

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Krka 150 mg harde kapsler  
Atazanavir Krka 200 mg harde kapsler  
Atazanavir Krka 300 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Atazanavir Krka 150 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 150 mg atazanavir (som sulfat).

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 79,43 mg laktosemonohydrat.

### Atazanavir Krka 200 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 200 mg atazanavir (som sulfat).

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 105,91 mg laktosemonohydrat.

### Atazanavir Krka 300 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 300 mg atazanavir (som sulfat).

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 158,86 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel)

### Atazanavir Krka 150 mg harde kapsler

Hard gelatinkapsel, str. nr. 1. Kapselbunnen er hvit eller nesten hvit, kapseltoppen er brunoransje og påtrykt A150 med svart blekk. Kapselinnholdet er gulaktig hvitt til gulhvitt pulver.

### Atazanavir Krka 200 mg harde kapsler

Hard gelatinkapsel, str. nr. 0. Kapselbunnen og kapseltoppen er brunoransje, og kapseltoppen er påtrykt A200 med svart blekk. Kapselinnholdet er gulaktig hvitt til gulhvitt pulver.

### Atazanavir Krka 300 mg harde kapsler

Hard gelatinkapsel, str. nr. 00. Kapselbunnen er hvit eller nesten hvit, kapseltoppen er mørkebrun og påtrykt A300 med hvitt blekk. Kapselinnholdet er gulaktig hvitt til gulhvitt pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Atazanavir Krka kapsler, gitt sammen med lavdose ritonavir, er indisert til behandling av HIV-1-infiserte voksne og pediatriske pasienter fra 6 år og eldre i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 4.2).

Basert på tilgjengelige virologiske og kliniske data fra voksne pasienter forventes det ingen nytte hos pasienter med stammer som er resistente mot multiple proteasehemmere

( $\geq 4$  proteasehemmermutasjoner).

Valg av Atazanavir Krka til behandlingserfarne voksne og pediatriske pasienter bør foretas på grunnlag av individuell testing av viral resistens og pasientens anamnese (se pkt. 4.4 og 5.1).

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør startes av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

### Dosering

#### *Voksne*

Den anbefalte dosen av Atazanavir Krka kapsler er 300 mg én gang daglig sammen med ritonavir 100 mg én gang daglig og med mat. Ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker for atazanavir (se pkt. 4.5 og 5.1). (Se også pkt. 4.4 Seponering av ritonavir kun under kontrollerte betingelser).

#### *Pediatriske pasienter (6 år inntil 18 år og som veier minst 15 kg)*

Dosen av atazanavir kapsler til pediatriske pasienter er basert på kroppsvekt, som vist i tabell 1, og skal ikke overskride den anbefalte dosen til voksne. Atazanavir Krka kapsler må tas med ritonavir og skal tas sammen med mat.

**Tabell 1: Dose til pediatriske pasienter (6 år inntil 18 år og som veier minst 15 kg) for Atazanavir Krka kapsler med ritonavir**

| Kroppsvekt (kg)      | Atazanavir Krka-dose én gang daglig | ritonavirdose én gang daglig <sup>a</sup> |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|
| 15 til mindre enn 35 | 200 mg                              | 100 mg                                    |
| minst 35             | 300 mg                              | 100 mg                                    |

<sup>a</sup> Ritonavir kapsler, tabletter eller mikstur.

#### *Pediatriske pasienter (minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg):*

Andre formuleringer kan være tilgjengelige for pediatriske pasienter som er minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg (se relevante preparatomtaler for alternative preparater). Det anbefalt å bytte fra andre formuleringer til kapsler så snart pasienten greier å svelge kapsler konsekvent.

Ved overgang fra én formulering til en annen kan det være nødvendig å endre dosen. Se doseringstabellen for den spesifikke formuleringen (se preparatomtaler for andre formuleringer).

#### *Spesielle populasjoner*

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering nødvendig. Atazanavir Krka med ritonavir anbefales ikke til pasienter i hemodialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Atazanavir med ritonavir har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Atazanavir Krka med ritonavir bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Atazanavir Krka med ritonavir skal ikke brukes hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Ved seponering av ritonavir fra opprinnelig anbefalt ritonavirforsterket regime (se pkt. 4.4) kan uforsterket Atazanavir Krka-behandling opprettholdes i en dose på 400 mg hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og med en redusert dose på 300 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, sammen med mat (se pkt. 5.2). Uforsterket Atazanavir Krka-behandling skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

##### *Graviditet og etter fødselen*

Under svangerskapets andre og tredje trimester:

Atazanavir Krka 300 mg med ritonavir 100 mg vil muligens ikke gi tilstrekkelig eksponering for atazanavir, særlig når atazanaviraktiviteten eller hele regimet kan bli satt i fare på grunn av

legemiddelresistens. Fordi det er begrensede data tilgjengelig og fordi det er variasjoner mellom gravide pasienter, kan det vurderes å benytte terapeutisk legemiddelovervåkning for å sikre adekvat eksponering.

Risiko for ytterligere nedsatt atazanavireksponering er forventet når atazanavir gis sammen med legemidler som er kjent for å redusere dets eksponering (for eksempel tenofovirdisoproksil eller H<sub>2</sub>-reseptorantagonister).

- Hvis tenofovirdisoproksil eller en H<sub>2</sub>-reseptorantagonist er nødvendig, kan en doseøkning til Atazanavir Krka 400 mg med ritonavir 100 mg med terapeutisk legemiddelovervåkning vurderes (se pkt. 4.6 og 5.2).
- Det anbefales ikke å bruke Atazanavir Krka med ritonavir til gravide pasienter som får både tenofovirdisoproksil og en H<sub>2</sub>-reseptorantagonist.

(Se pkt. 4.4 Seponering av ritonavir kun under kontrollerte betingelser.)

Etter fødselen:

Etter en mulig nedsatt atazanavireksponering under andre og tredje trimester kan atazanavireksponeringene øke i løpet av de to første månedene etter fødselen (se pkt. 5.2). Derfor må pasienter som nylig har født følges tett opp med hensyn på bivirkninger.

- I denne tiden bør pasienter som nylig har født følge samme doseringsanbefalinger som for ikke-gravide pasienter, inkludert de som får legemidler som ved samtidig bruk er kjent for å påvirke atazanavireksponeringen (se pkt. 4.5).

*Pediatriske pasienter (under 3 måneder)*

Atazanavir Krka bør ikke brukes til barn under 3 måneder på grunn av forhold vedrørende sikkerhet, spesielt med tanke på den potensielle risikoen for kernikterus.

#### Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Kapslene skal svelges hele.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Atazanavir Krka er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Atazanavir Krka med ritonavir er kontraindisert hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Samtidig administrasjon med simvastatin eller lovastatin (se pkt. 4.5).

Kombinasjon med PDE-5-hemmeren sildenafil når den brukes kun til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) (se pkt. 4.5). Ved samtidig bruk av sildenafil til behandling av erektil dysfunksjon, se pkt. 4.4 og 4.5.

Samtidig administrasjon med legemidler som er substrater av CYP3A4-isoformen av cytokrom P450 og har smale terapeutiske vinduer (f.eks. kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, midazolam gitt oralt (for forsiktighetsregler for parenteralt administrert midazolam, se pkt. 4.5) lomitapid og ergotalkaloider, spesielt ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin) (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med legemidler som er sterke induktorer av CYP3A4 på grunn av potensialet for tap av terapeutisk effekt og utvikling av mulig resistens (f.eks. rifampicin, johannesurt, apalutamid, enkorafenib, ivosidenib, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin) (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert fast dose-kombinasjon elbasvir/grazoprevir (til behandling av kronisk hepatitt C-infeksjon) (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med fast dose-kombinasjon glekaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig administrasjon av atazanavir med ritonavir ved doser på mer enn 100 mg én gang daglig har ikke blitt klinisk evaluert. Bruk av høyere doser av ritonavir kan endre sikkerhetsprofilen til atazanavir (virkninger på hjertet, hyperbilirubinemi), og anbefales derfor ikke. Bare når atazanavir med ritonavir blir administrert samtidig med efavirenz kan en doseøkning av ritonavir til 200 mg én gang daglig vurderes. I så fall er nøye klinisk monitorering påkrevd (se Interaksjon med andre legemidler nedenfor).

##### Pasienter med andre sykdommer samtidig

Nedsatt leverfunksjon: Atazanavir metaboliseres primært hepatisk, og økte plasmakonsentrasjoner ble sett hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3). Sikkerhet og effekt av atazanavir er ikke fastslått hos pasienter med signifikante underliggende leversykdommer. Pasienter med kronisk hepatitt B eller C og som får antiretroviral kombinasjonsbehandling har større risiko for alvorlige og potensielt fatale hepatiske bivirkninger. Se også de relevante preparatomtalene for disse legemidlene når det gjelder samtidig antiviral behandling for hepatitt B eller C (se pkt. 4.8).

Pasienter som allerede har leverdysfunksjon, deriblant kronisk aktiv hepatitt, har større hyppighet av unormale leverfunksjoner under antiretroviral kombinasjonsbehandling og skal overvåkes i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må avbrudd eller seponering av behandlingen vurderes.

Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Atazanavir Krka anbefales imidlertid ikke til pasienter i hemodialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

QT-forlengelse: Doserelaterte asymptomatiske forlengelser av PR-intervaller med atazanavir er sett i kliniske studier. Man bør være varsom med legemidler som er kjent for å indusere PR-forlengelser. Hos pasienter som allerede har ledningsforstyrrelser (2. grad eller høyere atrioventrikulært blokk eller kompleks greinblokk) bør Atazanavir Krka brukes med varsomhet, og bare hvis fordelene er større enn risikoen (se pkt. 5.1). Det må utvises spesiell forsiktighet når Atazanavir Krka forskrives sammen med legemidler som har potensial til å forlenge QT-intervallet og/eller hos pasienter som allerede har risikofaktorer (bradykardi, medfødt QT-forlengelse, elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.8 og 5.3)).

Hemofilipasienter: Det har vært rapporter om økt blødning, deriblant spontane hematomer i huden og hemartroser, hos pasienter med hemofili A og B som ble behandlet med proteasehemmere. Noen pasienter fikk også faktor VIII. I mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene ble behandling med proteasehemmere fortsatt eller startet på nytt hvis behandlingen var seponert. En årsakssammenheng er antydning, selv om virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Hemofilipasienter bør derfor gjøres oppmerksomme på muligheten for økt blødning.

##### Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

I kliniske studier har Atazanavir Krka (med eller uten ritonavir) vist seg å indusere dyslipidemi i mindre grad enn komparatorene.

##### Hyperbilirubinemi

Reversible økninger i indirekte (ukonjugert) bilirubin forbundet med hemming av UDP-glukuronosyl-transferase (UGT) har forekommet hos pasienter som får atazanavir (se pkt. 4.8). Økning i hepatiske

transaminaser som forekommer med økning av bilirubin hos pasienter som får atazanavir, bør evalueres for alternative etiologier. Annen antiretroviral behandling enn Atazanavir Krka bør kanskje vurderes dersom gulsott eller skleral ikterus er uakseptabelt for en pasient. Dosereduksjon av atazanavir anbefales ikke fordi det kan resultere i tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.

Indinavir er også forbundet med indirekte (ukonjugert) hyperbilirubinemi på grunn av hemming av UGT. Det er ikke foretatt studier av kombinasjoner av atazanavir og indinavir. Samtidig administrasjon av disse legemidlene anbefales ikke (se pkt. 4.5).

#### Seponering av ritonavir kun under kontrollerte betingelser

Anbefalt standardbehandling er Atazanavir Krka forsterket (boosted) med ritonavir for å oppnå optimale farmakokinetiske parametre og nivåer av virussuppresjon.

Seponering av ritonavir fra det forsterkede regimet med Atazanavir Krka anbefales ikke, men kan overveies hos voksne pasienter med en dose på 400 mg én gang daglig tatt sammen med mat og kun under følgende kombinerte restriktive betingelser:

- uten tidligere virologisk svikt
- udetekterbar virusmengde i løpet av de siste 6 månedene på nåværende regime
- virusstammer uten mutasjoner assosiert med HIV-resistens (RAMs) overfor nåværende regime.

Atazanavir Krka uten ritonavir bør ikke gis til pasienter behandlet med et grunnregime som inneholder tenofovirdisoproksil og som samtidig får andre legemidler som reduserer biotilgjengeligheten til atazanavir (se pkt. 4.5 Seponering av ritonavir fra anbefalt atazanavirforsterket regime), eller ved tilfeller hvor det mistenkes lav etterlevelse.

Atazanavir Krka uten ritonavir bør ikke gis til gravide pasienter, da det kan resultere i suboptimal eksponering, spesielt med tanke på infeksjon hos moren og vertikal smitte.

#### Gallesteinssykdom

Gallesteinssykdom har vært rapportert hos pasienter som får atazanavir (se pkt. 4.8). Noen pasienter trengte sykehusinnleggelse for ytterligere behandling, og noen hadde komplikasjoner. Hvis det oppstår tegn eller symptomer på gallesteinssykdom, må det vurderes å midlertidig avbryte eller seponere behandlingen.

#### Kronisk nyresykdom

Kronisk nyresykdom er rapportert etter markedsføring hos HIV-infiserte pasienter behandlet med atazanavir, med eller uten ritonavir. En stor prospektiv observasjonsstudie har vist en sammenheng mellom økt forekomst av kronisk nyresykdom og kumulativ eksponering for atazanavir/ritonavirholdig regime hos HIV-infiserte pasienter med opprinnelig normal eGFR. Denne sammenhengen ble observert uavhengig av eksponering for tenofovirdisoproksil. Pasientens nyrefunksjon bør overvåkes regelmessig gjennom hele behandlingen (se pkt. 4.8).

#### Nyresteinsykdom

Nyresteinsykdom har vært rapportert hos pasienter som får atazanavir (se pkt. 4.8). Noen pasienter trengte sykehusinnleggelse for ytterligere behandling, og noen hadde komplikasjoner. I noen tilfeller har nyresteinsykdom vært forbundet med akutt nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon. Hvis det oppstår tegn eller symptomer på nyresteinsykdom, må det vurderes å midlertidig avbryte eller seponere behandlingen.

#### Immun reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART) kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå, og medføre alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med

immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsen inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

#### Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er tilfeller av osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

#### Utslett og assosierte syndromer

Utslett er vanligvis milde til moderate makulopapulære huderupsjoner som forekommer innen de 3 første ukene etter oppstart av behandling med atazanavir.

Stevens-Johnson syndrom (SJS), erythema multiforme, toksiske huderupsjoner og legemiddelutslett med eosinofile og systemiske symptomer (DRESS)-syndrom har blitt rapportert hos pasienter som fikk atazanavir. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer, og observeres nøye for hudreaksjoner. Atazanavir Krka skal seponeres dersom alvorlig utslett utvikles.

Tidlig diagnostisering og umiddelbar seponering av mistenkte legemidler er den beste måten å håndtere slike tilfeller på. Behandling med Atazanavir Krka må ikke gjenopptas dersom pasienten har utviklet SJS eller DRESS forbundet med bruk av Atazanavir Krka.

#### Interaksjon med andre legemidler

Kombinasjonen av Atazanavir Krka og atorvastatin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av Atazanavir Krka med nevirapin eller efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5). Hvis samtidig administrasjon av Atazanavir Krka og et NNRTI er nødvendig, kan en vurdere å øke dosen av både Atazanavir Krka og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg i kombinasjon med efavirenz, med tett klinisk monitorering.

Atazanavir metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4. Samtidig administrasjon av Atazanavir Krka med ritonavir og legemidler som inducerer CYP3A4 anbefales ikke (se pkt. 4.5).

PDE5-hemmere som brukes til behandling av erektil dysfunksjon: særlig forsiktighet bør utvises ved forskrivning av PDE5-hemmere (sildenafil, tadalafil eller vardenafil) for behandling av erektil dysfunksjon hos pasienter som får Atazanavir Krka. Samtidig administrasjon av Atazanavir Krka med disse legemidlene forventes å øke konsentrasjonen av disse vesentlig, og kan føre til PDE5-assosierte bivirkninger som hypotensjon, synsforstyrrelser og priapisme (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av vorikonazol og Atazanavir Krka med ritonavir anbefales ikke med mindre en vurdering av nytte/risiko rettferdiggjør bruk av vorikonazol.

Hos de fleste pasientene forventes en reduksjon i eksponering av både vorikonazol og atazanavir. Hos et lite antall pasienter uten et funksjonelt CYP2C19-allel forventes signifikant forhøyet eksponering av vorikonazol (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av Atazanavir Krka/ritonavir og flutikason eller andre glukokortikoider som metaboliseres via CYP3A4 anbefales ikke, med mindre den potensielle nytten av behandlingen oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av salmeterol og Atazanavir Krka kan føre til økte kardiovaskulære bivirkninger forbundet med salmeterol. Samtidig administrasjon av salmeterol og Atazanavir Krka er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Absorpsjon av atazanavir kan bli redusert dersom pH i magesekken økes, uavhengig av årsak.

Samtidig bruk av Atazanavir Krka og protonpumpehemmere er ikke anbefalt (se pkt. 4.5). Hvis kombinasjonen av Atazanavir Krka og protonpumpehemmer ikke kan unngås, er nøye klinisk monitorering i kombinasjon med en økt dose Atazanavir Krka til 400 mg med 100 mg ritonavir anbefalt. Dosen av protonpumpehemmer bør ikke overskride en dose tilsvarende 20 mg omeprazol.

Samtidig administrasjon av Atazanavir Krka med andre hormonelle prevensjonsmidler eller orale prevensjonsmidler som inneholder andre progestogener enn norgestimat er ikke undersøkt, og bør derfor unngås (se pkt. 4.5).

#### Pediatrisk populasjon

##### *Sikkerhet*

Asymptomatisk forlengelse av PR-intervall var hyppigere hos pediatriske pasienter enn hos voksne. Asymptomatisk første og andre grad av AV-blokk er rapportert hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.8). Forsiktighet må utvises med legemidler som er kjent for å indusere PR-forlengelser. Atazanavir Krka må brukes med forsiktighet, og kun hvis fordelene er større enn risikoen, hos pediatriske pasienter som allerede har ledningsforstyrrelser (2. grad eller høyere atrioventrikulært blokk eller kompleks greinblokk). Basert på tilstedeværelsen av kliniske funn (f.eks. bradykardi) anbefales overvåkning av hjertet.

##### *Effekt*

Atazanavir/ritonavir er ikke effektive mot virusstammer som inkluderer multiple resistensmutasjoner.

#### Hjelpestoffer

##### *Laktose*

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Når Atazanavir Krka og ritonavir administreres samtidig, er det mulig at den metabolske interaksjonsprofilen for ritonavir kan dominere fordi ritonavir er en mer potent CYP3A4-hemmer enn atazanavir. Preparatomtalen for ritonavir må konsulteres før behandling med Atazanavir Krka og ritonavir settes i gang.

Atazanavir metaboliseres i leveren via CYP3A4. Det hemmer CYP3A4. Atazanavir Krka skal derfor ikke brukes samtidig med legemidler som er substrater for CYP3A4 og har et smalt terapeutisk vindu: kvetiapin, lurasidon, afluzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, oralt administrert midazolam, lomitapid og ergotalkaloider, spesielt ergotamin og dihydroergotamin (se pkt. 4.3).

Samtidig administrasjon av atazanavir med legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert fast dosekombinasjonen elbasvir/grazoprevir (til behandling av kronisk hepatitt C infeksjon) er kontraindisert. Dette skyldes en økning i plasmakonsentrasjoner av grazoprevir og elbasvir og en mulighet for økt risiko for ALAT-økning forbundet med økt konsentrasjon av grazoprevir (se pkt. 4.3). Samtidig administrasjon av atazanavir med fast dose-kombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir er kontraindisert. Dette skyldes den potensielle risikoen for ALAT-økning forbundet med signifikant økte konsentrasjoner av glekaprevir og pibrentasvir i plasma (se pkt. 4.3).

##### *Andre interaksjoner*

Interaksjoner mellom atazanavir og andre legemidler er oppført i tabellen under (økninger er markert som "↑", reduksjoner som "↓", ingen endringer som "↔"). Tilgjengelige 90 % konfidensintervaller (KI) vises i parentes. Studiene som presenteres i tabell 2 ble utført på friske individer dersom ikke annet er opplyst. Det er viktig å merke seg at mange studier ble utført med atazanavir uforsterket (unboosted), noe som ikke er anbefalt regime for atazanavir (se pkt. 4.4).

Dersom seponering av ritonavir er medisinsk påkrevd, under kontrollerte betingelser (se pkt. 4.4), bør

man være spesielt oppmerksom med hensyn til interaksjoner med atazanavir som kan være annerledes i fravær av ritonavir (se informasjon i tabell 2 under).

Interaksjoner mellom atazanavir og andre legemidler, inkludert de som er kontraindisert for samtidig bruk, er oppført i tabellen nedenfor:

**Tabell 2: Interaksjoner mellom atazanavir og andre legemidler**

| Legemidler etter terapeutisk område                                                                                                     | Interaksjon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MIDLER MOT HCV</b>                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Grazoprevir 200 mg én gang daglig</b><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig)                                         | Atazanavir AUC: ↑43 % (↑30 % ↑57 %)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑12 % (↑1 % ↑24 %)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑23 % (↑13 % ↑34 %)<br><br>Grazoprevir AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %)<br>Grazoprevir C <sub>max</sub> : ↑524 % (↑342 % ↑781 %)<br>Grazoprevir C <sub>min</sub> : ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %)<br><br>Konsentrasjonen av grazoprevir økte kraftig når det ble gitt samtidig med atazanavir/ritonavir.                                                                                                                                                                                                                      | Samtidig administrasjon av atazanavir og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert på grunn av en betydelig økning i plasmakonsentrasjonen av grazoprevir som er assosiert med en mulig økt risiko for forhøyede ALAT-verdier (se pkt. 4.3). |
| <b>Elbasvir 50 mg én gang daglig</b><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig)                                             | Atazanavir AUC: ↑7 % (↓2 % ↑17 %)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑2 % (↓4 % ↑8 %)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑15 % (↑2 % ↑29 %)<br><br>Elbasvir AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %)<br>Elbasvir C <sub>max</sub> : ↑315 % (↑246 % ↑397 %)<br>Elbasvir C <sub>min</sub> : ↑545 % (↑451 % ↑654 %)<br><br>Konsentrasjonen av elbasvir økte når det ble gitt samtidig med atazanavir/ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voksilaprevir 100 mg enkeltdose*</b><br><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig) | Sofosbuvir AUC: ↑40 % (↑25 % ↑57 %)<br>Sofosbuvir C <sub>max</sub> : ↑29 % (↑9 % ↑52 %)<br><br>Velpatasvir AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %)<br>Velpatasvir C <sub>max</sub> : ↑29 % (↑7 % ↑56 %)<br><br>Voksilaprevir AUC: ↑331 % (↑276 % ↑393 %)<br>Voksilaprevir C <sub>max</sub> : ↑342 % (↑265 % ↑435 %)<br><br>*Grenseverdier for manglende farmakokinetisk interaksjon 70-143 %<br><br>Effekt på atazanavir- og ritonavir-eksponering er ikke undersøkt.<br>Forventet:<br>↔ Atazanavir<br>↔ Ritonavir<br><br>Interaksjonsmekanismen mellom atazanavir /ritonavir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir er hemming av OATP1B, P-gp og CYP3A. | Samtidig administrasjon av atazanavir med preparater som inneholder voksilaprevir forventes å øke konsentrasjonen av voksilaprevir. Samtidig administrasjon av atazanavir og behandlingsregimer med voksilaprevir er ikke anbefalt.       |
| <b>Glekaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg én gang daglig</b><br><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir)                                       | Glekaprevir AUC: ↑553 % (↑424 % ↑714 %)<br>Glekaprevir C <sub>max</sub> : ↑306 % (↑215 % ↑423 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Samtidig administrasjon av atazanavir med glekaprevir/pibrentasvir er kontraindisert på grunn av den                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 mg én gang daglig*)                                                                                                                                                                                                             | <p>Glekaprevir <math>C_{min}</math>: ↑1330 % (↑885 % ↑1970 %)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑64 % (↑48 % ↑82 %)</p> <p>Pibrentasvir <math>C_{max}</math>: ↑29 % (↑15 % ↑45 %)</p> <p>Pibrentasvir <math>C_{min}</math>: ↑129 % (↑95 % ↑168 %)</p> <p>*Effekt av atazanavir og ritonavir på første dose av glekaprevir og pibrentasvir er rapportert.</p>                                                                 | potensielle risikoen for ALAT-økning forbundet med signifikant økte konsentrasjoner av glekaprevir og pibrentasvir i plasma (se pkt. 4.3)                                                                                                                                                                                   |
| <b>BLODPLATEHEMMERE</b>                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Tikagrelor</b>                                                                                                                                                                                                                   | Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Samtidig administrasjon av atazanavir med tikagrelor anbefales ikke på grunn av den potensielle økningen i den blodplatehemmende aktiviteten til tikagrelor.                                                                                                                                                                |
| <b>Klopidogrel</b>                                                                                                                                                                                                                  | Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Samtidig administrasjon med klopidogrel anbefales ikke på grunn av den potensielle reduksjonen i den blodplatehemmende aktiviteten til klopidogrel.                                                                                                                                                                         |
| <b>Prasugrel</b>                                                                                                                                                                                                                    | Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Dosejustering er ikke nødvendig når prasugrel administreres samtidig med atazanavir (med eller uten ritonavir).                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ANTIRETROVIRALE MIDLER</b>                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Proteasehemmere:</i> Samtidig administrasjon av atazanavir/ritonavir og andre proteasehemmere er ikke undersøkt, men forventes å øke eksponeringen av andre proteasehemmere. Slik samtidig administrasjon anbefales derfor ikke. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Ritonavir 100 mg én gang daglig</b><br>(atazanavir 300 mg én gang daglig)<br><br>Studier utført på HIV-infiserte pasienter.                                                                                                      | <p>Atazanavir AUC: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)*</p> <p>Atazanavir <math>C_{max}</math>: ↑120 % (↑56 % ↑211 %)*</p> <p>Atazanavir <math>C_{min}</math>: ↑713 % (↑359 % ↑1339 %)*</p> <p>*En kombinasjonsanalyse ble atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg (n = 33) sammenlignet med atazanavir 400 mg uten ritonavir (n = 28).</p> <p>Mekanismen for interaksjon mellom atazanavir og ritonavir er hemming av CYP3A4.</p> | Ritonavir 100 mg én gang daglig brukes som farmakokinetisk forsterker for atazanavir.                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Indinavir</b>                                                                                                                                                                                                                    | Indinavir er forbundet med indirekte ukonjugert hyperbilirubinemi på grunn av hemming av UGT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Samtidig administrasjon av atazanavir og indinavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTIs)</i>                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Lamivudin 150 mg to ganger daglig + zidovudin 300 mg to ganger daglig</b><br>(atazanavir 400 mg én gang daglig)                                                                                                                  | Ingen signifikant effekt på lamivudin- og zidovudinkonsentrasjonene ble observert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | På grunnlag av disse dataene og fordi det ikke forventes at ritonavir vil ha noen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til NRTIs, forventes det ikke at samtidig administrasjon av disse legemidlene og atazanavir vil medføre en signifikant endring i eksponeringen for legemidlene som ble administrert samtidig |
| <b>Abakavir</b>                                                                                                                                                                                                                     | Samtidig administrasjon av abakavir og atazanavir forventes ikke å signifikant endre eksponeringen for abakavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Didanosin (bufrede tabletter)</b>                                                                                                                                                                                                | Atazanavir, samtidig administrasjon med                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Didanosin skal tas på fastende                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>200 mg/stavudin 40 mg, begge enkeltdoser</b><br/>(atazanavir 400 mg enkeltdose)</p>                                                                                                                                                                                      | <p>ddI+d4T (fastende)<br/>Atazanavir AUC: ↓87 % (↓92 % ↓79 %)<br/>Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓89 % (↓94 % ↓82 %)<br/>Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓84 % (↓90 % ↓73 %)</p> <p>Atazanavir, dosert 1 time etter ddI+d4T (fastende)<br/>Atazanavir AUC: ↔3 % (↓36 % ↑67 %)<br/>Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑12 % (↓33 % ↑18 %)<br/>Atazanavir C<sub>min</sub>: ↔3 % (↓39 % ↑73 %)</p> <p>Atazanavirkonsentrasjonene ble kraftig redusert ved samtidig administrasjon med didanosin (bufrede tabletter) og stavudin. Mekanismen for interaksjonen er redusert oppløselighet av atazanavir ved økt pH, som skyldes et antacidum i didanosin bufrede tabletter.</p> <p>Det ble ikke observert noen signifikant effekt på konsentrasjonene av didanosin og stavudin.</p> | <p>mage 2 timer etter atazanavir tatt sammen med mat. Samtidig administrasjon av stavudin og atazanavir forventes ikke å signifikant endre eksponeringen for stavudin.</p>                                 |
| <p><b>Didanosin (enterodrasjerte kapsler) 400 mg enkeltdose</b><br/>(atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)</p>                                                                                                                                 | <p>Didanosin (med mat)<br/>Didanosin AUC: ↓34 % (↓41 % ↓27 %)<br/>Didanosin C<sub>max</sub>: ↓38 % (↓48 % ↓26 %)<br/>Didanosin C<sub>min</sub>: ↑25 % (↓8 % ↑69 %)</p> <p>Det ble ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonene ved samtidig administrasjon med enterodrasjert didanosin, men administrasjon sammen med mat reduserte didanosinkonsentrasjonene.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>Tenofoviridisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig</b><br/>(atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)</p> <p>300 mg tenofoviridisoproksilfumarat tilsvarer 245 mg tenofoviridisoprosil.</p> <p>Studier utført på HIV-infiserte pasienter</p> | <p>Atazanavir AUC: ↓22 % (↓35 % ↓6 %) *<br/>Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓16 % (↓30 % ↔0 %) *<br/>Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓23 % (↓43 % ↑2 %) *</p> <p>*I en kombinasjonsanalyse av flere kliniske studier ble atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg administrert samtidig med tenofoviridisoproksilfumarat 300 mg (n = 39) sammenlignet med atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg (n = 33).</p> <p>Effekten av atazanavir/ritonavir i kombinasjon med tenofoviridisoproksilfumarat hos behandlingserfarne pasienter har blitt demonstrert i klinisk studie 045 og hos behandlingsnaive pasienter i klinisk studie 138 (se pkt. 4.8 og 5.1). Mekanismen for interaksjonen mellom atazanavir og tenofoviridisoproksilfumarat er ukjent.</p>                           | <p>Ved samtidig administrasjon med tenofoviridisoproksilfumarat anbefales det at atazanavir 300 mg gis sammen med ritonavir 100 mg og tenofoviridisoproksilfumarat 300 mg (som en enkeltdose med mat).</p> |
| <p><b>Tenofoviridisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig</b><br/>(atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)</p> <p>300 mg tenofoviridisoproksilfumarat</p>                                                                                         | <p>Tenofoviridisoproksilfumarat AUC: ↑37 % (↑30 % ↑45 %)<br/>Tenofoviridisoproksilfumarat C<sub>max</sub>: ↑34 % (↑20 % ↑51 %)<br/>Tenofoviridisoproksilfumarat C<sub>min</sub>: ↑29 % (↑21 % ↑36 %)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Pasienter skal monitoreres nøye for tenofoviridisoproksilfumarat-assosierte bivirkninger, inkludert renale sykdommer.</p>                                                                               |

|                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| tilsvarer 245 mg tenofoviridisoprosil.                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                 |
| <i>Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTIs)</i>                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                 |
| <b>Efavirenz 600 mg én gang daglig</b><br>(atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)                                                    | Atazanavir (pm): alle administrert med mat<br>Atazanavir AUC: $\leftrightarrow 0\%$ ( $\downarrow 9\%$ $\uparrow 10\%$ )*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : $\uparrow 17\%$ ( $\uparrow 8\%$ $\uparrow 27\%$ )*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : $\downarrow 42\%$ ( $\downarrow 51\%$ $\downarrow 31\%$ )*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Samtidig administrasjon av efavirenz og atazanavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).                                                                |
| <b>Efavirenz 600 mg én gang daglig</b><br>(atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 200 mg én gang daglig)                                                    | Atazanavir (pm): alle administrert med mat<br>Atazanavir AUC: $\leftrightarrow 6\%$ ( $\downarrow 10\%$ $\uparrow 26\%$ )*/**<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : $\leftrightarrow 9\%$ ( $\downarrow 5\%$ $\uparrow 26\%$ )*/**<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : $\leftrightarrow 12\%$ ( $\downarrow 16\%$ $\uparrow 49\%$ )*/**<br>*Ved sammenligning med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig om kvelden uten efavirenz. Denne reduksjonen av atazanavir C <sub>min</sub> kan virke negativt på effekten av atazanavir.<br>Mekanismen for interaksjonen mellom efavirenz og atazanavir er induksjon av CYP3A4.<br>**Basert på historisk sammenligning.                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |
| <b>Nevirapin 200 mg to ganger daglig</b><br>(atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)<br><br>Studie utført på HIV-infiserte pasienter. | Nevirapin AUC: $\uparrow 26\%$ ( $\uparrow 17\%$ $\uparrow 36\%$ )<br>Nevirapin C <sub>max</sub> : $\uparrow 21\%$ ( $\uparrow 11\%$ $\uparrow 32\%$ )<br>Nevirapin C <sub>min</sub> : $\uparrow 35\%$ ( $\uparrow 25\%$ $\uparrow 47\%$ )<br><br>Atazanavir AUC: $\downarrow 19\%$ ( $\downarrow 35\%$ $\uparrow 2\%$ )*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : $\leftrightarrow 2\%$ ( $\downarrow 15\%$ $\uparrow 24\%$ )*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : $\downarrow 59\%$ ( $\downarrow 73\%$ $\downarrow 40\%$ )*<br><br>*Ved sammenligning med atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg uten nevirapin. Denne reduksjonen av atazanavir C <sub>min</sub> kan virke negativt på effekten av atazanavir. Mekanismen for interaksjonen mellom nevirapin og atazanavir er induksjon av CYP3A4. | Samtidig administrasjon av nevirapin og atazanavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).                                                                |
| <i>Integrasehemmere</i>                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                 |
| <b>Raltegravir 400 mg to ganger daglig</b><br>(atazanavir/ritonavir)                                                                                                | Raltegravir AUC: $\uparrow 41\%$<br>Raltegravir C <sub>max</sub> : $\uparrow 24\%$<br>Raltegravir C <sub>12hr</sub> : $\uparrow 77\%$<br><br>Mekanismen for interaksjonen er hemming av UGT1A1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Dosejustering er ikke nødvendig for raltegravir.                                                                                                |
| <b>ANTIBIOTIKA</b>                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                 |
| <b>Klaritromycin 500 mg to ganger daglig</b><br>(atazanavir 400 mg én gang daglig)                                                                                  | Klaritromycin AUC: $\uparrow 94\%$ ( $\uparrow 75\%$ $\uparrow 116\%$ )<br>Klaritromycin C <sub>max</sub> : $\uparrow 50\%$ ( $\uparrow 32\%$ $\uparrow 71\%$ )<br>Klaritromycin C <sub>min</sub> : $\uparrow 160\%$ ( $\uparrow 135\%$ $\uparrow 188\%$ )<br><br>14-OH-klaritromycin<br>14-OH-klaritromycin AUC: $\downarrow 70\%$ ( $\downarrow 74\%$ $\downarrow 66\%$ )<br>14-OH-klaritromycin C <sub>max</sub> : $\downarrow 72\%$ ( $\downarrow 76\%$ $\downarrow 67\%$ )<br>14-OH-klaritromycin C <sub>min</sub> : $\downarrow 62\%$ ( $\downarrow 66\%$ $\downarrow 58\%$ )                                                                                                                                                                                                        | Det kan ikke gis anbefalinger om dosereduksjon. Forsiktighet bør derfor utvises dersom atazanavir blir administrert samtidig med klaritromycin. |

|                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                               | <p>Atazanavir AUC: ↑28 % (↑16 % ↑43 %)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↔6 % (↓7 % ↑20 %)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑91 % (↑66 % ↑121 %)</p> <p>Dosereduksjon av klaritromycin kan medføre subterapeutisk konsentrasjon av 14-OH-klaritromycin.</p> <p>Mekanismen for interaksjonen mellom klaritromycin og atazanavir er hemming av CYP3A4.</p>                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>ANTIMYKOTIKA</b>                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Ketokonazol 200 mg én gang daglig</b><br>(atazanavir 400 mg én gang daglig)                                                                                | Det er ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonene.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ketokonazol og itraconazol bør brukes med forsiktighet med atazanavir/ritonavir. Høye doser av ketokonazol og itraconazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Itraconazol</b>                                                                                                                                            | Itraconazol er, som ketokonazol, en sterk hemmer så vel som substrat for CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                               | Basert på data fra andre forsterkede proteasehemmere og ketokonazol, der AUC for ketokonazol viste en tredobbel økning, antas det at atazanavir/ritonavir øker konsentrasjonene av ketokonazol og itraconazol.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Vorikonazol 200 mg to ganger daglig</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig)</p> <p>Personer med minst ett fungerende CYP2C19-allel.</p> | <p>Vorikonazol AUC: ↓33 % (↓42 % ↓22 %)<br/> Vorikonazol C<sub>max</sub>: ↓10 % (↓22 % ↓4 %)<br/> Vorikonazol C<sub>min</sub>: ↓39 % (↓49 % ↓28 %)</p> <p>Atazanavir AUC: ↓12 % (↓18 % ↓5 %)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓13 % (↓20 % ↓4 %)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓20 % (↓28 % ↓10 %)</p> <p>Ritonavir AUC: ↓12 % (↓17 % ↓7 %)<br/> Ritonavir C<sub>max</sub>: ↓9 % (↓17 % ↔0 %)<br/> Ritonavir C<sub>min</sub>: ↓25 % (↓35 % ↓14 %)</p> <p>Hos de fleste pasientene med minst ett funksjonelt CYP2C19-allel forventes en reduksjon i eksponering av både vorikonazol og atazanavir.</p> | <p>Samtidig administrasjon av vorikonazol og atazanavir med ritonavir anbefales ikke med mindre bruk av vorikonazol er berettiget ut fra en nytte-/risikovurdering for pasienten (se pkt. 4.4).</p> <p>Når det er nødvendig med behandling med vorikonazol, bør genotyping av pasientens CYP2C19 utføres dersom dette er mulig.</p> <p>Dersom kombinasjonen ikke kan unngås, er derfor følgende anbefalinger gitt på bakgrunn av CYP2C19-status:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hos pasienter med minst ett funksjonelt CYP2C19-allel anbefales tett klinisk monitorering for tap av effekt av både vorikonazol (kliniske tegn) og atazanavir (virologisk respons).</li> <li>- hos pasienter uten et funksjonelt CYP2C19-allel anbefales tett klinisk og laboratoriemonitorering av vorikonazolassosierte bivirkninger.</li> </ul> <p>Dersom genotyping ikke er mulig, bør full monitorering av sikkerhet og effekt gjennomføres.</p> |
| <p><b>Vorikonazol 50 mg to ganger daglig</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig)</p> <p>Personer uten et funksjonelt CYP2C19-allel.</p>       | <p>Vorikonazol AUC: ↑561 % (↑451 % ↑699 %)<br/> Vorikonazol C<sub>max</sub>: ↑438 % (↑355 % ↑539 %)<br/> Vorikonazol C<sub>min</sub>: ↑765 % (↑571 % ↑1020 %)</p> <p>Atazanavir AUC: ↓20 % (↓35 % ↓3 %)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓31 % (↓46 % ↓13 %)</p> <p>Ritonavir AUC: ↓11 % (↓20 % ↓1 %)<br/> Ritonavir C<sub>max</sub>: ↓11 % (↓24 % ↑4 %)<br/> Ritonavir C<sub>min</sub>: ↓19 % (↓35 % ↑1 %)</p>                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                       | Hos et lite antall pasienter uten et funksjonelt CYP2C19-allel forventes signifikant forhøyet eksponering av vorikonazol.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Flukonazol 200 mg én gang daglig</b><br>(atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg én gang daglig)     | Konsentrasjonene av atazanavir og flukonazol ble ikke signifikant endret når atazanavir/ritonavir ble administrert samtidig med flukonazol.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Dosejusteringer er ikke nødvendig for flukonazol og atazanavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Rifabutin 150 mg to ganger ukentlig</b><br>(atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg én gang daglig)  | <p>Rifabutin AUC: ↑48 % (↑19 % ↑84 %)**<br/> Rifabutin C<sub>max</sub>: ↑149 % (↑103 % ↑206 %)**<br/> Rifabutin C<sub>min</sub>: ↑40 % (↑5 % ↑87 %)**</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑990 % (↑714 % ↑1361 %)**<br/> 25-O-desacetyl-rifabutin C<sub>max</sub>: ↑677 % (↑513 % ↑883 %)**<br/> 25-O-desacetyl-rifabutin C<sub>min</sub>: ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %)**</p> <p>**Ved sammenligning med 150 mg rifabutin én gang daglig alene. Total rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑119 % (↑78 % ↑169 %)</p> <p>I forutgående studier ble ikke farmakokinetikken til atazanavir påvirket av rifabutin.</p> | Når gitt sammen med atazanavir er den anbefalte dosen av rifabutin 150 mg 3 ganger per uke på fastsatte dager (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Økt monitorering av rifabutinassosierte bivirkninger, inkludert nøytropeni og uveitt, er berettiget på grunn av en forventet økning i eksponering av rifabutin. Videre dosereduksjon av rifabutin til 150 mg to ganger ukentlig på fastsatte dager er anbefalt for pasienter som ikke tolererer dosen på 150 mg 3 ganger per uke. En bør merke seg at doseringen på 150 mg to ganger ukentlig muligens ikke gir en optimal eksponering for rifabutin, noe som kan føre til en risiko for rifamycinresistens og behandlingssvikt. Ingen dosejustering er nødvendig for atazanavir. |
| <b>Rifampicin</b>                                                                                     | Rifampicin er en sterk CYP3A4-induktor og har vist å forårsake en reduksjon i atazanavir AUC på 72 %, som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling. Forsøk på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av atazanavir eller andre proteasehemmere med ritonavir førte til høye frekvenser av leverbivirkninger.                                                                                                                                                                                                                                                                                | Samtidig bruk av rifampicin og atazanavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>ANTIPSYKOTIKA</b>                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Kvetiapin</b>                                                                                      | Kvetiapinkonsentrasjonen forventes å øke på grunn av at atazanavir hemmer CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Samtidig administrasjon av kvetiapin og atazanavir er kontraindisert siden atazanavir kan øke kvetiapinrelatert toksisitet. Økt plasmakonsentrasjon av kvetiapin kan føre til koma (se pkt. 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Lurasidon</b>                                                                                      | Atazanavir forventes å øke plasmanivået av lurasidon på grunn av CYP3A4-hemming.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Samtidig administrasjon av lurasidon med atazanavir er kontraindisert, ettersom det kan øke lurasidonrelatert toksisitet (se pkt. 4.3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>SYRENØYTRALISERENDE MIDLER</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>H<sub>2</sub>-reseptorantagonister</i>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Uten tenofovirdisoproksil</b>                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Hos HIV-infiserte pasienter med den anbefalte atazanavir-/ritonavirdosen på 300/100 mg én gang daglig |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Hos pasienter som ikke tar tenofovirdisoproksil</b> bør en dose tilsvarende famotidin 20 mg to ganger daglig ikke overskrides dersom atazanavir 300 mg/ritonavir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Famotidin 20 mg to ganger daglig</b>                                                               | <p>Atazanavir AUC: ↓18 % (↓25 % ↑1 %)<br/> Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓20 % (↓32 % ↑7 %)<br/> Atazanavir C<sub>min</sub>: ↔1 % (↓16 % ↑18 %)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Famotidin 40 mg to ganger daglig</b>                                                                      | Atazanavir AUC: ↓23 % (↓32 % ↓14 %)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓23 % (↓33 % ↓12 %)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓20 % (↓31 % ↓8 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 100 mg administreres sammen med en H <sub>2</sub> -reseptorantagonist. Hvis det er behov for en høyere dose av en H <sub>2</sub> -reseptorantagonist (f.eks. famotidin 40 mg to ganger daglig eller tilsvarende), kan en økning av atazanavir-/ritonavirdosen fra 300/100 mg til 400/100 mg vurderes.                                                            |
| Hos friske frivillige med en økt dose atazanavir/ritonavir på 400/100 mg én gang daglig                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Famotidin 40 mg to ganger daglig</b>                                                                      | Atazanavir AUC: ↔3 % (↓14 % ↑22 %)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔2 % (↓13 % ↑8 %)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓14 % (↓32 % ↑8 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Med tenofovirdisoprosilfumarat 300 mg én gang daglig (tilsvarende 245 mg tenofovirdisoprosil)</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Hos HIV-infiserte pasienter med den anbefalte atazanavir-/ritonavirdosen på 300/100 mg én gang daglig        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Hos pasienter som tar tenofovirdisoprosil:</b> Hvis atazanavir/ritonavir administreres samtidig med både tenofovirdisoprosil og en H <sub>2</sub> -reseptorantagonist, anbefales en doseøkning for atazanavir til 400 mg med 100 mg ritonavir. En dose tilsvarende famotidin 40 mg to ganger daglig bør ikke overskrides.                                     |
| <b>Famotidin 20 mg to ganger daglig</b>                                                                      | Atazanavir AUC: ↓21 % (↓34 % ↓4 %)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓21 % (↓36 % ↓4 %)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓19 % (↓37 % ↑5 %)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Famotidin 40 mg to ganger daglig</b>                                                                      | Atazanavir AUC: ↓24 % (↓36 % ↓11 %)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓23 % (↓36 % ↓8 %)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓25 % (↓47 % ↑7 %)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Hos HIV-infiserte pasienter med en økt atazanavir-/ritonavirdose på 400/100 mg én gang daglig                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Famotidin 20 mg to ganger daglig</b>                                                                      | Atazanavir AUC: ↑18 % (↑6,5 % ↑30 %)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑18 % (↑6,7 % ↑31 %)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑24 % (↑10 % ↑39 %)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Famotidin 40 mg to ganger daglig</b>                                                                      | Atazanavir AUC: ↔2,3 % (↓13 % ↑10 %)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔5 % (↓17 % ↑8,4 %)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↔1,3 % (↓10 % ↑15 %)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                              | *Sammenlignet med atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig og tenofovirdisoprosilfumarat 300 mg, alle som enkeltdoser tatt med mat. Sammenlignet med atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg <i>uten tenofovirdisoprosilfumarat</i> , forventes atazanavirkonsentrasjonene å minske med ytterligere omtrent 20 %.<br><br>Mekanismen for interaksjonen er nedsatt løselighet av atazanavir på grunn av økt intragastrisk pH ved bruk av H <sub>2</sub> -blokkere. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Protonpumpehemmere</b>                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Omeprazol 40 mg én gang daglig</b> (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig) | Atazanavir (am): 2 timer etter omeprazol<br>Atazanavir AUC: ↓61 % (↓65 % ↓55 %)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓66 % (↓62 % ↓49 %)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓65 % (↓71 % ↓59 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Samtidig administrasjon av atazanavir med ritonavir og protonpumpehemmere anbefales ikke. Hvis kombinasjonen blir vurdert som uunngåelig, anbefales tett klinisk monitorering kombinert med en økning i dosen av atazanavir til 400 mg med 100 mg ritonavir. Doser av protonpumpehemmere sammenlignbare med omeprazol 20 mg skal ikke overskrides (se pkt. 4.4). |
| <b>Omeprazol 20 mg én gang daglig</b> (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig) | Atazanavir (am): 1 time etter omeprazol<br>Atazanavir AUC: ↓30 % (↓43 % ↓14 %)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓31 % (↓42 % ↓17 %)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓31 % (↓46 % ↓12 %)*<br><br>*Ved sammenligning med atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig.<br><br>Reduksjonen i AUC, C <sub>max</sub> og C <sub>min</sub> ble ikke forhindret da en økt dose av atazanavir /ritonavir (400/100 mg én gang daglig)                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      | midlertidig ble separert fra omeprazol med 12 timer. Tilsvarende resultater kan forventes med andre protonpumpehemmere, selv om dette ikke er undersøkt. Denne reduksjonen i eksponeringen av atazanavir kan ha en negativ innvirkning på effekten av atazanavir. Mekanismen for interaksjonen er redusert løselighet av atazanavir på grunn av økt intragastrisk pH ved bruk av protonpumpehemmere.            |                                                                                                      |
| <i>Antacida</i>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                      |
| <b>Antacida og legemidler som inneholder buffere</b> | Redusert plasmakonsentrasjon av atazanavir kan bli konsekvensen av økt gastrisk pH hvis antacida, inkludert bufrede legemidler, administreres med atazanavir.                                                                                                                                                                                                                                                   | Atazanavir skal administreres 2 timer før eller 1 time etter antacida eller bufrede legemidler.      |
| <b>ALFA 1-ADRENORESEPTORANTAGONIST</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                      |
| <b>Alfuzosin</b>                                     | Potensial for økte alfuzosinkonsentrasjoner, som kan føre til hypotensjon. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                          | Samtidig administrasjon av alfuzosin og atazanavir er kontraindisert (se pkt. 4.3)                   |
| <b>ANTIKOAGULANTER</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                      |
| <i>Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAKs)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                      |
| <b>Apiksaban<br/>Rivaroksaban</b>                    | <p>Potensiale for økt konsentrasjon av apiksaban og rivaroksaban kan føre til en økt risiko for blødning.</p> <p>Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 og P-gp forårsaket av atazanavir/ritonavir.</p> <p>Ritonavir er en sterk hemmer av både CYP3A4 og P-gp.</p> <p>Atazanavir er en CYP3A4-hemmer. Det er ukjent om atazanavir er en potensiell hemmer av P-gp, og dette kan ikke utelukkes.</p> | Samtidig administrering av apiksaban eller rivaroksaban med atazanavir med ritonavir anbefales ikke. |
| <b>Dabigatran</b>                                    | <p>Potensiale for økt konsentrasjon av dabigatran kan føre til en økt risiko for blødning. Mekanismen for interaksjonen er hemming av P-gp.</p> <p>Ritonavir er en sterk P-gp-hemmer.</p> <p>Det er ukjent om atazanavir er en potensiell hemmer av P-gp, og dette kan ikke utelukkes.</p>                                                                                                                      | Samtidig administrering av dabigatran og atazanavir med ritonavir anbefales ikke.                    |

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Edoksaban</b>                                   | <p>Potensiale for økt konsentrasjon av edoksaban kan føre til en økt risiko for blødning. Mekanismen for interaksjonen er hemming av P-gp forårsaket av atazanavir /ritonavir.</p> <p>Ritonavir er en sterk P-gp-hemmer.</p> <p>Det er ukjent om atazanavir er en potensiell hemmer av P-gp, og dette kan ikke utelukkes.</p> | <p>Utvís forsiktighet når edoksaban brukes samtidig med atazanavir.</p> <p>Vennligst se pkt. 4.2 og 4.5 i preparatomtalen for edoksaban for hensiktsmessige anbefalinger for dosering av edoksaban ved samtidig administrasjon med P-gp-hemmere.</p>                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Vitamin-K-antagonister</i>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Warfarin</b>                                    | Samtidig administrasjon med atazanavir kan potensielt føre til en økning eller en reduksjon i warfarinkonsentrasjonene.                                                                                                                                                                                                       | Det anbefales å overvåke International Normalised Ratio (INR) nøye under behandling med atazanavir, spesielt når behandlingen startes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ANTIEPILEPTIKA</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Karbamazepin</b>                                | <p>Atazanavir kan øke plasmanivået av karbamazepin på grunn av CYP3A4-hemming.</p> <p>På grunn av induserende effekt av karbamazepin kan en reduksjon i eksponeringen av atazanavir ikke utelukkes.</p>                                                                                                                       | <p>Karbamazepin i kombinasjon med atazanavir (med eller uten ritonavir) er kontraindisert på grunn av risikoen for tap av virologisk respons og utvikling av resistens (se pkt. 4.3).</p> <p>Nøye monitorering av pasientens virologiske respons bør utføres.</p>                                                                                                                                                                                           |
| <b>Fenytoin, fenobarbital</b>                      | <p>Ritonavir kan redusere plasmanivået av fenytoin og/eller fenobarbital på grunn av induksjon av CYP2C9 og CYP2C19.</p> <p>På grunn av en induserende effekt av fenytoin/fenobarbital kan en reduksjon i eksponering av atazanavir ikke utelukkes.</p>                                                                       | <p>Fenobarbital og fenytoin i kombinasjon med atazanavir (med eller uten ritonavir) er kontraindisert på grunn av risikoen for tap av virologisk respons og utvikling av resistens (se pkt. 4.3).</p> <p>Nøye monitorering av pasientens virologiske respons bør utføres.</p>                                                                                                                                                                               |
| <b>Lamotrigin</b>                                  | Samtidig administrasjon av lamotrigin og atazanavir/ritonavir kan redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin på grunn av UGT1A4-induksjon.                                                                                                                                                                                  | <p>Lamotrigin bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med atazanavir/ritonavir.</p> <p>Om nødvendig bør konsentrasjonen av lamotrigin monitoreres og dosen deretter justeres.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>ANTINEOPLASTISKE OG IMMUNSUPPRESSIVE MIDLER</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Antineoplastiske midler</i>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Apalutamid</b>                                  | Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-induksjon forårsaket av apalutamid og CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir/ritonavir.                                                                                                                                                                                               | Samtidig administrasjon med atazanavir (med eller uten ritonavir) er kontraindisert på grunn av potensialet for redusert plasmakonsentrasjon av atazanavir og ritonavir med påfølgende tap av virologisk respons og mulig klasseresistens mot proteasehemmere (se pkt. 4.3). I tillegg kan serumkonsentrasjoner av apalutamid øke ved samtidig administrasjon med atazanavir/ritonavir, noe som potensielt kan gi alvorlige bivirkninger, inkludert anfall. |

|                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Enkorafenib</b>                                                           | Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Samtidig administrasjon av enkorafenib med atazanavir (med eller uten ritonavir) er kontraindisert på grunn av potensiale for tap av virologisk respons, utvikling av resistens, økt enkorafenibkonsentrasjon i plasma og etterfølgende risiko for alvorlige bivirkninger som forlengelse av QT intervall (se pkt. 4.3). |
| <b>Ivosidenib</b>                                                            | Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Samtidig administrasjon av ivosidenib med atazanavir (med eller uten ritonavir) er kontraindisert på grunn av potensiale for tap av virologisk respons, utvikling av resistens, økt ivosidenibkonsentrasjon i plasma og etterfølgende risiko for alvorlige bivirkninger som forlengelse av QT-intervall (se pkt. 4.3).   |
| <b>Irinotekan</b>                                                            | Atazanavir hemmer UGT og kan interferere med metabolismen av irinotekan, noe som kan medføre økt irinotekantoksitet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Hvis atazanavir administreres samtidig med irinotekan, må pasientene monitoreres tett med hensyn til bivirkninger relatert til irinotekan.                                                                                                                                                                               |
| <i>Immunosuppressive midler</i>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Ciklosporin</b><br><b>Takrolimus</b><br><b>Sirolimus</b>                  | Konsentrasjonene av disse immunosuppressive midlene kan økes ved samtidig administrasjon med atazanavir på grunn av hemming av CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Hyppigere monitorering av terapeutisk konsentrasjon av disse legemidlene anbefales inntil plasmanivåene har stabilisert seg.                                                                                                                                                                                             |
| <b>KARDIOVASKULÆRE MIDLER</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Antiarytmika</i>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Amiodaron</b><br><b>Systemisk lidokain</b><br><b>Kinidin</b>              | Konsentrasjonene av disse antiarytmika kan økes ved samtidig administrasjon med atazanavir. Mekanismen for interaksjonen mellom amiodaron eller systemisk lidokain og atazanavir er hemming av CYP3A. Kinidin har et smalt terapeutisk vindu, og er kontraindisert på grunn av atazanavirs potensielle hemming av CYP3A.                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Forsiktighet må utvises og monitorering av terapeutisk konsentrasjon anbefales om mulig. Samtidig bruk av kinidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).                                                                                                                                                                       |
| <i>Kalsiumantagonister</i>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Bepriidil</b>                                                             | Atazanavir skal ikke brukes samtidig med legemidler som er substrater for CYP3A4 og har et smalt terapeutisk vindu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Samtidig administrasjon med bepriidil er kontraindisert (se pkt. 4.3)                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Diltiazem 180 mg én gang daglig</b><br>(atazanavir 400 mg én gang daglig) | <p>Diltiazem AUC: ↑125 % (↑109 % ↑141 %)<br/> Diltiazem C<sub>max</sub>: ↑98 % (↑78 % ↑119 %)<br/> Diltiazem C<sub>min</sub>: ↑142 % (↑114 % ↑173 %)</p> <p>Desacetyl-diltiazem AUC: ↑165 % (↑145 % ↑187 %)<br/> Desacetyl-diltiazem C<sub>max</sub>: ↑172 % (↑144 % ↑203 %)<br/> Desacetyl-diltiazem C<sub>min</sub>: ↑121 % (↑102 % ↑142 %)</p> <p>Det ble ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonene. Det var en økning i maksimalt PR-intervall sammenlignet med atazanavir alene. Samtidig administrasjon av diltiazem og atazanavir/ritonavir er ikke blitt undersøkt.</p> | Det anbefales at startdosen av diltiazem reduseres med 50 %, med påfølgende titrering etter behov og EKG-overvåking.                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                     | Mekanismen for interaksjonen mellom diltiazem og atazanavir er hemming av CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Verapamil</b>                                                                                                                                                                    | Serumkonsentrasjonen av verapamil kan økes av atazanavir på grunn av hemming av CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Forsiktighet skal utvises når verapamil administreres samtidig med atazanavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>KORTIKOSTEROIDER</b>                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Deksametason og andre kortikosteroider</b> (alle administrasjonsveier)                                                                                                           | <p>Samtidig administrasjon med deksametason eller andre kortikosteroider som inducerer CYP3A, kan føre til tap av terapeutisk effekt av atazanavir og utvikling av resistens mot atazanavir og/eller ritonavir. Alternative kortikosteroider bør vurderes.</p> <p>Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-induksjon forårsaket av deksametason og CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Samtidig administrasjon med kortikosteroider (alle administrasjonsveier) som metaboliseres via CYP3A, særlig ved langvarig bruk, kan øke risikoen for utvikling av systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon. Det skal tas hensyn til den potensielle fordelene av behandling kontra risikoen for systemiske kortikosteroideffekter.</p> <p>For samtidig administrasjon av kutant administrerte kortikosteroider som er sensitive overfor CYP3A-hemming, se preparatomtalen for kortikosteroidet for vilkår eller bruk som øker den systemiske absorpsjonen.</p>                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Flutikasonpropionat intranasalt 50 mikrog 4 ganger daglig i 7 dager</b><br>(ritonavir 100 mg kapsler to ganger daglig)<br><br>Og<br><br><b>Inhalerte/nasale kortikosteroider</b> | <p>Plasmakonsentrasjonen av flutikasonpropionat økte signifikant, mens kroppens eget kortisolnivå ble redusert med ca. 86 % (90 % konfidensintervall: 82-89 %). Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Det er rapportert systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon, hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme med andre kortikosteroider som metaboliseres via cytokrom P450 3A-systemet, f.eks. budesonid. Det er foreløpig ikke kjent hvilken effekt høy systemisk flutikasoneksponering har på ritonavirs plasmakonsentrasjon. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4.</p> <p>Samtidig bruk av atazanavir (med eller uten ritonavir) og andre inhalerte/nasale kortikosteroider er forventet å gi de samme effektene.</p> | <p>Samtidig administrasjon av atazanavir/ritonavir og denne typen glukokortikoider som metaboliseres via CYP3A4 anbefales ikke, med mindre behandlingens nytte oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.4). En dosereduksjon av glukokortikoidet bør overveies sammen med nøye monitorering av lokale og systemiske effekter, eller bytte til et glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f.eks. beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres, må dosen reduseres gradvis over lengre tid.</p> <p>Samtidig bruk av inhalerte/nasale kortikosteroider og atazanavir (med eller uten ritonavir) kan øke plasmakonsentrasjonene av inhalerte/nasale kortikosteroider. Brukes med forsiktighet. Vurder alternativer til inhalerte/nasale kortikosteroider, særlig ved langvarig bruk.</p> |
| <b>EREKTIL DYSFUNKSJON</b>                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>PDE-5-hemmere</i>                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b>                                                                                                                                            | Sildenafil, tadalafil og vardenafil metaboliseres via CYP3A4. Samtidig administrasjon med atazanavir kan medføre økt konsentrasjon av PDE-5-hemmeren og økning i PDE-5-assosierte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Pasienter skal advares om disse mulige bivirkningene ved bruk av PDE-5-hemmere mot erekttil dysfunksjon med atazanavir (se pkt. 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                          | bivirkninger som hypotensjon, synsforstyrrelser og priapisme. Mekanismen for denne interaksjonen er hemming av CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Se også PULMONAL ARTERIELL HYPERTENSJON i denne tabellen for ytterligere informasjon vedrørende samtidig administrasjon av atazanavir med sildenafil.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Gonadotropinfrigjørende hormon-antagonister (GnRH-antagonister)</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Elagolix</b>                                                                                                          | Mekanismen for interaksjonen er forventet økning i elagolixeksponering ved CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Samtidig bruk av elagolix 200 mg to ganger daglig med atazanavir (med eller uten ritonavir) i mer enn 1 måned anbefales ikke på grunn av den potensielle risikoen for bivirkninger som tap av benmasse og forhøyet levertransaminase. Begrens samtidig bruk av elagolix 150 mg én gang daglig med atazanavir (med eller uten ritonavir) til 6 måneder.                                                                                                                                                                                 |
| <b>KINASEHEMMERE</b>                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Fostamatinib</b>                                                                                                      | Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Samtidig bruk av fostamatinib med atazanavir (med eller uten ritonavir) kan øke plasmakonsentrasjonen av R406, den aktive metabolitten av fostamatinib. Overvåk toksisitet av R406-eksponering som resulterer i doserelaterte bivirkninger som hepatotoksisitet og nøytropeni. Det kan være nødvendig å redusere fostamatinibdosen.                                                                                                                                                                                                    |
| <b>NATURMIDLER</b>                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Johannesurt/prikkperikum (Hypericum perforatum)</b>                                                                   | Samtidig bruk av johannesurt/prikkperikum og atazanavir forventes å medføre en signifikant reduksjon i plasmanivået av atazanavir. Denne effekten kan være forårsaket av en induksjon av CYP3A4. Det er risiko for tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling (se pkt. 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Samtidig administrasjon av atazanavir og midler som inneholder johannesurt/prikkperikum er kontraindisert.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>HORMONELLE PREVENSMIDLER</b>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Etinyløstradiol 25 mikrog + norgestimat</b><br>(atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig) | <p>Etinyløstradiol AUC: ↓19 % (↓25 % ↓13 %)</p> <p>Etinyløstradiol C<sub>max</sub>: ↓16 % (↓26 % ↓5 %)</p> <p>Etinyløstradiol C<sub>min</sub>: ↓37 % (↓45 % ↓29 %)</p> <p>Norgestimat AUC: ↑85 % (↑67 % ↑105 %)</p> <p>Norgestimat C<sub>max</sub>: ↑68 % (↑51 % ↑88 %)</p> <p>Norgestimat C<sub>min</sub>: ↑102 % (↑77 % ↑131 %)</p> <p>Selv om konsentrasjonen av etinyløstradiol økte når atazanavir ble gitt alene, på grunn av at atazanavir hemmer både UGT og CYP3A4, er nettoeffekten av atazanavir/ritonavir en reduksjon i etinyløstradiolnivået pga. den induserende effekten av ritonavir.</p> <p>Økningen i progestineksponeringen kan føre til relaterte bivirkninger (f.eks. insulinresistens, dyslipidemi, akne og</p> | Hvis et oralt prevensjonsmiddel administreres samtidig med atazanavir/ritonavir, anbefales det at det orale prevensjonsmidlet inneholder minst 30 mikrog etinyløstradiol og at pasienten minnes på nøyaktig etterlevelse av dette doseringsregimet for prevensjon. Samtidig administrasjon av atazanavir/ritonavir med andre hormonelle prevensjonsmidler eller orale prevensjonsmidler som inneholder andre progestogener enn norgestimat er ikke undersøkt, og bør derfor unngås. En alternativ, sikker prevensjonsmetode anbefales. |

|                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                 | spotting), og dermed muligens påvirke etterlevelsen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Etinyløstradiol 35 mikrog + noretindron</b><br>(atazanavir 400 mg én gang daglig)            | <p>Etinyløstradiol AUC: ↑48 % (↑31 % ↑68 %)</p> <p>Etinyløstradiol C<sub>max</sub>: ↑15 % (↓1 % ↑32 %)</p> <p>Etinyløstradiol C<sub>min</sub>: ↑91 % (↑57 % ↑133 %)</p> <p>Noretindron AUC: ↑110 % (↑68 % ↑162 %)</p> <p>Noretindron C<sub>max</sub>: ↑67 % (↑42 % ↑196 %)</p> <p>Noretindron C<sub>min</sub>: ↑262 % (↑157 % ↑409 %)</p> <p>Økningen i progestineksponering kan føre til relaterte bivirkninger (f.eks. insulinresistens, dyslipidemi, akne og spotting), og dermed muligens påvirke etterlevelsen.</p> |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>LIPIDMODIFISERENDE MIDLER</b>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>HMG-CoA-reduktasehemmere</i>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Simvastatin</b><br><b>Lovastatin</b>                                                         | Simvastatin og lovastatin er svært avhengige av CYP3A4 for metabolisme, og samtidig administrasjon med atazanavir kan medføre høyere konsentrasjoner.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Samtidig administrasjon av simvastatin eller lovastatin med atazanavir er kontraindisert på grunn av større risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.3).                                                       |
| <b>Atorvastatin</b>                                                                             | Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan også øke med atorvastatin, som også metaboliseres via CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Samtidig administrasjon av atorvastatin og atazanavir er ikke anbefalt. Dersom bruk av atorvastatin anses som strengt nødvendig, bør lavest mulig dose av atorvastatin gis under nøye sikkerhetsmonitorering (se pkt. 4.4). |
| <b>Pravastatin</b><br><b>Fluvastatin</b>                                                        | Selv om det ikke er undersøkt, er det et potensial for økt eksponering av pravastatin eller fluvastatin ved samtidig administrasjon med proteasehemmere. Pravastatin blir ikke metabolisert via CYP3A4. Fluvastatin blir delvis metabolisert via CYP2C9.                                                                                                                                                                                                                                                                 | Forsiktighet bør utvises.                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Andre lipidmodifiserende midler</i>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Lomitapid</b>                                                                                | Lomitapid er svært avhengige av CYP3A4 for metabolisme, og samtidig administrasjon med atazanavir med ritonavir kan medføre høyere konsentrasjoner.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Samtidig administrasjon av lomitapid og atazanavir med ritonavir er kontraindisert på grunn av den potensielle risikoen for betydelig økning i transaminasenivå og levertoksisitet (se pkt. 4.3).                           |
| <b>INHALERTE BETAAGONISTER</b>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Salmeterol</b>                                                                               | <p>Samtidig administrasjon med atazanavir kan føre til økte konsentrasjoner av salmeterol og en økning av salmeterolassosierte bivirkninger.</p> <p>Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming av atazanavir og/eller ritonavir.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Samtidig administrasjon av salmeterol med atazanavir er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).                                                                                                                                        |
| <b>OPIOIDER</b>                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Buprenorfin, én gang daglig, fast vedlikeholdsdose</b><br>(atazanavir 300 mg én gang daglig) | <p>Buprenorfin AUC: ↑67 %</p> <p>Buprenorfin C<sub>max</sub>: ↑37 %</p> <p>Buprenorfin C<sub>min</sub>: ↑69 %</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Samtidig administrasjon med atazanavir med ritonavir krever klinisk monitorering med hensyn til                                                                                                                             |

|                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| med ritonavir 100 mg én gang daglig)                                        | Norbuprenorfin AUC: ↑105 %<br>Norbuprenorfin C <sub>max</sub> : ↑61 %<br>Norbuprenorfin C <sub>min</sub> : ↑101 %<br><br>Mekanismen for interaksjon er hemming av CYP3A4 og UGT1A1.<br>Atazanavirkonsentrasjonene (når gitt sammen med ritonavir) ble ikke signifikant påvirket.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | sedasjon og kognitive effekter. En dosereduksjon av buprenorfin kan vurderes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Metadon, fast vedlikeholdsdose</b><br>(atazanavir 400 mg én gang daglig) | Det ble ikke observert noen signifikant effekt på metadonkonsentrasjonene. Fordi lavdose ritonavir (100 mg to ganger daglig) ikke har vist noen signifikant effekt på metadonkonsentrasjonene, er det, basert på disse dataene, ikke forventet noen interaksjon hvis metadon administreres samtidig med atazanavir.                                                                                                                                                                                                                                                                  | Det er ikke nødvendig med dosejustering hvis metadon administreres samtidig med atazanavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>PULMONAL ARTERIELL HYPERTENSJON</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>PDE-5-hemmere</i>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Sildenafil</b>                                                           | Samtidig administrasjon med atazanavir kan føre til økte konsentrasjoner av PDE-5-hemmeren og en økning av PDE-5-hemmerassosierte bivirkninger.<br><br>Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming av atazanavir og/eller ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | En sikker og effektiv dose i kombinasjon med atazanavir har ikke blitt fastslått for sildenafil når den brukes til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon. Sildenafil er kontraindisert når den brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>SEDATIVA</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Benzodiazepiner</i>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Midazolam</b><br><b>Triazolam</b>                                        | Midazolam og triazolam metaboliseres i høy grad via CYP3A4. Samtidig administrasjon av atazanavir kan forårsake kraftig økning i konsentrasjonen av disse benzodiazepinene. Det er ikke utført legemiddelinteraksjonsstudier på samtidig administrasjon av atazanavir og benzodiazepiner. Basert på data fra andre CYP3A4-hemmere kan det forventes at midazolamkonsentrasjonene i plasma er signifikant høyere når midazolam gis oralt. Data fra samtidig bruk av parenteralt midazolam med andre proteasehemmere antyder en mulig 3-4 -ganger økning i plasmanivået til midazolam. | Samtidig administrasjon av atazanavir med triazolam eller oralt administrert midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3), mens forsiktighet bør utvises når atazanavir administreres samtidig med parenteralt administrert midazolam. Dersom atazanavir administreres samtidig med parenteralt administrert midazolam, skal dette gjøres på en intensivavdeling eller tilsvarende for å sikre tett klinisk monitorering og riktig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, spesielt hvis det gis mer enn én enkeltdose midazolam. |

*Ved seponering av ritonavir fra anbefalt atazanavir-forsterket regime (se pkt. 4.4)*

De samme anbefalingene for legemiddelinteraksjoner gjelder, med unntak av:

- det anbefales ikke samtidig administrasjon med tenofovir, protonpumpehemmere og buprenorfin og kontraindisert med karbamazepin, fenytoin og fenobarbital.
- det anbefales ikke samtidig administrasjon med famotidin. Men hvis nødvendig skal atazanavir uten ritonavir administreres enten 2 timer etter famotidin eller 12 timer før. Ingen enkeltdoser av famotidin bør overskride 20 mg, og den totale daglige dosen av famotidin bør ikke overskride 40 mg.
- behov for vurdering av at
  - samtidig administrasjon av apiksaban, dabigatran, eller rivaroksaban og atazanavir uten ritonavir kan påvirke konsentrasjonene av apiksaban, dabigatran eller rivaroksaban

- samtidig administrasjon av vorikonazol og atazanavir uten ritonavir kan påvirke atazanavirkonsentrasjonene
- samtidig administrasjon av flutikason og atazanavir uten ritonavir kan øke flutikasonkonsentrasjonene i forhold til flutikason gitt alene
- dersom et oralt prevensjonsmiddel administreres samtidig med atazanavir uten ritonavir, anbefales det at det orale prevensjonsmiddelet ikke inneholder mer enn 30 mikrogram etinyløstradiol
- ingen dosejustering av lamotrigin er påkrevd

#### *Pediatrisk populasjon*

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

En moderat mengde data fra gravide kvinner (mellom 300-1000 fødsler) indikerer ingen toksiske misdannelser av atazanavir. Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Bruk av Atazanavir Krka med ritonavir kan vurderes under graviditet kun hvis den potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen.

I klinisk studie AI424-182 ble atazanavir/ritonavir (300/100 mg eller 400/100 mg) gitt i kombinasjon med zidovudin/lamivudin til 41 gravide kvinner i løpet av andre eller tredje trimester. Seks av 20 (30 %) kvinner på atazanavir/ritonavir 300/100 mg og 13 av 21 (62 %) kvinner på atazanavir/ritonavir 400/100 mg opplevde grad 3 til 4 hyperbilirubinemi. Det var ingen tilfeller av melkesyreacidose observert i klinisk studie AI424-182.

Studien undersøkte 40 spedbarn som fikk profylaktisk antiretroviral behandling (som ikke inkluderte atazanavir) og var negative for HIV-1 DNA ved fødsel og/eller i løpet av de første 6 måneder etter fødsel. Tre av 20 spedbarn (15 %) født av kvinner behandlet med atazanavir/ritonavir 300/100 mg og fire av 20 spedbarn (20 %) født av kvinner behandlet med atazanavir/ritonavir 400/100 mg opplevde grad 3-4 bilirubin. Det var ingen tegn på patologisk gulsott og seks av 40 spedbarn i denne studien fikk lysbehandling i maksimalt 4 dager. Det var ingen rapporterte tilfeller av kernikterus hos nyfødte.

For doseringsanbefalinger, se pkt. 4.2 og for farmakokinetiske data, se pkt. 5.2.

Det er ukjent om atazanavir med ritonavir administrert til moren under graviditet vil forverre fysiologisk hyperbilirubinemi og føre til kernikterus hos nyfødte og spedbarn. I perinatalperioden bør ekstra overvåking overveies.

#### Amming

Atazanavir har blitt funnet i morsmelk hos mennesker. For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

#### Fertilitet

I en preklinisk fertilitets- og tidlig embryonisk utviklingsstudie hos rotter forandret atazanavir brunstsykluser uten å påvirke paring eller fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Pasienter bør informeres om at svimmelhet har vært rapportert under behandling med regimer som inneholder atazanavir (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Atazanavir har blitt evaluert med hensyn på sikkerhet i kombinasjonsbehandling med andre antiretrovirale legemidler i kontrollerte kliniske studier hos 1806 voksne pasienter som fikk atazanavir

400 mg én gang daglig (1151 pasienter, 52 ukers median varighet og maksimalt 152 ukers varighet) eller atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg én gang daglig (655 pasienter, 96 ukers median varighet og maksimalt 108 ukers varighet).

Bivirkningene var samsvarende mellom pasientene som fikk atazanavir 400 mg én gang daglig og pasienter som fikk atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg én gang daglig, bortsett fra at gulsott og forhøyet totalbilirubin ble rapportert hyppigere med atazanavir pluss ritonavir.

Blant pasienter som fikk atazanavir 400 mg én gang daglig eller atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg én gang daglig var de eneste bivirkningene av enhver alvorlighetsgrad som ble rapportert svært vanlig, og som kanskje kunne ha forbindelse med regimer som inneholdt atazanavir og ett eller flere NRTIs, kvalme (20 %), diaré (10 %) og gulsott (13 %). Blant pasienter som fikk atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg var hyppigheten av gulsott 19 %. I de fleste tilfellene ble gulsott rapportert i løpet av noen få dager til noen få måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Kronisk nyresykdom er rapportert etter markedsføring hos HIV-infiserte pasienter behandlet med atazanavir, med eller uten ritonavir. En stor prospektiv observasjonsstudie har vist en sammenheng mellom økt forekomst av kronisk nyresykdom og kumulativ eksponering for atazanavir/ritonavir-holdig regime hos HIV-infiserte pasienter med opprinnelig normal eGFR. Denne sammenhengen ble observert uavhengig av eksponering for tenofoviridisoproksil. Pasientens nyrefunksjon bør overvåkes regelmessig gjennom hele behandlingen (se pkt. 4.4).

#### Liste over bivirkninger i tabellform

Vurdering av bivirkninger av atazanavir er basert på sikkerhetsdata fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring. Frekvens defineres slik: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>                          | mindre vanlige: hypersensitivitet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>           | mindre vanlige: vekttap, vektøkning, anoreksi, økt appetitt                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Psykiatriske lidelser:</i>                                  | mindre vanlige: depresjon, desorientering, angst, insomni, søvnforstyrrelser, unormale drømmer                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Nevrologiske sykdommer:</i>                                 | vanlige: hodepine<br>mindre vanlige: perifer nevropati, synkope, amnesi, svimmelhet, søvnighet, dysgeusi                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Øyesykdommer:</i>                                           | vanlige: okulær ikterus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Hjertesykdommer:</i>                                        | mindre vanlige: torsades de pointes <sup>a</sup><br>sjeldne: QTc-forlengelse <sup>a</sup> , ødem, palpitasjon                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Karsykdommer:</i>                                           | mindre vanlige: hypertensjon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i> | mindre vanlige: dyspné                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Gastrointestinale sykdommer:</i>                            | vanlige: oppkast, diaré, abdominalsmerter, kvalme, dyspepsi<br>mindre vanlige: pankreatitt, gastritt, abdominal distensjon, aftøs stomatitt, flatulens, munntørrehet                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>                        | vanlige: gulsott<br>mindre vanlige: hepatitt, gallesteinssykdom <sup>a</sup> , kolestase <sup>a</sup><br>sjeldne: hepatosplenomegali, galleblærebetennelse <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                               |
| <i>Hud- og underhudssykdommer:</i>                             | vanlige: utslett<br>mindre vanlige: erythema multiforme <sup>a,b</sup> , toksiske huderupsjoner <sup>a,b</sup> , legemiddelutslett med eosinofile og systemiske symptomer (DRESS)-syndrom <sup>a,b</sup> , angioødem <sup>a</sup> , urtikaria, alopesi, pruritus<br>sjeldne: Stevens-Johnsons syndrom <sup>a,b</sup> , vesikulobulløst utslett, eksem, vasodilatasjon |
| <i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>              | mindre vanlige: muskelatrofi, artralgi, myalgi<br>sjeldne: myopati                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>                          | mindre vanlige: nyresteinsykdom, hematuri, proteinuri, pollakisuri, interstitiell nefritt, kronisk nyresykdom <sup>a</sup><br>sjeldne: nyresmerter                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                   |                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>                 | mindre vanlige: gynekomasti                                                                                          |
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i> | vanlige: fatigue<br>mindre vanlige: brystmerter, sykdomsfølelse, feber, asteni<br>sjeldne: forstyrrelser i ganglaget |

<sup>a</sup> Disse bivirkningene ble oppdaget gjennom overvåking etter markedsføring. Frekvensene ble imidlertid estimert ut fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for atazanavir i randomiserte kontrollerte og andre tilgjengelige kliniske studier (n=2321).

<sup>b</sup> Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger for flere detaljer.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert, men det rapporterte tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Frekvensen av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

### Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

### Utslett og assosierte syndromer

Utslett er vanligvis lette til moderate makulopapulære huderupsjoner som forekommer innen de 3 første ukene etter oppstart av behandling med atazanavir.

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme, toksiske huderupsjoner og legemiddelutslett med eosinofile og systemiske symptomer (DRESS)-syndrom har blitt rapportert ved bruk av atazanavir (se pkt. 4.4).

### Laboratorieavvik

De hyppigst rapporterte laboratorieavvik hos pasienter som fikk regimer som inneholdt atazanavir og ett eller flere NRTIs var forhøyet totalbilirubin, hovedsakelig rapportert som forhøyet indirekte [ukonjugert] bilirubin (87 % grad 1, 2, 3 eller 4). Grad 3 eller 4 økning av totalbilirubin viste seg hos 37 % (6 % grad 4). Av de behandlingserfarne pasientene som ble behandlet med atazanavir 300 mg én gang daglig og 100 mg ritonavir én gang daglig, med median varighet på 95 uker, hadde 53 % grad 3-4 økning i totalbilirubin. Blant behandlingsnaive pasienter som ble behandlet med atazanavir 300 mg én gang daglig og 100 mg ritonavir én gang daglig, med median varighet på 96 uker, hadde 48 % grad 3-4 økning i totalbilirubin (se pkt. 4.4).

Andre utpregede kliniske laboratorieavvik (grad 3 eller 4) rapportert hos  $\geq 2$  % av pasientene som fikk regimer som inneholdt atazanavir og ett eller flere NRTIs inkluderte: forhøyet kreatinkinase (7 %), forhøyet alaninaminotransferase/serumglutamin-pyruvintransaminase (ALAT/SGPT) (5 %), lavt antall nøytrofile (5 %), økt aspartataminotransferase/serum-glutamat-oksaloacetat-transaminase (ASAT/SGOT) (3 %) og forhøyet lipase (3 %).

To prosent av pasientene som ble behandlet med atazanavir opplevde samtidig stigning av grad 3-4 ALAT/ASAT og grad 3-4 totalbilirubin.

### Pediatrik populasjon

I en klinisk studie, AI424-020, hadde pediatrike pasienter i alderen 3 måneder inntil 18 år, som enten fikk pulver- eller kapselformuleringen, en gjennomsnittlig varighet av behandlingen med atazanavir på 115 uker. Sikkerhetsprofilen i denne studien var samlet sett sammenlignbar med det som er sett hos voksne. Både asymptomatisk førstegrad (23 %) og andregrad (1 %) atrioventrikulær blokk ble rapportert hos pediatrike pasienter. De hyppigst rapporterte laboratorieavvikene hos pediatrike

pasienter som fikk atazanavir, var økning i totalbilirubin ( $\geq 2,6$  ganger øvre normalnivå (ULN), grad 3-4), noe som oppsto hos 45 % av pasientene.

I de kliniske studiene AI424-397 og AI424-451 hadde pediatriske pasienter i alderen 3 måneder inntil 11 år en gjennomsnittlig varighet av behandlingen med atazanavir pulver på 80 uker. Ingen dødsfall ble rapportert. Sikkerhetsprofilen i disse studiene var samlet sett sammenlignbar med det som er sett i tidligere studier hos barn og voksne. De hyppigst rapporterte laboratorieavvikene hos pediatriske pasienter som fikk atazanavir pulver var forhøyet totalbilirubin ( $\geq 2,6$  ganger ULN, grad 3-4, 16 %) og forhøyet amylase (grad 3-4, 33 %), som regel med annen opprinnelse enn bukspyttkjertelen. I disse studiene ble økt ALAT-nivå rapportert hyppigere hos pediatriske pasienter enn hos voksne.

#### Andre spesielle populasjoner

##### *Pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B- og/eller hepatitt C-virus*

Blant de 1151 pasientene som fikk atazanavir 400 mg én gang daglig, hadde 177 pasienter samtidig infeksjon med kronisk hepatitt B eller C, og blant de 655 pasientene som fikk atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig, hadde 97 pasienter samtidig infeksjon med kronisk hepatitt B eller C. Pasientene med samtidig infeksjon var mer utsatt for å få forhøyet baseline hepatisk transaminase enn de uten kronisk viral hepatitt. Forekomsten av forhøyede bilirubinverdier var den samme hos disse pasientene som hos de uten viral hepatitt. Forekomsten av plutselig oppstått behandlingsrelatert hepatitt eller forhøyet transaminase hos samtidig infiserte pasienter var sammenlignbar mellom atazanavir og komparatorregimer (se pkt. 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Erfaring med akutt overdosering med atazanavir hos mennesker er begrenset. Enkeltdoser på opptil 1200 mg er tatt av friske frivillige uten symptomatisk negativ effekt. Ved høye doser som fører til høye legemiddeleksponeringer, kan gulsott forårsaket av indirekte (ukonjugert) hyperbilirubinemi (uten samtidig endring i leverfunksjonsprøver) eller forlenget PR-intervall sees (se pkt. 4.4 og 4.8).

Overdosering med Atazanavir Krka skal behandles med vanlige støttetiltak, deriblant overvåking av vitale tegn og elektrokardiogram (EKG), og observasjon av pasientens kliniske tilstand. Hvis nødvendig, bør uabsorbert atazanavir fjernes med emese eller mageskylling. Administrasjon av aktivt kull kan også brukes som hjelpemiddel for å fjerne uabsorbert legemiddel. Det finnes ingen spesifikk motgift for overdosering med Atazanavir Krka. Atazanavir metaboliseres i omfattende grad av leveren og har høy proteinbinding. Det er derfor lite sannsynlig at dialyse vil være gunstig til å fjerne dette legemidlet i noen større grad.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, proteasehemmere, ATC-kode: J05A E08

#### Virkningsmekanisme

Atazanavir er en azapeptid HIV-1 proteasehemmer (PI). Stoffet hemmer selektivt den virusspesifikke utviklingen av virale Gag-Pol-proteiner i HIV-1-infiserte celler, og vil dermed forhindre dannelselse av modne viruspartikler og infisering av andre celler.

*Antiviral aktivitet in vitro:* atazanavir viser anti-HIV-1- (inkludert alle undertyper som ble testet) og

anti-HIV-2-aktivitet i cellekulturer.

## Resistens

### *Antiretrovirale behandlingsnaive voksne pasienter*

I kliniske studier hos antiretrovirale behandlingsnaive pasienter som fikk uforsterket atazanavir er I50L-substitusjonen, noen ganger kombinert med en A71V-endring, signaturresistenssubstitusjonen for atazanavir. Resistensnivåene til atazanavir varierte fra 3,5 til 29 ganger uten tegn på fenotypisk kryssresistens overfor andre proteasehemmere. I kliniske studier hos antiretrovirale behandlingsnaive pasienter som fikk forsterket atazanavir, oppsto ikke I50L-substitusjonen hos noen pasienter uten proteasehemmersubstitusjoner ved baseline. N88S-substitusjonen er i sjeldne tilfeller observert hos pasienter med virologisk sviktende respons på atazanavir (med eller uten ritonavir). Selv om det kan føre til redusert følsomhet for atazanavir når det forekommer med andre proteasesubstitusjoner, fører ikke alltid N88S selv til fenotypisk resistens overfor atazanavir eller er samsvarende med innvirkning på klinisk effekt i kliniske studier.

**Tabell 3: De novo-substitusjoner hos behandlingsnaive pasienter med behandlingssvikt på terapi med atazanavir + ritonavir (studie 138, 96 uker)**

| Frekvens | de novo proteasehemmersubstitusjon (n=26) <sup>a</sup> |
|----------|--------------------------------------------------------|
| >20 %    | ingen                                                  |
| 10-20 %  | ingen                                                  |

<sup>a</sup> Antall pasienter med parvise genotyper klassifisert som virologisk svikt (HIV RNA  $\geq$  400 kopier/ml).

M184I/V-substitusjonen oppsto hos henholdsvis 5/26 atazanavir/ritonavirpasienter og 7/26 lopinavir/ritonavirpasienter med virologisk svikt.

### *Antiretroviralt behandlingserfarne voksne pasienter*

Hos antiretroviralt behandlingserfarne pasienter fra studiene 009, 043 og 045 ble det funnet at 100 isolater fra pasienter kjennetegnet ved virologisk svikt på behandling som enten inkluderte atazanavir, atazanavir + ritonavir eller atazanavir + saquinavir hadde utviklet resistens mot atazanavir. Blant de 60 isolatene fra pasienter som enten hadde fått atazanavir eller atazanavir + ritonavir, var det 18 (30 %) som viste fenotypen I50L, som tidligere er beskrevet for behandlingsnaive pasienter.

**Tabell 4: De novo-substitusjoner hos behandlingserfarne pasienter med behandlingssvikt på terapi med atazanavir + ritonavir (studie 045, 48 uker)**

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

<sup>a</sup> Antall pasienter med parvise genotyper klassifisert som virologisk svikt (HIV RNA  $\geq$  400 kopier/ml).

<sup>b</sup> Ti pasienter hadde fenotypisk resistens overfor atazanavir + ritonavir ved baseline (foldendring  $>5,2$ ). Følsomhet for foldendringer i cellekulturer sammenlignet med villtypereferanser ble målt med PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California USA)

Ingen av de novo-substitusjonene (se tabell 4) er spesifikke for atazanavir, og kan gjenspeile tilbakekomst av eksisterende resistens mot atazanavir + ritonavir hos den behandlingserfarne populasjonen i studie 045.

Resistens hos antiretrovirale behandlingserfarne pasienter forekommer hovedsakelig gjennom akkumulering av de vesentlige og mindre vesentlige resistenssubstitusjonene beskrevet tidligere for å være forbundet med proteasehemmerresistens.

## Kliniske resultater

### *Hos antiretrovirale behandlingsnaive voksne pasienter*

Studie 138 er en internasjonal, randomisert, åpen, multisenter, prospektiv studie med behandlingsnaive pasienter der atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg én gang daglig) ble sammenlignet med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg to ganger daglig), hver i kombinasjon med en fast dose tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (300 mg/200 mg tabletter én gang daglig). Atazanavir/ritonavirgruppen viste tilsvarende ("non-inferior") antiviral effekt som lopinavir/ritonavirgruppen, vurdert ut fra andelen pasienter med HIV RNA  $< 50$  kopier/ml ved uke 48

(tabell 5).

Analysen av data i løpet av 96 ukers behandling viste varighet av antiviral aktivitet (tabell 5).

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

|                                                                                                   | atazanavir/ritonavir <sup>b</sup><br>(300 mg/100 mg én gang daglig)<br>n=440 |               | Lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg<br>to ganger daglig)<br>n=443 |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|                                                                                                   | Uke 48                                                                       | Uke 96        | Uke 48                                                                        | Uke 96        |
| <b>HIV RNA &lt; 50 kopier/ml, %</b>                                                               |                                                                              |               |                                                                               |               |
| Alle pasienter <sup>d</sup>                                                                       | 78                                                                           | 74            | 76                                                                            | 68            |
| Estimert differanse<br>[95 % KI] <sup>d</sup>                                                     | Uke 48: 1,7 % [-3,8 %, 7,1 %]<br>Uke 96: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]               |               |                                                                               |               |
| “Per protocol”-analyse <sup>e</sup>                                                               | 86<br>(n=392 <sup>f</sup> )                                                  | 91<br>(n=352) | 89<br>(n=372)                                                                 | 89<br>(n=331) |
| Estimert differanse <sup>e</sup><br>[95 % KI]                                                     | Uke 48: -3 % [-7,6 %, 1,5 %]<br>Uke 96: 2,2 % [-2,3 %, 6,7 %]                |               |                                                                               |               |
| <b>HIV RNA &lt; 50 kopier/ml, % av egenskaper ved baseline<sup>d</sup></b>                        |                                                                              |               |                                                                               |               |
| HIV RNA                                                                                           |                                                                              |               |                                                                               |               |
| <100 000 kopier/ml                                                                                | 82 (n=217)                                                                   | 75 (n=217)    | 81 (n=218)                                                                    | 70 (n=218)    |
| ≥100 000 kopier/ml                                                                                | 74 (n=223)                                                                   | 74 (n=223)    | 72 (n=225)                                                                    | 66 (n=225)    |
| CD4-celletall                                                                                     |                                                                              |               |                                                                               |               |
| < 50 celler/mm <sup>3</sup>                                                                       | 78 (n=58)                                                                    | 78 (n=58)     | 63 (n=48)                                                                     | 58 (n=48)     |
| 50 til < 100 celler/mm <sup>3</sup>                                                               | 76 (n=45)                                                                    | 71 (n=45)     | 69 (n=29)                                                                     | 69 (n=29)     |
| 100 til < 200 celler/mm <sup>3</sup>                                                              | 75 (n=106)                                                                   | 71 (n=106)    | 78 (n=134)                                                                    | 70 (n=134)    |
| ≥ 200 celler/mm <sup>3</sup>                                                                      | 80 (n=222)                                                                   | 76 (n=222)    | 80 (n=228)                                                                    | 69 (n=228)    |
| <b>HIV RNA gjennomsnittlig endring fra baseline, log<sub>10</sub> kopier/ml</b>                   |                                                                              |               |                                                                               |               |
| Alle pasienter                                                                                    | -3,09 (n=397)                                                                | -3,21 (n=360) | -3,13 (n=379)                                                                 | -3,19 (n=340) |
| <b>CD4 gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm<sup>3</sup></b>                            |                                                                              |               |                                                                               |               |
| Alle pasienter                                                                                    | 203 (n=370)                                                                  | 268 (n=336)   | 219 (n=363)                                                                   | 290 (n=317)   |
| <b>CD4 gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm<sup>3</sup> av egenskaper ved baseline</b> |                                                                              |               |                                                                               |               |
| HIV RNA                                                                                           |                                                                              |               |                                                                               |               |
| <100 000 kopier/ml                                                                                | 179 (n=183)                                                                  | 243 (n=163)   | 194 (n=183)                                                                   | 267 (n=152)   |
| >100 000 kopier/ml                                                                                | 227 (n=187)                                                                  | 291 (n=173)   | 245 (n=180)                                                                   | 310 (n=165)   |

<sup>a</sup> Gjennomsnittlig CD4-celletall ved baseline var 214 celler/mm<sup>3</sup> (skala 2 til 810 celler/mm<sup>3</sup>) og gjennomsnittlig plasma HIV-1 RNA ved baseline var 4,94 log<sub>10</sub>-kopier/ml (skala 2,6 til 5,88 log<sub>10</sub> kopier/ml)

<sup>b</sup> atazanavir/RTV med tenofoviridisoprosilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).

<sup>c</sup> Lopinavir/RTV med tenofoviridisoprosilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).

<sup>d</sup> “Intent-to-treat”-analyse, med manglende verdier ansett som svikt.

<sup>e</sup> “Per protocol”-analyse: Ekskluderer pasienter som ikke fullførte og pasienter med store protokollavvik.

<sup>f</sup> Antall evaluerbare pasienter.

*Data for seponering av ritonavir fra behandling forsterket med atazanavir (se også pkt. 4.4)*

#### Studie 136 (INDUMA)

I en åpen, randomisert, sammenliknende studie, utført etter en 26-30-ukers induksjonsfase med atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg én gang daglig pluss to NRTIs, hadde uforsterket atazanavir 400 mg én gang daglig pluss to NRTI administrert i en 48-ukers vedlikeholdsfasen (n=87) lik antiviral effekt som atazanavir + ritonavir pluss to NRTI (n=85) hos HIV-infiserte pasienter med fullstendig undertrykt HIV-replikasjon. Dette ble evaluert ved andelen av pasienter med HIV RNA < 50 kopier/ml: 78 % av pasientene på uforsterket atazanavir pluss to NRTI sammenliknet med 75 % på atazanavir + ritonavir pluss to NRTI.

Elleve pasienter (13 %) i gruppen med uforsterket atazanavir og 6 (7 %) i gruppen med atazanavir + ritonavir fikk virologisk tilbakefall. Fire pasienter i gruppen med uforsterket atazanavir og 2 i gruppen med atazanavir + ritonavir hadde HIV RNA > 500 kopier/ml i vedlikeholdsfasen. Ingen pasienter i de to gruppene viste resistens overfor proteasehemmere. M184V-substitusjonen i revers transkriptase, som medfører resistens overfor lamivudin og emtricitabin, ble påvist hos 2 pasienter i gruppen med uforsterket atazanavir og hos 1 pasient i gruppen med atazanavir + ritonavir.

Det var færre som avsluttet behandlingen i gruppen med uforsterket atazanavir (1 vs. 4 pasienter i

gruppen med atazanavir + ritonavir). Det var mindre hyperbilirubinemi og gulsott i gruppen med uforsterket atazanavir sammenliknet med gruppen med atazanavir + ritonavir (henholdsvis 18 og 28 pasienter).

#### Hos antiretrovirale behandlingserfarne voksne pasienter

**Studie 045** er en randomisert multisenterstudie som sammenligner atazanavir/ritonavir (300/100 mg én gang daglig) og atazanavir/sakinaivir (400/1200 mg én gang daglig) med lopinavir + ritonavir (400/100 mg fast dose-kombinasjon to ganger daglig), hver i kombinasjon med tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.5 og 4.8) og én NRTI, hos pasienter med virologisk svikt på to eller flere tidligere regimer som inneholdt minst én proteasehemmer, NRTI og NNRTI. For randomiserte pasienter var gjennomsnittstiden med tidligere antiretroviral eksponering 138 uker for proteasehemmere, 281 uker for NRTIs og 85 uker for NNRTIs. Ved baseline fikk 34 % av pasientene en proteasehemmer og 60 % fikk en NNRTI. Femten av 120 pasienter (13 %) i behandlingsarmen med atazanavir + ritonavir og 17 av 123 pasienter (14 %) i armen med lopinavir + ritonavir hadde fire eller flere av proteasehemmersubstitusjonene L10, M46, I54, V82, I84 og L90. Trettito prosent av pasientene i studien hadde en virusstamme med færre enn to NRTI-substitusjoner.

Det primære endepunktet var den gjennomsnittlige tidsdifferansen i endring fra baseline for HIV RNA i løpet av 48 uker (tabell 6).

**Tabell 6: Effekteresultater ved uke 48<sup>a</sup> og uke 96 (studie 045)**

| Parameter                                                                                                                          | ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/ 100 mg<br>én gang daglig)<br>n=120 |              | LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/ 100 mg<br>to ganger daglig)<br>n=123 |              | Gjennomsnittlig<br>tidsdifferanse ATV/RTV-<br>LPV/RTV<br>[97,5 % KI <sup>d</sup> ] |                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                                                                    | Uke 48                                                           | Uke 96       | Uke 48                                                             | Uke 96       | Uke 48                                                                             | Uke 96                |
| <b>HIV RNA gjennomsnittlig endring fra baseline, log<sub>10</sub> kopier/ml</b>                                                    |                                                                  |              |                                                                    |              |                                                                                    |                       |
| Alle pasienter                                                                                                                     | -1,93<br>(n=90 <sup>e</sup> )                                    | -2,29 (n=64) | -1,87 (n=99)                                                       | -2,08 (n=65) | 0,13<br>[-0,12, 0,39]                                                              | 0,14<br>[-0,13, 0,41] |
| <b>HIV RNA &lt; 50 kopier/ml, %<sup>f</sup> (respondere/evaluerbare)</b>                                                           |                                                                  |              |                                                                    |              |                                                                                    |                       |
| Alle pasienter                                                                                                                     | 36 (43/120)                                                      | 32 (38/120)  | 42 (52/123)                                                        | 35 (41/118)  | NA                                                                                 | NA                    |
| <b>HIV RNA &lt; 50 kopier/ml ved utvalgte baseline proteasehemmersubstitusjoner,<sup>f, g</sup> %<br/>(respondere/evaluerbare)</b> |                                                                  |              |                                                                    |              |                                                                                    |                       |
| 0-2                                                                                                                                | 44 (28/63)                                                       | 41 (26/63)   | 56 (32/57)                                                         | 48 (26/54)   | NA                                                                                 | NA                    |
| 3                                                                                                                                  | 18 (2/11)                                                        | 9 (1/11)     | 38 (6/16)                                                          | 33 (5/15)    | NA                                                                                 | NA                    |
| ≥ 4                                                                                                                                | 27 (12/45)                                                       | 24 (11/45)   | 28 (14/50)                                                         | 20 (10/49)   | NA                                                                                 | NA                    |
| <b>CD4 gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm<sup>3</sup></b>                                                             |                                                                  |              |                                                                    |              |                                                                                    |                       |
| Alle pasienter                                                                                                                     | 110 (n=83)                                                       | 122 (n=60)   | 121 (n=94)                                                         | 154 (n=60)   | NA                                                                                 | NA                    |

<sup>a</sup> Gjennomsnittlig CD4-celletall ved baseline var 337 celler/mm<sup>3</sup> (skala: 14 til 1543 celler/mm<sup>3</sup>) og gjennomsnittlig plasma HIV-1 RNA-nivå ved baseline var 4,4 log<sub>10</sub> kopier/ml (skala: 2,6 til 5,88 log<sub>10</sub> kopier/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV med tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).

<sup>c</sup> LPV/RTV med tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).

<sup>d</sup> Konfidensintervall.

<sup>e</sup> Antall evaluerbare pasienter.

<sup>f</sup> "Intent-to-treat"-analyse, med manglende verdier ansett som svikt. Respondere på LPV/RTV som avsluttet behandlingen før uke 96 er ekskludert fra 96-ukers analysen. Andelen pasienter med HIV RNA < 400 kopier/ml var 53 % og 43 % for ATV/RTV og 54 % og 46 % for LPV/RTV ved henholdsvis uke 48 og 96.

<sup>g</sup> Utvalgte substitusjoner inkluderer enhver endring i posisjon L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 og L90 (0-2, 3, 4 eller flere) ved baseline.

NA = ikke relevant ("not applicable").

I løpet av 48 uker med behandling var gjennomsnittlig endring fra baseline i HIV RNA-nivåer for atazanavir + ritonavir tilsvarende som for lopinavir + ritonavir ("non-inferior"). Konsistente resultater ble oppnådd med analysemetoden der siste observasjon videreføres (gjennomsnittlig tidsdifferanse på 0,11, 97,5 % konfidensintervall [-0,15, 0,36]). Ved analyse ifølge behandling ("as-treated"), der manglende data ble utelukket, var andelen pasienter med HIV RNA < 400 kopier/ml (< 50 kopier/ml) i atazanavir + ritonavirarmen og lopinavir + ritonavirarmen henholdsvis 55 % (40 %) og 56 % (46 %).

Gjennomsnittlige HIV RNA-endringer fra baseline for atazanavir + ritonavir og lopinavir + ritonavir møtte i løpet av 96 uker med behandling kriteriene for "non-inferiority" basert på observerte tilfeller.

Konsistente resultater ble oppnådd med analysemetoden der siste observasjon videreføres. Ved analyse ifølge behandling ("as-treated"), der manglende data ble utelukket, var andelen pasienter med HIV RNA < 400 kopier/ml (< 50 kopier/ml) for atazanavir + ritonavir 84 % (72 %) og 82 % (72 %) for lopinavir + ritonavir. Det er viktig å merke seg at ved analysen etter 96 uker var 48 % av pasientene gjenværende i studien.

Atazanavir + sakinavir viste seg å være dårligere enn lopinavir + ritonavir.

#### Pediatrisk populasjon

Vurdering av farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av atazanavir på pasienter fra 3 måneder til 21 år er basert på data fra den åpne, multisenter kliniske studien AI424-020. Samlet sett i denne studien fikk 182 pediatriske pasienter (81 antiretroviral-naive og 101 antiretroviralerfarne) atazanavir én gang daglig (kapsel- eller pulverformulering), med eller uten ritonavir, i kombinasjon med to NRTIs.

De kliniske dataene fra denne studien er utilstrekkelige til å støtte bruk av atazanavir kapsler (med eller uten ritonavir) hos barn under 6 år.

Effektdata som er sett hos 41 pediatriske pasienter fra 6 år inntil 18 år som fikk atazanavir kapsler med ritonavir presenteres i tabell 7. For behandlingsnaive pediatriske pasienter var gjennomsnittlig baseline CD4-celletall 344 celler/mm<sup>3</sup> (skala: 2 til 800 celler/mm<sup>3</sup>) og gjennomsnittlig baseline plasma HIV-1 RNA var 4,67 log<sub>10</sub> kopier/ml (skala: 3,70 til 5,00 log<sub>10</sub> kopier/ml). For behandlingserfarne pediatriske pasienter var gjennomsnittlig baseline CD4-celletall 522 celler/mm<sup>3</sup> (skala: 100 til 1157 celler/mm<sup>3</sup>) og gjennomsnittlig baseline plasma HIV-1 RNA var 4,09 log<sub>10</sub> kopier/ml (skala: 3,28 til 5,00 log<sub>10</sub> kopier/ml).

**Tabell 7: Effekresultater (pediatriske pasienter 6 år inntil 18 år) ved uke 48 (studie AI424-020)**

| Parameter                                                                                                                                   | Behandlingsnaive atazanavir kapsler/ritonavir (300 mg/100 mg én gang daglig) n=16 | Behandlingserfarne atazanavir kapsler/ritonavir (300 mg/100 mg én gang daglig) n=25 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HIV RNA &lt; 50 kopier/ml, %<sup>a</sup></b>                                                                                             |                                                                                   |                                                                                     |
| Alle pasienter                                                                                                                              | 81 (13/16)                                                                        | 24 (6/25)                                                                           |
| <b>HIV RNA &lt; 400 kopier/ml, %<sup>a</sup></b>                                                                                            |                                                                                   |                                                                                     |
| Alle pasienter                                                                                                                              | 88 (14/16)                                                                        | 32 (8/25)                                                                           |
| <b>CD4 Gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm<sup>3</sup></b>                                                                      |                                                                                   |                                                                                     |
| Alle pasienter                                                                                                                              | 293 (n=14 <sup>b</sup> )                                                          | 229 (n=14 <sup>b</sup> )                                                            |
| <b>HIV RNA &lt; 50 kopier/ml ved utvalgte proteasehemmersubstitusjoner ved baseline,<sup>c</sup> % (respondere/evaluerbare<sup>d</sup>)</b> |                                                                                   |                                                                                     |
| 0-2                                                                                                                                         | NA                                                                                | 27 (4/15)                                                                           |
| 3                                                                                                                                           | NA                                                                                | -                                                                                   |
| ≥ 4                                                                                                                                         | NA                                                                                | 0 (0/3)                                                                             |

<sup>a</sup> "Intent-to-treat"-analyse med manglende verdier ansett som svikt.

<sup>b</sup> Antall evaluerbare pasienter.

<sup>c</sup> Viktigste proteasehemmere: L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M. Mindre viktige proteasehemmere: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>d</sup> Inkluderer pasienter med resistensdata ved baseline.

NA=ikke relevant ("not applicable").

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Farmakokinetikken til atazanavir var evaluert hos friske frivillige voksne og hos HIV-infiserte pasienter. Det var signifikante forskjeller mellom de to gruppene. Farmakokinetikken til atazanavir viser en ikke-lineær tendens.

**Absorpsjon:** Hos HIV-infiserte pasienter (n=33, kombinerte studier) viste gjentatt dosering med atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig med mat en geometrisk

gjennomsnittsverdi (CV %) for atazanavir  $C_{\max}$  på 4466 (42 %) ng/ml med tid til  $C_{\max}$  på ca. 2,5 timer. Den geometriske gjennomsnittsverdien (CV %) for atazanavir  $C_{\min}$  og AUC var henholdsvis 654 (76 %) ng/ml og 44 185 (51 %) ng•time/ml.

Hos HIV-infiserte pasienter (n=13) viste gjentatt dosering med atazanavir 400 mg (uten ritonavir) én gang daglig med mat en geometrisk gjennomsnittsverdi (CV %) for atazanavir  $C_{\max}$  på 2298 (71) ng/ml med tid til  $C_{\max}$  på ca. 2,0 timer. Den geometriske gjennomsnittsverdien (CV %) for atazanavir  $C_{\min}$  og AUC var henholdsvis 120 (109) ng/ml og 14 874 (91) ng•time/ml.

**Effekt av mat:** Samtidig administrasjon av atazanavir og ritonavir med mat optimaliserer biotilgjengeligheten av atazanavir. Samtidig administrasjon av en enkeltdose på 300 mg atazanavir og 100-mg ritonavir med et lett måltid resulterte i en 33 % økning i AUC og en 40 % økning i både  $C_{\max}$  og 24-timerskonsentrasjonen av atazanavir i forhold til fastende tilstand. Samtidig administrasjon med et fettrikt måltid påvirket ikke AUC for atazanavir i forhold til fastende tilstand, og  $C_{\max}$  var innenfor 11 % av verdiene ved faste. 24-timerskonsentrasjonen etter et fettrikt måltid økte med ca 33 % på grunn av forsinket absorpsjon; median  $T_{\max}$  økte fra 2,0 til 5,0 timer. Administrasjon av atazanavir med ritonavir med enten et lett eller et fettrikt måltid reduserte variasjonskoeffisienten for AUC og  $C_{\max}$  med ca 25 % sammenlignet med fastende tilstand. For å øke biotilgjengeligheten og minimalisere variabiliteten skal atazanavir tas med mat.

**Distribusjon:** Atazanavir var ca 86 % bundet til humane serumproteiner over et konsentrasjonsområde på mellom 100 og 10 000 ng/ml. Atazanavir bindes til både alfa-1-syre-glykoprotein (AAG) og albumin i tilsvarende grad (henholdsvis 89 % og 86 % ved 1000 ng/ml). I en flerdosestudie hos HIV-infiserte pasienter dosert med 400 mg atazanavir én gang daglig med et lett måltid i 12 uker ble atazanavir detektert i cerebrospinalvæske og semen.

**Metabolisme:** Studier hos mennesker og *in vitro*-studier med humane levermikrosomer har demonstrert at atazanavir hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4-isoenzym til oksygenerte metabolitter. Metabolitter utskilles så i gallen som frie eller glukuroniderte metabolitter. Mindre viktige metabolske veier er N-dealkylering og hydrolyse. To mindre viktige atazanavirmetabolitter har vært beskrevet i plasma. Ingen av metabolittene viste antiviral aktivitet *in vitro*.

**Eliminasjon:** Etter en enkeltdose med 400 mg  $^{14}\text{C}$ -atazanavir ble 79 % og 13 % av total radioaktivitet gjenfunnet i henholdsvis feces og urin. Uendret legemiddel utgjorde ca. 20 % og 7 % av den administrerte dosen i henholdsvis feces og urin. Gjennomsnittlig utskillelse i urinen av uendret legemiddel var 7 % etter 2 ukers dosering med 800 mg én gang daglig. Hos HIV-infiserte voksne pasienter (n=33, kombinerte studier) var gjennomsnittlig halveringstid for atazanavir, innenfor et doseringsintervall på 300 mg daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig med et lett måltid, på 12 timer ved steady-state.

### Spesielle populasjoner

**Nedsatt nyrefunksjon:** Hos friske individer var eliminasjon av uendret atazanavir gjennom nyrene ca. 7 % av den administrerte dosen. Det er ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for atazanavir med ritonavir hos pasienter med nyresvikt. Atazanavir (uten ritonavir) gitt som multiple doser på 400 mg én gang daglig har blitt undersøkt hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (n=20), inkludert de i hemodialyse. Selv om denne studien hadde noen begrensninger (f.eks. ble ikke konsentrasjonen av ubundet legemiddel undersøkt), antyder resultatene at farmakokinetiske parametre for atazanavir ble redusert med 30 % til 50 % hos pasienter i hemodialyse, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Mekanismen for denne reduksjonen er ukjent (se pkt. 4.2 og 4.4).

**Nedsatt leverfunksjon:** Atazanavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig via leveren. Atazanavir (uten ritonavir) er undersøkt etter en enkeltdose på 400 mg hos voksne pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (14 Child-Pugh klasse B og 2 Child-Pugh klasse C). Gjennomsnittlig  $\text{AUC}_{(0-\infty)}$  var 42 % høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon enn hos friske individer. Gjennomsnittlig halveringstid for atazanavir hos pasienter med nedsatt leverfunksjon var 12,1 timer sammenliknet med 6,4 timer hos friske individer. Virkningen nedsatt leverfunksjon kan ha på

atazanavirs farmakokinetikk etter en 300 mg dose med ritonavir er ikke blitt undersøkt. Konsentrasjoner av atazanavir med eller uten ritonavir forventes å øke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

*Alder/kjønn:* Atazanavirs farmakokinetikk ble undersøkt i en studie med 59 friske menn og kvinner (29 unge, 30 eldre). Det var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske forskjeller basert på alder eller kjønn.

*Etnisitet:* En farmakokinetisk populasjonsanalyse av prøver fra fase II kliniske studier indikerte at etnisitet ikke hadde noen effekt på atazanavirs farmakokinetikk.

#### *Graviditet:*

Farmakokinetiske data fra HIV-infiserte gravide kvinner som fikk atazanavir kapsler med ritonavir er presentert i tabell 8.

**Tabell 8: Steady-state farmakokinetikk av atazanavir med ritonavir hos HIV-infiserte gravide kvinner i ikke-fastende tilstand**

| Farmakokinetiske parametre                                            | atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg |                        |                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
|                                                                       | 2. trimester<br>(n=9)                  | 3. trimester<br>(n=20) | postpartum <sup>a</sup><br>(n=36) |
| C <sub>max</sub> ng/ml<br>Geometrisk gjennomsnitt (CV %)              | 3729,09<br>(39)                        | 3291,46<br>(48)        | 5649,10<br>(31)                   |
| AUC ng•time/ml<br>Geometrisk gjennomsnitt (CV %)                      | 34399,1<br>(37)                        | 34251,5<br>(43)        | 60532,7<br>(33)                   |
| C <sub>min</sub> ng/ml <sup>b</sup><br>Geometrisk gjennomsnitt (CV %) | 663,78<br>(36)                         | 668,48<br>(50)         | 1420,64<br>(47)                   |

<sup>a</sup> Toppkonsentrasjoner og AUC for atazanavir ble funnet å være ca. 26-40 % høyere i perioden rett etter fødsel (4-12 uker) enn tidligere observert hos HIV-infiserte, ikke-gravide pasienter. Bunnkonsentrasjoner (trough-konsentrasjoner) av atazanavir i plasma var ca 2 ganger høyere i perioden rett etter fødsel sammenliknet med verdier tidligere observert hos HIV-infiserte, ikke-gravide pasienter.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> er konsentrasjon 24 timer etter dosering.

#### *Pediatrisk populasjon*

Det er en trend mot en høyere clearance hos yngre barn når man tar høyde for kroppsvekt. Som et resultat av dette er det sett høyere ratio mellom topp- og bunnpunkt. Ved anbefalte doser er imidlertid geometriske gjennomsnittseksponeringer for atazanavir (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> og AUC) hos pediatriske pasienter forventet å være tilsvarende de som er observert hos voksne.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering foretatt på mus, rotter og hunder var atazanavirrelaterte funn generelt begrenset til leveren, og inkluderte generelt minimal til lett økning i serumbilirubin og leverenzymmer, hepatocellulær vakuolisering og hypertrofi, og kun hos hunnmus hepatisk enkelcellenekrose. Systemisk atazanavireksponering hos mus (hanner), rotter og hunder på doser forbundet med leverendringer var minst tilsvarende det som ble observert hos mennesker som fikk 400 mg én gang daglig. Hos hunnmus var atazanavireksponeringen ved en dose som forårsaket enkelcellenekrose 12 ganger eksponeringen hos mennesker som får 400 mg én gang daglig. Serumkolesterol og glukose viste minimal til lett økning hos rotter, men ikke hos mus eller hunder.

Den klonede humane hjertekaliumkanalen (hERG) var hemmet med 15 % i *in vitro*-studier ved en atazanavirkonsentrasjon (30 mikrom) tilsvarende 30 ganger fri legemiddelkonsentrasjon ved C<sub>max</sub> hos mennesker. Tilsvarende konsentrasjoner av atazanavir økte aksjonspotensialets varighet (APD<sub>90</sub>) med 13 % i Purkinjefiberstudier hos kaniner. Elektrokardiografiske endringer (sinusbradykardi, forlengelse av PR-intervall, forlengelse av QT-intervall og forlengelse av QRS-komplekset) ble bare sett i en innledende 2 ukers oral toksisitetsstudie foretatt på hunder. Påfølgende 9-måneders orale toksisitetsstudier med hunder viste ingen legemiddelrelaterte elektrokardiografiske endringer. Hvilken

klinisk betydning disse ikke-kliniske data har er uvisst. Muligheten for at dette produktet kan ha innvirkning på hjertet hos mennesker kan ikke utelukkes (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved overdosering bør muligheten for PR-forlengelse tas i betraktning (se pkt. 4.9).

I en studie vedrørende fertilitet og tidlig embryonal utvikling hos rotter endret atazanavir østrussyklus uten effekter på paring eller fertilitet. Ingen teratogene effekter ble sett hos rotter eller kaniner da moren fikk toksiske doser. Hos drektige kaniner ble store lesjoner i mage og tarm observert i døde eller døende hunnkaniner ved maternelle doser som var 2 og 4 ganger mer enn høyeste dose administrert i den definitive studien på embryoutvikling. Ved vurdering av pre- og postnatal utvikling hos rotter ga atazanavir en forbigående reduksjon i kroppsvekt hos avkommet ved maternell toksisk dose. Systemisk eksponering for atazanavir ved doser som resulterte i maternell toksisitet var minst like store eller litt større enn det som er observert hos mennesker som fikk 400 mg én gang daglig.

Atazanavir var negativ i en Ames prøve på reversmutasjon, men induserte kromosomale avvik *in vitro* både i fravær og nærvær av metabolsk aktivering. I *in vivo*-studier med rotter induserte atazanavir ikke mikronuklei i beinmarg, DNA-skade i duodenum (comet assay), eller tilfeldig DNA-reparasjon i lever ved høyere plasma- og vevskonsentrasjoner enn de som var klastogene *in vitro*.

I langtids karsinogenitetsstudier av atazanavir med mus og rotter ble det kun sett en økt forekomst av godartet leveradenom hos hunnmus. Denne økte forekomsten av godartet leveradenom hos hunnmus var trolig sekundær til cytotoksiske leverforandringer manifestert ved enkelcellenekrose, og anses ikke å ha noen betydning for mennesker ved de terapeutiske eksponeringer som er tilsiktet. Det var ingen tumorogene funn hos hannmus eller rotter.

Atazanavir økte opasiteten i hornhinner hos kveg i en *in vitro* øyeirritasjonsstudie, og indikerte at det kan virke irriterende på øynene ved direkte øyekontakt.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpstoffer

#### Kapselinnhold

laktosemonohydrat  
krysspovidon (type A)  
magnesiumstearat

#### Atazanavir Krka 150 mg harde kapsler, kapselskall

##### Kapselbunn:

titandioksid (E171)  
gelatin

##### Kapseltopp:

titandioksid (E171)  
gult jernoksid (E172)  
rødt jernoksid (E172)

gelatin

blekk:

skjellakk  
svart jernoksid (E172)  
kaliumhydroksid

#### Atazanavir Krka 200 mg harde kapsler, kapselskall

##### Kapselbunn:

titandioksid (E171)  
gult jernoksid (E172)  
rødt jernoksid (E172)

gelatin

*Kapseltopp:*

titandioksid (E171)

gult jernoksid (E172)

rødt jernoksid (E172)

gelatin

blekk:

skjellakk

svart jernoksid (E172)

kaliumhydroksid

Atazanavir Krka 300 mg harde kapsler, kapselskall

*Kapselbunn:*

titandioksid (E171)

gelatin

*Kapseltopp:*

titandioksid (E171)

gult jernoksid (E172)

rødt jernoksid (E172)

svart jernoksid (E172)

gelatin

blekk:

skjellakk

titandioksid (E171)

kaliumhydroksid

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

Holdbarhet etter første åpning er 2 måneder, ved oppbevaring ved høyst 25 °C.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Atazanavir Krka 150 mg og 200 mg harde kapsler

HDPE-beholder med barnesikker og forseglet lukkeanordning i PP med tørkemiddel: 60 harde kapsler i en boks.

Atazanavir Krka 300 mg harde kapsler

HDPE-beholder med barnesikker og forseglet lukkeanordning i PP med tørkemiddel: 30 harde kapsler og 90 (3 x 30) harde kapsler i en boks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

*150 mg harde kapsler:*

60 harde kapsler: EU/1/19/1353/001

*200 mg harde kapsler:*

60 harde kapsler: EU/1/19/1353/002

*300 mg harde kapsler:*

30 harde kapsler: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) harde kapsler: EU/1/19/1353/004

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. mars 2019

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Atazanavir Krka 150 mg harde kapsler

atazanavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 150 mg atazanavir (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktosemonohydrat.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel

60 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Kapslene skal svelges hele.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter første åpning er 2 måneder, ved oppbevaring ved høyst 25 °C.

Åpnet dato: \_\_\_\_\_

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1353/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Atazanavir Krka 150 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****ETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Atazanavir Krka 150 mg harde kapsler

atazanavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 150 mg atazanavir (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktosemonohydrat.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel

60 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Kapslene skal svelges hele.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter første åpning er 2 måneder, ved oppbevaring ved høyst 25 °C.

Åpnet dato: \_\_\_\_\_

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1353/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Atazanavir Krka 200 mg harde kapsler

atazanavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 200 mg atazanavir (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktosemonohydrat.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel

60 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Kapslene skal svelges hele.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter første åpning er 2 måneder, ved oppbevaring ved høyst 25 °C.

Åpnet dato: \_\_\_\_\_

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1353/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Atazanavir Krka 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****ETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Atazanavir Krka 200 mg harde kapsler

atazanavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 200 mg atazanavir (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktosemonohydrat.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel

60 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Kapslene skal svelges hele.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter første åpning er 2 måneder, ved oppbevaring ved høyst 25 °C.

Åpnet dato: \_\_\_\_\_

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1353/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Atazanavir Krka 300 mg harde kapsler

atazanavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 300 mg atazanavir (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktosemonohydrat.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel

30 harde kapsler

90 (3 x 30) harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Kapslene skal svelges hele.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter første åpning er 2 måneder, ved oppbevaring ved høyst 25 °C.

Åpnet dato: \_\_\_\_\_

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1353/003 30 harde kapsler  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) harde kapsler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Atazanavir Krka 300 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****ETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Atazanavir Krka 300 mg harde kapsler

atazanavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 300 mg atazanavir (som sulfat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktosemonohydrat.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel

30 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Kapslene skal svelges hele.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter første åpning er 2 måneder, ved oppbevaring ved høyst 25 °C.

Åpnet dato: \_\_\_\_\_

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1353/003 30 harde kapsler

EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) harde kapsler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLÈVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Atazanavir Krka 150 mg harde kapsler**

**Atazanavir Krka 200 mg harde kapsler**

**Atazanavir Krka 300 mg harde kapsler**

atazanavir

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Atazanavir Krka er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Atazanavir Krka
3. Hvordan du bruker Atazanavir Krka
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Atazanavir Krka
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### 1. Hva Atazanavir Krka er og hva det brukes mot

**Atazanavir Krka er et antiviralt (eller antiretroviralt) legemiddel.** Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles *proteasehemmere*. Disse legemidlene kontrollerer HIV-infeksjonen ved å stoppe et protein som HIV trenger for å formere seg. De virker ved å redusere mengden av HIV i kroppen og på denne måten styrke immunforsvaret. Dermed reduserer Atazanavir Krka risikoen for å utvikle sykdom som følge av HIV-infeksjonen.

Atazanavir Krka kapsler kan brukes av voksne og barn fra 6 år og eldre. Legen forskrev Atazanavir Krka til deg fordi du er infisert med HIV-viruset som forårsaker AIDS. Det brukes vanligvis i kombinasjon med andre anti-HIV-legemidler. Legen vil diskutere med deg hvilken kombinasjon av disse legemidlene som sammen med Atazanavir Krka er den beste for deg.

### 2. Hva du må vite før du bruker Atazanavir Krka

**Bruk ikke Atazanavir Krka**

- **dersom du er allergisk** overfor atazanavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du har moderate til alvorlige leverproblemer.** Legen vil vurdere hvor alvorlig din leversykdom er før han/hun bestemmer om du kan ta Atazanavir Krka
- **dersom du bruker noen av disse legemidlene:** se også *Andre legemidler og Atazanavir Krka*
  - rifampicin (et antibiotikum som brukes til behandling av tuberkulose)
  - astemizol eller terfenadin (brukes vanligvis til behandling av allergisymptomer og kan være tilgjengelige uten resept), cisaprid (brukes til behandling av sure oppstøt, også kalt halsbrann), pimozid (brukes til behandling av schizofreni), kinidin eller bepridil (brukes til å korrigere hjerterytmen), ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukes mot hodepine) og alfuzosin (brukes til behandling av forstørret prostatakjertel)
  - kvetiapin (brukes til behandling av schizofreni, bipolare lidelser og alvorlige depressive lidelser), lurasidon (brukes til behandling av schizofreni)
  - medisiner som inneholder johannesurt/prikkperikum (*Hypericum perforatum*, et

- urteprodukt)
- triazolam og oral (tatt gjennom munnen) midazolam (brukes for å hjelpe deg å sove og/eller redusere angst)
- lomitapid, simvastatin og lovastatin (brukes til å redusere blodkolesterol)
- legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert fast dose-kombinasjon elbasvir/grazoprevir og fast dose-kombinasjon glekaprevir/pibrentasvir (brukes til å behandle kronisk hepatitt C-infeksjon)
- apalutamid (brukes til behandling av prostatakreft), enkorafenib (brukes til behandling av kreft) og ivosidenib (brukes til behandling av kreft)
- karbamazepin, fenobarbital og fenytoin (brukes til behandling av anfall)

Bruk ikke sildenafil sammen med Atazanavir Krka når sildenafil brukes til behandling av høyt blodtrykk i lungearteriene. Sildenafil blir også brukt til behandling av erektil dysfunksjon. Snakk med leg dersom du bruker sildenafil til behandling av erektil dysfunksjon.

Informert leg hvis noe av dette gjelder deg.

### Advarsler og forsiktighetsregler

**Atazanavir Krka helbreder ikke HIV-infeksjon.** Du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer i forbindelse med HIV-infeksjonen.

Enkelte personer trenger spesielle hensyn før eller mens de tar Atazanavir Krka. Snakk med lege eller apotek før du bruker Atazanavir Krka, og vær sikker på at legen vet det:

- dersom du har hepatitt B eller C
- dersom du utvikler tegn eller symptomer på gallestein (smerter på høyre siden av magen)
- dersom du har hemofili (blødersykdom) type A eller B
- dersom du får hemodialyse

Atazanavir Krka kan påvirke hvor godt nyrene dine fungerer.

Nyrestein har forekommet hos pasienter som tar atazanavir. Si ifra til lege umiddelbart hvis du utvikler tegn eller symptomer på nyrestein (smerter i siden, blod i urinen, smerter ved vannlating).

Hos noen pasienter med langt kommet HIV-infeksjon (AIDS), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært til stede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du umiddelbart informere lege. I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for behandling av din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvakhet, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte lege umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, alkoholinntak, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjentegn på osteonekrose er leddstivhet, -verk og -smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informert lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Hyperbilirubinemi (en økning av bilirubinnivået i blodet) har oppstått hos pasienter som får atazanavir. Tegnene kan være svak gulfarging av huden eller øynene. Informert lege dersom du merker

noen av disse tegnene.

Alvorlige hudutslett, inkludert Stevens-Johnson syndrom, har blitt rapportert hos pasienter som bruker atazanavir. Informer lege umiddelbart dersom du utvikler utslett.

Informér lege hvis du merker forandringer i hvordan hjertet ditt slår (hjerterytmeendringer). Det kan være nødvendig å overvåke hjertet hos barn som får Atazanavir Krka. Legen til barnet ditt bestemmer dette.

### **Barn**

**Dette legemidlet skal ikke gis til barn** under 3 måneder og som veier mindre enn 5 kg. Bruk av Atazanavir Krka hos barn under 3 måneder og som veier mindre enn 5 kg er ikke undersøkt på grunn av risikoen for alvorlige komplikasjoner.

### **Andre legemidler og Atazanavir Krka**

**Du må ikke bruke Atazanavir Krka sammen med visse legemidler.** Disse er ført opp under Bruk ikke Atazanavir Krka i starten av avsnitt 2.

Det finnes andre legemidler som ikke bør brukes sammen med Atazanavir Krka. Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- andre legemidler til behandling av HIV-infeksjon (f.eks. indinavir, nevirapin og efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (brukes til behandling av hepatitt C)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (brukes av menn til behandling av impotens (erektildysfunksjon))
- hvis du bruker et oralt prevensjonsmiddel ("**p-piller**") sammen med Atazanavir Krka for å hindre graviditet, må du være sikker på at du tar det nøyaktig slik som legen har angitt og ikke glemmer noen doser.
- legemidler brukt til å behandle sykdom knyttet til magesyren (for eksempel antacida, som skal tas 1 time før eller 2 timer etter Atazanavir Krka, H<sub>2</sub>-blokkere som famotidin og protonpumpehemmere som omeprazol)
- legemidler som senker blodtrykket, reduserer hjerterefrekvensen eller korrigerer hjerterytmen (amiodaron, diltiazem, systemisk lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin og fluvastatin (brukes til å redusere blodkolesterol)
- salmeterol (brukes til behandling av astma)
- ciklosporin, takrolimus og sirolimus (legemidler som reduserer virkningen av kroppens immunsystem)
- visse antibiotika (rifabutin, klaritromycin)
- ketokonazol, itraconazol og vorikonazol (soppdrepende legemidler)
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidoogrel, prasugrel og tikagrelor (brukes til å redusere blodpropp)
- lamotrigin (antiepileptikum)
- irinotekan (brukes til behandling av kreft)
- elagolix (gonadotropinfrigjørende hormon-antagonist, brukes til behandling av sterke smerter på grunn av endometriose)
- fostamatinib (brukes til behandling av kronisk immun trombocytopeni)
- beroligende midler (for eksempel midazolam gitt som injeksjon)
- buprenorfin (brukes til behandling av opioidavhengighet og smerter)
- kortikosteroider (alle administrasjonsveier, inkludert deksametason)

Noen legemidler kan påvirkes av ritonavir, et legemiddel som tas samtidig med Atazanavir Krka. Det er derfor viktig at du informerer lege hvis du bruker et inhalert eller nasalt (tatt gjennom nesen) kortikosteroid, inkludert flutikason eller budesonid (tatt for å behandle allergiske symptomer eller astma).

### **Inntak av Atazanavir Krka sammen med mat og drikke**

Det er viktig at Atazanavir Krka tas sammen med mat (et måltid eller et stort mellommåltid) fordi

dette hjelper kroppen med å ta opp legemidlet.

### Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Atazanavir, virkestoffet i Atazanavir Krka, skilles ut i morsmelk. Pasienter bør ikke amme så lenge de tar Atazanavir Krka.

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med** legen **så snart som mulig**.

### Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel eller ør i hodet, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner, men kontakte lege umiddelbart.

### Atazanavir Krka inneholder laktosemonohydrat

Dersom legen har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper (for eksempel laktose), bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

## 3. Hvordan du bruker Atazanavir Krka

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Du kan da være sikker på at ditt legemiddel er fullt ut effektivt, og du reduserer risikoen for at viruset utvikler resistens mot behandlingen.

**Den anbefalte dosen for voksne er Atazanavir Krka kapsler 300 mg én gang daglig med 100 mg ritonavir én gang daglig og med mat**, i kombinasjon med andre anti-HIV-legemidler. Legen kan justere dosen av Atazanavir Krka i henhold til din anti-HIV-behandling.

**For barn (6 år inntil 18 år) vil barnets lege bestemme den riktige dosen basert på ditt barns vekt.** Dosen av Atazanavir Krka kapsler til barn beregnes etter kroppsvekt og skal tas én gang daglig med mat og 100 mg ritonavir som vist under:

| Kroppsvekt (kg)      | Atazanavir Krka-dose én gang daglig (mg) | Ritonavir-dose* én gang daglig (mg) |
|----------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|
| 15 til mindre enn 35 | 200                                      | 100                                 |
| minst 35             | 300                                      | 100                                 |

\*Ritonavir kapsler, tabletter eller mikstur kan benyttes.

Andre formuleringer er også tilgjengelig til bruk hos barn som er minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg. Det er anbefalt å bytte fra andre formuleringer til kapsler så snart pasientene greier å svelge kapsler konsekvent.

**Ta Atazanavir Krka kapslene sammen med mat** (et måltid eller et større mellommåltid). Kapslene svelges hele.

**Kapslene må ikke åpnes.**

### Dersom du tar for mye av Atazanavir Krka

Gulfarging av huden og/eller øynene (gulsott) og uregelmessige hjerteslag (QTc-forlengelse) kan forekomme dersom barnet ditt har fått i seg for mye Atazanavir Krka.

Ta umiddelbart kontakt med din HIV-lege eller nærmeste sykehus hvis du ved et uhell har fått i deg for mye Atazanavir Krka.

### **Dersom du har glemt å ta Atazanavir Krka**

Dersom du glemmer å ta en dose, ta den dosen du glemte så snart som mulig sammen med mat. Deretter tar du neste dose til vanlig tid. Hvis det nærmer seg tiden for neste dose, skal du ikke ta den glemte dosen. Vent og ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Atazanavir Krka**

Ikke avbryt behandling med Atazanavir Krka uten å snakke med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når HIV-infeksjon behandles er det ikke alltid lett å skille mellom bivirkninger som skyldes Atazanavir Krka, andre legemidler du tar og selve HIV-infeksjonen. Informer lege dersom du merker noe uvanlig vedrørende din helse.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV-legemidlene. Legen vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

- Kløende hudutslett, som av og til kan være alvorlig, er rapportert. Utslettet forsvinner vanligvis innen 2 uker uten at behandlingen med atazanavir må endres. Alvorlig utslett kan utvikles i forbindelse med andre symptomer som kan være alvorlige. Slutt å ta Atazanavir Krka og ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får alvorlig utslett eller et utslett med influensalignende symptomer, blemmer, feber, munnsår, muskel- eller leddsmerter, hevelse i ansiktet, betennelse i øyet som forårsaker rødhet (øyekatarr), smertefulle, varme eller røde nupper (knuter).
- Gulfarging av huden eller det hvite i øynene på grunn av høyt nivå av bilirubin i blodet har blitt rapportert ofte. Denne bivirkningen er vanligvis ikke farlig hos voksne og barn over 3 måneder, men den kan være et symptom på et alvorlig problem. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom huden din eller det hvite i øynene dine blir gult.
- Endringer i måten hjertet ditt slår på (endret hjerterytme) kan skje en gang iblant. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du blir svimmel, ør eller dersom du besvimer plutselig. Dette kan være symptomer på alvorlige hjerteproblemer.
- Leverproblemer kan forekomme i sjeldne tilfeller. Legen bør ta blodprøver før du begynner med Atazanavir Krka og under behandlingen. Dersom du har leverproblemer, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon, kan du oppleve en forverring av leverproblemene. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får mørk (tefarget) urin, kløe, gulfarging av huden eller det hvite i øynene, smerter rundt magen, blek avføring eller kvalme.
- Problemer med galleblæren forekommer i sjeldne tilfeller hos personer som tar atazanavir. Symptomer på galleblæreproblemer kan omfatte smerter i høyre eller midtre øvre del av magen, kvalme, oppkast, feber eller gulfarging av huden eller det hvite i øynene.
- Atazanavir Krka kan påvirke hvor godt nyrene dine fungerer.
- Nyrestein forekommer i sjeldne tilfeller hos personer som tar atazanavir. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får symptomer på nyrestein, som kan omfatte smerter i nedre del av ryggen eller nedre del av magen, blod i urinen eller smerter ved vannlating.

Andre bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med atazanavir er følgende:

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- Hodepine
- oppkast, diaré, magesmerter (på grunn av magebesvær), kvalme, fordøyelsesbesvær (dårlig

- fordøyelse)
  - ekstrem tretthet (fatigue)
- Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):
- perifer nevropati (nummenhet, svakhet, prikking eller smerter i armer og ben)
  - overfølsomhet (allergisk reaksjon)
  - uvanlig trøtthet eller svakhet (asteni)
  - redusert vekt, vektøkning, anoreksi (appetittløshet), økt appetitt
  - depresjon, nervøsitet, søvnforstyrrelser
  - desorientering, hukommelsessvikt, svimmelhet, søvnighet, unormale drømmer
  - besvimelse, høyt blodtrykk
  - åndenød
  - pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen), gastritt (betennelse i magesekken), aftøs stomatitt (munnsår eller forkjølelsessår), smaksforstyrrelser, luft i magen, munntørrehet, oppblåst mage
  - angioødem (alvorlig hevelse i huden og annet vev, vanligvis lepper eller øyne)
  - uvanlig hårtap eller tynnere hår (alopesi), kløe
  - muskelsvinn, leddsmerter, verkende muskler
  - nyrebetennelse, blod eller proteiner i urinen, økt vannlatingsfrekvens
  - brystforstørrelse hos menn
  - brystmerter, generell uvelhet, feber
  - søvnløshet
- Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):
- forstyrrelser i ganglaget (unormalt ganglag)
  - ødem (oppsvulmethet)
  - forstørret lever og milt
  - verkende muskler, støhet ikke forårsaket av fysisk aktivitet
  - nyresmerter

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Atazanavir Krka

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Holdbarhet etter første åpning er 2 måneder, ved oppbevaring ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Atazanavir Krka

- Virkestoffet er atazanavir.
- Atazanavir Krka 150 mg harde kapsler  
Hver harde kapsel inneholder 150 mg atazanavir (som sulfat).
- Atazanavir Krka 200 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 200 mg atazanavir (som sulfat).

Atazanavir Krka 300 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 300 mg atazanavir (som sulfat).

- Andre innholdsstoffer er:

Kapselinnhold: laktosemonohydrat, krysspovidon (type A) og magnesiumstearat. Se avsnitt 2 "Atazanavir Krka inneholder laktosemonohydrat".

Atazanavir Krka 150 mg harde kapsler, kapselskall

*Kapselbunn:* titandioksid (E171) og gelatin

*Kapseltopp:* titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), gelatin og blekk (skjellakk, svart jernoksid (E172), kaliumhydroksid)

Atazanavir Krka 200 mg harde kapsler, kapselskall

*Kapselbunn:* titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172) og gelatin

*Kapseltopp:* titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), gelatin og blekk (skjellakk, svart jernoksid (E172), kaliumhydroksid)

Atazanavir Krka 300 mg harde kapsler, kapselskall

*Kapselbunn:* titandioksid (E171) og gelatin

*Kapseltopp:* titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172), gelatin og blekk (skjellakk, titandioksid (E171), kaliumhydroksid)

**Hvordan Atazanavir Krka ser ut og innholdet i pakningen**

Atazanavir Krka 150 mg harde kapsler

Hard gelatinkapsel, str. nr. 1. Kapselbunnen er hvit eller nesten hvit, kapseltoppen er brunoransje og påtrykt A150 med svart blekk. Kapselinnholdet er gulaktig hvitt til gulhvitt pulver.

Atazanavir Krka 200 mg harde kapsler

Hard gelatinkapsel, str. nr. 0. Kapselbunnen og kapseltoppen er brunoransje, og kapseltoppen er påtrykt A200 med svart blekk. Kapselinnholdet er gulaktig hvitt til gulhvitt pulver.

Atazanavir Krka 300 mg harde kapsler

Hard gelatinkapsel, str. nr. 00. Kapselbunnen er hvit eller nesten hvit, kapseltoppen er mørkebrun og påtrykt A300 med hvitt blekk. Kapselinnholdet er gulaktig hvitt til gulhvitt pulver.

Atazanavir Krka 150 mg og 200 mg harde kapsler er tilgjengelig i beholdere med 60 harde kapsler i en boks.

Atazanavir Krka 300 mg harde kapsler er tilgjengelig i beholdere med 30 harde kapsler eller 90 (3 x 30) harde kapsler i en boks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**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

**Sverige**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg