin kun he käyttävät PDE5-estäjää erektiohäiriön hoitoon samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.4). Katso myös lisätietoja atatsanaviirin samanaikaisesta annosta sildenafilin kanssa jäljempänä tässä taulukossa kohdasta KEUHKOVERENPAINETAUT I.
GONADOTROPIINIA VAPAUTTAVAN HORMONIN (GnRH) ANTAGONISTIT		
Elagoliksi	Yhteisvaikutus perustuu elagoliksialtistuksen odotettavissa olevaan suurenemiseen atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttaman CYP3A4:n estymisen vaikutuksesta.	Yli 1 kuukauden ajan jatkuvaa elagoliksin (200 mg kahdesti vuorokaudessa) ja atatsanaviirin (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) samanaikaista käyttöä ei suositella haittatapahtumien, kuten luukadon ja maksan transaminaasiarvojen nousun, mahdollisen riskin takia. Elagoliksin (150 mg kerran vuorokaudessa) ja atatsanaviirin (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) samanaikainen käyttö on rajoitettava 6 kuukauteen.
KINAASIN ESTÄJÄT		
Fostamatinibi	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Fostamatinibin ja atatsanaviirin (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) samanaikainen käyttö voi suurentaa fostamatinibin aktiivisen R406-metaboliitin pitoisuutta plasmassa. R406-altistuksen toksisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa annoksesta riippuvia haittatapahtumia, kuten maksatoksisuutta ja neutropeniaa, on seurattava. Fostamatinibin annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.
ROHDOSVALMISTEET		

Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mäkikuisman samanaikainen käyttö atatsanaviirin kanssa voi pienentää merkittävästi atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa. Tämä vaikutus saattaa johtua CYP3A4:n induktiosta, ja se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.3).	Atatsanaviiria ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa sisältävien valmisteiden kanssa.
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
Etinyyliestradioli 25 µg + norgestimaatti (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Etinyyliestradioli AUC: ↓19 % (↓25 %; ↓13 %) Etinyyliestradioli C_{max}: ↓16 % (↓26 %; ↓5 %) Etinyyliestradioli C_{min}: ↓37 % (↓45 %; ↓29 %) Norgestimaatti AUC: ↑85 % (↑67 %; ↑105 %) Norgestimaatti C_{max}: ↑68 % (↑51 %; ↑88 %) Norgestimaatti C_{min}: ↑102 % (↑77 %; ↑131 %) Vaikka etinyyliestradiolin pitoisuus suureni, kun sitä käytettiin ainoastaan atatsanaviirin kanssa, mikä johtuu atatsanaviirin aiheuttamasta sekä UGT:n että CYP3A4:n estymisestä, niin nettovaikutuksena käytettäessä atatsanaviirin/ritonaviirin yhdistelmää oli etinyyliestradiolin pitoisuuden pieneneminen, mikä johtuu ritonaviirin indusoivasta vaikutuksesta. Progestiini-altistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.	Kun oraalista ehkäisyvalmistetta käytetään samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa, suositellaan että oraalinen ehkäisyvalmiste sisältää vähintään 30 µg etinyyliestradiolia ja potilasta muistutetaan noudattamaan tarkasti ehkäisyvalmisteen annosteluun liittyviä hoito-ohjeita. Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tai jotain muuta progestogeeniä kuin norgestimaattia sisältävien oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu ja sen vuoksi niitä on vältettävä. Vaihtoehtoisia luotettavaa ehkäisykeinoa suositellaan.
Etinyyliestradioli 35 µg + noretisteroni (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Etinyyliestradioli AUC: ↑48 % (↑31 %; ↑68 %) Etinyyliestradioli C_{max}: ↑15 % (↓1 %; ↑32 %) Etinyyliestradioli C_{min}: ↑91 % (↑57 %; ↑133 %) Noretisteroni AUC: ↑110 % (↑68 %; ↑162 %) Noretisteroni C_{max}: ↑67 % (↑42 %; ↑196 %) Noretisteroni C_{min}: ↑262 % (↑157 %; ↑409 %) Progestiini-altistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.	

LIPIDEJÄ MUUNTAVAT LÄÄKEAINEET		
<i>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</i>		
Simvastatiini Lovastatiini	Simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia on erittäin riippuvainen CYP3A4-entsyymistä, joten niiden pitoisuudet voivat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa.	Simvastatiinia tai lovastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa suurentuneen myopatian ja myös rabdomyolyysin vaaran vuoksi (ks. kohta 4.3).
Atorvastatiini	Atorvastatiini saattaa myös lisätä myopatian ja rabdomyolyysin vaaraa, sillä se metaboloituu myös CYP3A4:n välityksellä.	Atorvastatiinin samanaikaista antoa atatsanaviirin kanssa ei suositella. Jos atorvastatiinin käyttöä pidetään ehdottoman välttämättömänä, on annettava pienin mahdollinen atorvastatiiniannos ja seurattava hoidon turvallisuutta tarkoin (ks. kohta 4.4).
Pravastatiini Fluvastatiini	Asiaa ei ole tutkittu, mutta altistus pravastatiinille tai fluvastatiinille saattaa suurentua, jos näitä lääkkeitä annetaan yhdessä proteaasin estäjien kanssa. Pravastatiini ei metaboloitu CYP3A4:n välityksellä. Fluvastatiini metaboloituu osittain CYP2C9:n välityksellä.	Varovaisuutta on noudatettava.
<i>Muut lipidejä muuntavat lääkkeaineet</i>		
Lomitapidi	Lomitapidin metabolia on erittäin riippuvainen CYP3A4-entsyymistä, joten sen pitoisuus voi suurentua, jos sitä annetaan samanaikaisesti atatsanaviirin ja ritonaviirin kanssa.	Lomitapidin samanaikainen käyttö atatsanaviirin ja ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista aminotransferaasiarvojen huomattavan suurenemisen ja maksatoksisuuden mahdollisten riskien vuoksi (ks. kohta 4.3).
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	Atatsanaviirin samanaikainen anto saattaa suurentaa salmeterolipitoisuutta ja lisätä salmeteroliin liittyviä haittatapahtumia. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Salmeterolin samanaikaista antoa atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
OPIOIDIT		

Buprenorfiini, kerran vuorokaudessa, vakaa ylläpitoannos, (atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa + ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Buprenorfiini AUC: ↑67 % Buprenorfiini C _{max} : ↑37 % Buprenorfiini C _{min} : ↑69 % Norbuprenorfiini AUC: ↑105 % Norbuprenorfiini C _{max} : ↑61 % Norbuprenorfiini C _{min} : ↑101 % Yhteisvaikutusmekanismi on CYP3A4- ja UGT1A1-entsyymien estyminen. Atatsanaviirin pitoisuus (kun annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa) ei merkitsevästi muutu.	Samanaikainen käyttö atatsanaviirin ja ritonaviirin kanssa edellyttää potilaan tarkkaa seurantaa sedaation ja kognitiivisten vaikutusten havaitsemiseksi. Buprenorfiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.
Metadoni, vakaa ylläpitoannos (atatsanaviiri 400 mg vuorokaudessa)	Metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkitsevää muutosta. Annettaessa pieni annos ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkitsevää muutosta, näihin tutkimustuloksiin perustuen yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa, jos metadoni annetaan yhdessä atatsanaviirin kanssa.	Annoksen sovittaminen ei ole välttämätön, jos metadoni annetaan yhdessä atatsanaviirin kanssa.
KEUHKOVERENPAINETAUTI		
<i>PDE5-estäjät</i>		
Sildenafilii	Samanaikainen anto atatsanaviirin kanssa voi suurentaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5-estäjiin liittyviä haittatapahtumia. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Atatsanaviirin kanssa samanaikaisesti annettavalle sildenafiliille ei ole vahvistettu turvallista ja tehokasta annosta keuhkoverenpainetaudin hoidossa. Keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä sildenafili on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
UNILÄÄKKEET		
<i>Bentsodiatsepiinit</i>		
Midatsolaami Triatsolaami	Midatsolaami ja triatsolaami metaboloituvat suurelta osin CYP3A4-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö atatsanaviirin kanssa voi suurentaa huomattavasti näiden bentsodiatsepiinien pitoisuutta. Atatsanaviirin ja bentsodiatsepiinien samanaikaisesta käytöstä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Muista CYP3A4:n estäjistä saatujen tietojen perusteella midatsolaamin pitoisuuden plasmassa voidaan odottaa olevan merkitsevästi suurempi, kun se annetaan suun kautta. Tiedot parenteraalisesti annetun midatsolaamin samanaikaisesta käytöstä muiden proteaasin estäjien kanssa viittaavat siihen, että midatsolaamin pitoisuus plasmassa saattaa nousta 3–4-kertaiseksi.	Atatsanaviirin ja triatsolaamin tai suun kautta annettavan midatsolaamin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), ja varovaisuutta on noudatettava, jos atatsanaviiria annetaan yhtäaikaa parenteraalisesti annettavan midatsolaamin kanssa. Atatsanaviiria voidaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai vastaavissa olosuhteissa, missä jatkuva kliininen tarkkailu ja asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista, mikäli hengityslamaa ja/tai pitkittynyttä sedaatiota ilmaantuu. Midatsolaamin annostuksen muuttamista on harkittava, varsinkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin kerta-annos.

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

Samat suositukset lääkkeiden yhteisvaikutuksista pätevät seuraavin poikkeuksin:

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Katso annostussuositukset kohdasta 4.2 ja farmakokineettiset tiedot kohdasta 5.2.

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

Imetys

Atatsanaviiria on havaittu äidinmaidossa. On suositeltavaa, että naiset, joilla on HIV, eivät imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

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

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

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

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

^b Ks. lisätietoja kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Metaboliset parametrit

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

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

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

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

Laboratorioarvojen muutokset

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on hepatiitti B ja/tai C

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Resistenssi

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

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

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

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

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

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

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuiset potilaat

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

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

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

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

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

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

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

Kliiniset tulokset

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

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

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

Taulukko 5: Tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksessa 138^a

Tutkimuksen 3: Erona kuvaavat tulokset tutkimuksessa 100				
	atatsanaviiri/ritonaviiri ^b (300 mg/100 mg x 1) n = 440		lopinaviiri/ritonaviiri ^c (400 mg/100 mg x 2) n = 443	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %				
Kaikki potilaatd	78	74	76	68
Eron estimaatti [95 % CI]d	Viikko 48: 1,7 % [–3,8 %, 7,1 %] Viikko 96: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
Tutkimussuunnitelmaan kuuluva analyysie	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Eron estimaattie 95 % CI]	Viikko 48: –3 % [–7,6 %, 1,5 %] Viikko 96: 2,2 % [–2,3 %, 6,7 %]			
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, % lähtötilanteestad				
HIV-RNA-määrä < 100 000 kopiota/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
> 100 000 kopiota/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)

CD4-solumäärä < 50 solua/mm3	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50–< 100 solua/mm3	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100–< 200 solua/mm3	75 (n = 106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n = 134)
≥ 200 solua/mm3	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, log10 kopiota/ml				
Kaikki potilaat	–3,09 (n = 397)	–3,21 (n = 360)	–3,13 (n = 379)	–3,19 (n = 340)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm3				
Kaikki potilaat	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm3 lähtötilanteesta				
HIV-RNA-määrä < 100 000 kopiota/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopiota/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

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

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

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

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

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

^fArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

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

Tutkimus 136 (INDUMA)

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

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

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

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuispotilaat

Tutkimus 045 on satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa verrataan atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) ja ritonaviirin (100 mg kerran vuorokaudessa) yhdistelmää atatsanaviirin (400 mg kerran vuorokaudessa) ja sakinaviirin (1 200 mg kerran vuorokaudessa) yhdistelmään ja lopinaviirin ja ritonaviirin (kiinteä 400/100 mg:n annoskombinaatio kaksi kertaa vuorokaudessa) yhdistelmään. Kaikkia yhdistelmähoitoja annetaan yhdessä tenofoviiridisoproksiilin (ks. kohdat 4.5 ja 4.8) ja yhden NRTI-lääkkeen kanssa potilaille, joilla vähintään kaksi aikaisempaa, proteaasin estäjää, NRTI- tai

NNRTI-lääkettä sisältänyttä hoito-ohjelmaa oli osoittautunut virologisesti tehottomaksi. Satunnaistetut potilaat olivat aikaisemmin saaneet retroviruslääkitystä keskimäärin 138 viikkoa (proteasiin estäjiä), 281 viikkoa (NRTI-valmisteita) tai 85 viikkoa (NNRTI-valmisteita). Lähtötilanteessa 34 % potilaista sai proteasiin estäjiä ja 60 % sai NNRTI-valmisteita. Atatsanaviiria + ritonaviiria saaneen tutkimushaaran 120 potilaasta 15:llä (13 %) ja lopinaviiria + ritonaviiria saaneen haaran 123 potilaasta 17:llä (14 %) todettiin vähintään neljä PI-substituutioista L10, M46, I54, V82, I84 ja L90. Tutkimuksen potilaista 32 prosentilla oli viruskanta, jossa esiintyi alle kaksi NRTI-substituutiota.

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

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

Parametri	ATV/RTVb (300 mg/ 100 mg x 1) n = 120		LPV/RTVc (400 mg/ 100 mg x 2) n = 123		Aikakeskiarvon ero ATV/RTV–LPV/RTV [97,5 % CId]	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96
HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, log10 kopiota/ml						
Kaikki potilaat	-1,93 (n = 90e)	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %f (tutkittava/verrokk)						
Kaikki potilaat	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml PI-substituutioiden valitusta lähtötilanteesta,f, g % (tutkittava/verrokk)						
0–2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm3						
Kaikki potilaat	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

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

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

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

^dLuottamusväli.

^eArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

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

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

NA = ei oleellinen.

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

96 viikon hoidon aikana, keskimääräinen HIV-RNA-määrän lasku lähtötilanteesta atatsanaviirilla + ritonaviirilla hoidetuilla ja lopinaviirilla + ritonaviirilla hoidetuilla osoitti hoitojen yhdenvertaisuuden seuratuilla potilailla. Samansuuntaisia tuloksia saatiin LOCF-menetelmällä. Toteutuneen hoidon mukaan tehdyssä analyysissä, josta puuttuvat arvot oli suljettu pois, niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 400 kopiota/ml (< 50 kopiota/ml) oli atatsanaviiria ja ritonaviiria saaneessa

haarassa 84 % (72 %) ja lopinaviiria + ritonaviiria saaneessa haarassa 82 % (72 %). On tärkeä huomioida, että 96 viikon analyysissä 48 % potilaista oli yhä mukana tutkimuksessa.

Atatsanaviiri + sakinaviiri todettiin heikommaksi kuin lopinaviiri + ritonaviiri.

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

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

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

^bArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

^cPI suuri: L24I, D30N, V32I, L33F, M46I, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI pieni: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^dSisältäen potilaat, joilla resistenssiarvo on sama kuin lähtötilanteessa.

NA = ei oleellinen

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

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

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

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: terveillä koehenkilöillä noin 7 % annetusta annoksesta erittyi munuaisten kautta muuttumattomana atatsanaviirina. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu atatsanaviiri-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Atatsanaviiri-valmistetta (ilman ritonaviiria) on tutkittu aikuisilla potilailla, joilla on vakava munuaistoiminnan heikentyminen (n = 20), mukaan lukien hemodialyysipotilaat, useilla 400 mg kerran vuorokaudessa annetuilla annoksilla. Vaikka tutkimuksessa oli joitakin rajoittavia tekijöitä (kuten se, että vapaan lääkeaineen pitoisuutta ei tutkittu), tulokset viittaavat siihen, että atatsanaviirin farmakokineettiset

suureet olivat hemodialyysipotilailla 30–50 % pienempiä kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Kyseisen pienenemisen mekanismi on tuntematon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

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

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

Raskaus:

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

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

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

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

^bC_{min} on pitoisuus 24 tuntia annoksen jälkeen.

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirille, rotille ja koirille annetuilla toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa atatsanaviiriin liittyvät löydökset rajoittuivat yleensä maksaan, ja niitä olivat yleensä seerumin bilirubiini- ja maksaentsyymiarvojen minimaalinen tai vähäinen kohoaminen sekä maksasolujen

vakuolisaatio ja vain naarashiirillä esiintynyt maksasolunekroosi. Maksamuutoksia aiheuttavien annosten aikaansaama systeeminen atatsanaviirialtistus oli hiirillä (uroksilla), rotilla ja koirilla vähintään samansuuruinen kuin kerran vuorokaudessa annetun 400 mg:n annoksen aikaansaama altistus ihmisellä. Naarashiirille maksasolunekroosia aiheuttavan annoksen aikaansaama atatsanaviirialtistus oli 12-kertainen kerran vuorokaudessa annetun 400 mg:n annoksen aikaansaamaan altistukseen nähden ihmisillä. Hyvin vähäistä tai lievää seerumin kolesterolin ja glukoosiarvojen nousua havaittiin rotilla mutta ei hiirillä eikä koirilla.

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

laktoosimonohydraatti
krospovidoni (tyyppi A)
magnesiumstearaatti

Atazanavir Krka 150 mg kovat kapselit, kapselin kuori

Runko:

titaanidioksidi (E171)

gelatiini

Korkki:

titaanidioksidi (E171)

keltainen rautaoksidi (E172)

punainen rautaoksidi (E172)

gelatiini

muste:

shellakka

musta rautaoksidi (E172)

kaliumhydroksidi

Atazanavir Krka 200 mg kovat kapselit, kapselin kuori

Runko:

titaanidioksidi (E171)

keltainen rautaoksidi (E172)

punainen rautaoksidi (E172)

gelatiini

Korkki:

titaanidioksidi (E171)

keltainen rautaoksidi (E172)

punainen rautaoksidi (E172)

gelatiini

muste:

shellakka

musta rautaoksidi (E172)

kaliumhydroksidi

Atazanavir Krka 300 mg kovat kapselit, kapselin kuori

Runko:

titaanidioksidi (E171)

gelatiini

Korkki:

titaanidioksidi (E171)

keltainen rautaoksidi (E172)

punainen rautaoksidi (E172)

musta rautaoksidi (E172)

gelatiini

muste:

shellakka

titaanidioksidi (E171)

kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika on 2 kuukautta, säilytettynä alle 25 °C.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Atazanavir Krka 150 mg ja 200 mg kovat kapselit

HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen, peukaloinnin paljastava ja kuivausainetta sisältävä PP-suljin: 60 kovaa kapselia, laatikossa.

Atazanavir Krka 300 mg kovat kapselit

HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen, peukaloinnin paljastava ja kuivausainetta sisältävä PP-suljin: 30 kovaa kapselia ja 90 (3 X 30) kovaa kapselia, laatikossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

150 mg kovat kapselit:

60 kovaa kapselia: EU/1/19/1353/001

200 mg kovat kapselit:

60 kovaa kapselia: EU/1/19/1353/002

300 mg kovat kapselit:

30 kovaa kapselia: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) kovaa kapselia: EU/1/19/1353/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 25.3.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Atazanavir Krka 150 mg kovat kapselit

atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 150 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Kapselit niellään kokonaisina.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika on 2 kuukautta, säilytettyinä alle 25 °C.

Avaamispäivä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1353/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Atazanavir Krka 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Krka 150 mg kovat kapselit

atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 150 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Kapselit niellään kokonaisina.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika on 2 kuukautta, säilytettynä alle 25 °C.

Avaamispäivä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä alle 30°C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1353/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Atazanavir Krka 200 mg kovat kapselit

atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Kapselit niellään kokonaisina.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika on 2 kuukautta, säilytettyinä alle 25 °C.

Avaamispäivä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1353/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Atazanavir Krka 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Atazanavir Krka 200 mg kovat kapselit

atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Kapselit niellään kokonaisina.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika on 2 kuukautta, säilytettynä alle 25 °C.

Avaamispäivä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä alle 30°C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1353/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Atazanavir Krka 300 mg kovat kapselit

atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

30 kovaa kapselia

90 (3 x 30) kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Kapselit niellään kokonaisina.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika on 2 kuukautta, säilytettyinä alle 25 °C.

Avaamispäivä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1353/003 30 kovaa kapselia

EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Atazanavir Krka 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Atazanavir Krka 300 mg kovat kapselit

atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Kapselit niellään kokonaisina.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika on 2 kuukautta, säilytettynä alle 25 °C.

Avaamispäivä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1353/003 30 kovaa kapselia

EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Atazanavir Krka 150 mg kovat kapselit
Atazanavir Krka 200 mg kovat kapselit
Atazanavir Krka 300 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Atazanavir Krka on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

Älä ota Atazanavir Krka -valmistetta

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

- eturauhasen liikakasvun hoitoon)
- ketiapiini (käytetään skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vaikean masennuksen hoitoon), lurasidoni (käytetään skitsofrenian hoitoon)
- lääkkeet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste)
- triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään nukahtamislääkkeenä ja/tai ahdistuneisuuden lievittämiseen)
- lomitapidi, simvastatiini ja lovastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- gratsopreviiria sisältävät valmisteet, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksen yhdistelmävalmiste ja glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävä kiinteäannoksen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon).
- apalutamidi (käytetään eturauhassyövän hoitoon), enkorafenibi (käytetään syövän hoitoon) ja ivosidenibi (käytetään syövän hoitoon)
- karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (käytetään kouristuskohtausten hoitoon).

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

Kerro lääkärille heti, jos käytät jotakin näistä valmisteista.

Varoitukset ja varotoimet

Atazanavir Krka ei paranna HIV-infektiota. Sinulle saattaa edelleen kehittyä HIV-infektioon liittyviä infektioita tai muita sairauksia.

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

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

Atazanavir Krka voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.

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

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

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

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

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

Jos havaitset muutoksen sydämen lyöntitiheydessä (sydämen rytmin muutoksia), kerro siitä lääkärille. Atazanavir Krka -valmistetta käyttävät lapset saattavat tarvita sydänvalvontaa. Lapsesi lääkäri päättää tästä.

Lapset

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

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

Muut lääkevalmisteet ja Atazanavir Krka

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

On myös muita lääkkeitä, jotka eivät ehkä sovi yhteen Atazanavir Krka -valmisteen kanssa. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää ilmoittaa seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- muut HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. indinaviiri, nevirapiini ja efavirensi)
- sofosbuviri/velpatasviri/voksilapreviiri (hepatiitti C:n hoitoon)
- sildenafili, vardenafiili tai tadalafil (käytetään miesten impotenssin (erektiohäiriöiden) hoitoon)
- jos käytät ehkäisytabletteja ("**e-pillereitä**") raskauden ehkäisyyn samanaikaisesti Atazanavir Krka -valmisteen kanssa, varmista, että käytät niitä tarkasti lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti etkä unohda annoksen ottamista
- jos käytät jotain mahahaposta johtuvien sairauksien hoitoon käytettävistä lääkkeistä (esim. antasidit, jotka otetaan 1 tunti ennen tai 2 tuntia Atazanavir Krka -valmisteen ottamisen jälkeen, H₂-salpaajia kuten famotidiinia tai protonipumpun estäjiä kuten omepratsolia)
- verenpainelääkkeet, sydämen sykettä hidastavat lääkkeet tai rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, diltiatseemi, systeeminen lidokaiini, verapamiili)
- atorvastatiini, pravastatiini ja fluvastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- salmeteroli (astmalääke)
- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi (elimistön immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä)
- eräät antibiootit (rifabutiini, klaritromysiini)
- ketokonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli (sienilääkkeet)
- apiksabaani, dabigatraani, edoksabaani, rivaroksabaani, varfariini, klopidoogreeli, prasugreeli ja tikagrelori (nk. verenohennuslääkkeitä)
- lamotrigiini (epilepsialääke)
- irinotekaani (syöpälääke)
- elagoliksi (gonadotropiinia vapauttavan hormonin estäjä, käytetään vaikean endometrioosikivun hoitoon)
- fostamatinibi (käytetään kroonisen immuunitrombosytopenian hoitoon)
- rauhoittavat lääkkeet (esim. injektiona annettava midatsolaami)
- buprenorfiini (käytetään opiaattien vieroitusoireiden hoitoon ja kivun lievitykseen).
- kortikosteroidit (kaikki antoreitit, mukaan lukien deksametasoni).

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

Atazanavir Krka ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Atatsanaviiri, Atazanavir Krka -valmisteen vaikuttava aine, erittyy ihmisen rintamaitoon. Atazanavir Krka -hoidon aikana ei pitäisi imettää.

Naisille, joilla on HIV, **ei suositella** imettämistä, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen.

Jos imetät tai harkitsset imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa **mahdollisimman pian**.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Atazanavir Krka sisältää laktoosimonohydraattia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (esim. laktoosi), keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Atazanavir Krka -valmistetta otetaan

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

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

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

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

*Voidaan käyttää ritonaviirikapseleita, -tabletteja tai -oraaliliuosta.

Muita lääkemuuotoja voi olla saatavilla vähintään 3 kuukauden ikäisille ja vähintään 5 kg:n painoisille pediatriisille potilaille (ks. niitä koskevat valmisteyhteenvetot). Potilaille, jotka ovat käyttäneet muita lääkemuuotoja suositellaan siirtymistä kapseleiden käyttöön heti kun potilaat ovat kykeneviä toistuvasti nielemään kapseleita.

Ota Atazanavir Krka -kapselit ruoan kanssa (aterian tai tukevan välipalan yhteydessä). Niele kapselit kokonaisina.

Älä avaa kapseleita.

Jos otat enemmän Atazanavir Krka -valmistetta kuin sinun pitäisi

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

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

Jos unohdat ottaa Atazanavir Krka -valmistetta

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

Jos lopetat Atazanavir Krka -valmisteen otton

Älä lopeta Atazanavir Krka -valmisteen ottoa keskustelematta lääkärin kanssa.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

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

Muita haittavaikutuksia, joita atatsanaviirihoitoa saaneet potilaat ovat ilmoittaneet:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 ihmisellä 10:stä):

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

- uupumus (äärimmäinen väsymys)

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 ihmisellä 100:sta):

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

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 ihmisellä 1 000:sta):

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Atazanavir Krka -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika on 2 kuukautta, säilytettynä alle 25 °C.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Atazanavir Krka sisältää

- Vaikuttava aine on atatsanaviiri.
Atazanavir Krka 150 mg kovat kapselit

Jokainen kova kapseli sisältää 150 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

Atazanavir Krka 200 mg kovat kapselit

Jokainen kova kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

Atazanavir Krka 300 mg kovat kapselit

Jokainen kova kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

- Muut aineet ovat:

Kapselin sisältö: laktoosimonohydraatti, krospovidoni (tyyppi A) ja magnesiumstearaatti. Ks. kohta 2 ” Atazanavir Krka sisältää laktoosimonohydraattia”.

Atazanavir Krka 150 mg kovat kapselit, kapselin kuori:

Runko: titaanidioksidi (E171) ja gelatiini

Korkki: titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), gelatiini ja muste: (shellakka, musta rautaoksidi (E172), kaliumhydroksidi)

Atazanavir Krka 200 mg kovat kapselit, kapselin kuori:

Runko: titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172 ja gelatiini

Korkki: titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), gelatiini ja muste: (shellakka, musta rautaoksidi (E172), kaliumhydroksidi)

Atazanavir Krka 300 mg kovat kapselit, kapselin kuori:

Runko: titaanidioksidi (E171) ja gelatiini

Korkki: titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), gelatiini ja muste: (shellakka, titaanidioksidi (E171), kaliumhydroksidi)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Atazanavir Krka 150 mg kovat kapselit

Kova gelatiinikapseli (kapseli), koko nro 1. Kapselin runko on valkoinen tai melkein valkoinen, kapselin korkki on rusehtavanoranssi. Kapselin korkissa on mustalla painettu merkintä A150. Kapselin sisältö on kellertävänvalkoista tai keltavalkoista jauhetta.

Atazanavir Krka 200 mg kovat kapselit

Kova gelatiinikapseli (kapseli), koko nro 0. Kapselin runko ja korkki ovat rusehtavanoranssit. Kapselin korkissa on mustalla painettu merkintä A200. Kapselin sisältö on kellertävänvalkoista tai keltavalkoista jauhetta.

Atazanavir Krka 300 mg kovat kapselit

Kova gelatiinikapseli, koko nro 00. Kapselin runko on valkoinen tai melkein valkoinen, kapselin korkki on tummanruskea. Kapselin korkissa on valkoisella painettu merkintä A300. Kapselin sisältö on kellertävänvalkoista tai keltavalkoista jauhetta.

Atazanavir Krka 150 mg ja 200 mg kovat kapselit on saatavana purkissa, jossa on 60 kovaa kapselia; laatikossa

Atazanavir Krka 300 mg kovat kapselit on saatavana purkissa, jossa on 30 kovaa kapselia tai 90 (3 x 30) kovaa kapselia; laatikossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistajat

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KRKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

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