

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Atazanavir Krka 150 mg trde kapsule  
Atazanavir Krka 200 mg trde kapsule  
Atazanavir Krka 300 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Atazanavir Krka 150 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 79,43 mg laktoze monohidrata.

### Atazanavir Krka 200 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 105,91 mg laktoze monohidrata.

### Atazanavir Krka 300 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 300 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 158,86 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

### Atazanavir Krka 150 mg trde kapsule

Trda želatinasta kapsula, velikost št. 1. Telo kapsule je bele ali skoraj bele barve, kapica kapsule je rjavkasto oranžne barve. Na kapici kapsule je odtisnjena črna oznaka A150. Vsebina kapsule je rumenkasto bel do rumeno bel prašek.

### Atazanavir Krka 200 mg trde kapsule

Trda želatinasta kapsula, velikost št. 0. Telo in kapica kapsule sta rjavkasto oranžne barve. Na kapici kapsule je odtisnjena črna oznaka A200. Vsebina kapsule je rumenkasto bel do rumeno bel prašek.

### Atazanavir Krka 300 mg trde kapsule

Trda želatinasta kapsula, velikost št. 00. Telo kapsule je bele ali skoraj bele barve, kapica kapsule je temno rjave barve. Na kapici kapsule je odtisnjena bela oznaka A300. Vsebina kapsule je rumenkasto bel do rumeno bel prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Atazanavir Krka kapsule je ob sočasni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja indicirano za zdravljenje s HIV-1 okuženih odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 6 let ali več, v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).

Glede na razpoložljive virološke in klinične podatke pri odraslih bolnikih koristi ni pričakovati pri bolnikih s sevi, odpornimi proti več zaviralcem proteaz ( $\geq 4$  mutacije zaviralcev proteaz).

Pri predhodno že zdravljenih odraslih in pediatričnih bolnikih mora izbira zdravila Atazanavir Krka temeljiti na individualnem testiranju virusne odpornosti in na anamnezi bolnikovega zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

### Odmerjanje

#### *Odrasli*

Priporočeni odmerek zdravila Atazanavir Krka je 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan in skupaj s hrano. Ritonavir se uporablja kot stopnjevalec farmakokinetike atazanavirja (glejte poglavji 4.5 in 5.1). (Glejte tudi poglavje 4.4 Odtegnitev ritonavirja le v omejenih pogojih).

#### *Pediatrični bolniki (stari od 6 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 15 kg)*

Odmerek atazanavirja v obliki kapsul pri pediatričnih bolnikih temelji na njihovi telesni masi, kot prikazuje preglednica 1, in ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle. Kapsule Atazanavir Krka je treba jemati skupaj z ritonavirjem in skupaj s hrano.

### **Preglednica 1: Odmerek za pediatrične bolnike (stare od 6 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 15 kg) za kapsule Atazanavir Krka skupaj z ritonavirjem**

| Telesna masa (kg) | Zdravilo Atazanavir Krka, odmerek enkrat na dan | Ritonavir, odmerek enkrat na dan <sup>a</sup> |
|-------------------|---|---|
| 15 do manj kot 35 | 200 mg  | 100 mg  |
| najmanj 35        | 300 mg  | 100 mg  |

<sup>a</sup> Ritonavir v obliki kapsul, tablet ali peroralne raztopine.

#### *Pediatrični bolniki (stari najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg):*

Za pediatrične bolnike, stare najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg, so lahko na voljo druge formulacije tega zdravila (glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila). Prehod z zdravljenja z drugimi formulacijami na zdravljenje s kapsulami je priporočljiv takoj, ko lahko bolniki kapsule zanesljivo pogoltnejo.

Pri zamenjavi farmacevtskih oblik bo morda treba spremeniti odmerek. Glejte tabelo za odmerjanje posamezne farmacevtske oblike (glejte povzetek glavnih značilnosti za druge formulacije).

#### *Posebne skupine bolnikov*

##### *Okvara ledvic*

Odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, uporaba zdravila Atazanavir Krka z ritonavirjem ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z okvaro jeter uporabe zdravila Atazanavir Krka z ritonavirjem niso proučevali. Pri bolnikih z blago okvaro jeter je treba zdravilo Atazanavir Krka z ritonavirjem uporabljati previdno. Zdravila Atazanavir Krka se z ritonavirjem ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

V primeru odtegnitve ritonavirja iz priporočenega začetnega režima zdravljenja, okrepljenega z ritonavirjem (glejte poglavje 4.4), se pri bolnikih z blago okvaro jeter zdravilo Atazanavir Krka brez okrepitev farmakokinetike lahko nadalje uporablja v odmerku 400 mg, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter pa v zmanjšanem odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2). Zdravilo

Atazanavir Krka brez okrepitev farmakokinetike se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

#### *Nosečnost in poporodno obdobje*

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti:

Uporaba zdravila Atazanavir Krka 300 mg z ritonavirjem 100 mg morda ne bo zagotovila ustrezne izpostavljenosti atazanavirju, še posebej kadar je učinkovitost atazanavirja ali celotnega režima zdravljenja ogrožena zaradi odpornosti na zdravilo. Glede na majhno število podatkov, ki so na voljo, in variabilnosti med posameznimi bolnicami med nosečnostjo, je treba razmisliti o spremljanju koncentracij zdravila (Therapeutic Drug Monitoring), da bi tako zagotovili ustrezno izpostavljenost.

Nadaljnje zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju se lahko pričakuje, kadar se atazanavir daje skupaj z zdravili, za katera je znano, da zmanjšajo izpostavljenost atazanavirju (npr. dizoproksiltenofovirat ali antagonisti receptorjev H<sub>2</sub>).

- Če je potrebna uporaba dizoproksiltenofovirata ali antagonista receptorjev H<sub>2</sub>, je treba razmisliti o povečanju odmerka zdravila Atazanavir Krka na 400 mg z ritonavirjem 100 mg ob sočasnem spremljanju koncentracij zdravila (glejte poglavji 4.6 in 5.2).
- Uporaba zdravila Atazanavir Krka z ritonavirjem ni priporočljiva pri nosečih bolnicah, ki prejemajo tako dizoproksiltenofovirat kot antagonist receptorjev H<sub>2</sub>.

(Glejte poglavje 4.4 Odtegnitev ritonavirja le v omejenih pogojih.)

Poporodno obdobje:

Po morebitnem zmanjšanju izpostavljenosti atazanavirju med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti, se lahko izpostavljenost atazanavirju poveča v prvih dveh mesecih po porodu (glejte poglavje 5.2). Bolnice po porodu je zato treba skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov.

- Za bolnice v tem obdobju veljajo enaka priporočila za odmerjanje kot pri bolnicah, ki niso noseče, vključno s priporočili glede sočasne uporabe zdravil, za katera je znano, da vplivajo na izpostavljenost atazanavirju (glejte poglavje 4.5).

#### *Pediatrični bolniki (mlajši od 3 mesecev)*

Zdravilo Atazanavir Krka se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 mesecev, zaradi težav z varnostjo, še posebej je treba upoštevati možno tveganje za pojav kernikterusa.

#### Način uporabe

Peroralna uporaba. Kapsule je treba pogoltniti cele.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila Atazanavir Krka je kontraindicirana pri bolnikih s hudo insuficienco jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Uporaba zdravila Atazanavir Krka z ritonavirjem je kontraindicirana pri bolnikih z zmerno insuficienco jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Sočasna uporaba s simvastatinom ali z lovastatinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba rifampicina (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zaviralca PDE5 sildenafil, vendar le za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) (glejte poglavje 4.5). Glede sočasne uporabe sildenafil za zdravljenje erektilne disfunkcije glejte poglavji 4.4 in 4.5.

Sočasna uporaba z zdravili, ki so substrati izooblike CYP3A4 citokroma P450 in imajo ozko terapevtsko okno (npr. kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil, triazolam, peroralne oblike midazolama (za previdnost pri parenteralnih oblikah

midazolama glejte poglavje 4.5), lomitapid in alkaloidi ergot, zlasti ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s fiksno kombinacijo glecaprevir/pibrentasvir (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Sočasna uporaba atazanavirja z ritonavirjem v odmerkih, večjih od 100 mg enkrat na dan, ni klinično ovrednotena. Uporaba večjih odmerkov ritonavirja lahko spremeni varnostni profil atazanavirja (učinki na srce, hiperbilirubinemija) in zato ni priporočljiva. Odmerek ritonavirja se lahko poveča na 200 mg enkrat na dan le, če se atazanavir z ritonavirjem uporablja skupaj z efavirenzom. V tem primeru je treba bolnika skrbno klinično spremljati (glejte Medsebojno delovanje z drugimi zdravili v nadaljevanju).

##### Bolniki s sočasnimi boleznimi

Okvara jeter: Atazanavir se primarno presnavlja v jetrih in pri bolnikih z okvaro jeter so opažali zvišanje njegove koncentracije v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Varnost in učinkovitost atazanavirja nista raziskani pri bolnikih s pomembnimi osnovnimi boleznimi jeter. Bolniki s kroničnim hepatitisom B ali C, ki dobivajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, so zaradi okvare jeter v večji nevarnosti za hude in morda smrtno nevarne neželene učinke. V primeru sočasnega zdravljenja hepatitisa B ali C je treba upoštevati povzetke glavnih značilnosti za uporabljena zdravila (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z že obstoječo okvaro jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, so med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem okvare jeter pogostejše, zato jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če se pri takšnih bolnikih pojavijo znaki slabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o prekinitvi ali opustitvi zdravljenja.

Okvara ledvic: Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, uporaba zdravila Atazanavir Krka ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Podaljšanje intervala QT: Pri zdravljenju z atazanavirjem so v kliničnih študijah opazili od odmerka odvisno asimptomatsko podaljšanje intervala PR. Previdnost je potrebna pri zdravilih, ki povzročajo podaljšanje intervala PR. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami prevajanja (atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje ali kompleksni kračni blok) je treba zdravilo Atazanavir Krka uporabljati previdno in le, če korist odtehta tveganje (glejte poglavje 5.1). Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Atazanavir Krka skupaj z zdravili, ki lahko podaljšajo interval QT, in/ali pri bolnikih z že obstoječimi dejavniki tveganja (bradikardija, prirojeno podaljšanje intervala QT, neravnovesje elektrolitov) (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Bolniki s hemofilijo: Pri bolnikih s hemofilijo A ali B, ki so dobivali zaviralce proteaz, so poročali o pogostejših krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so prejeli dodaten faktor VIII. Pri več kot polovici primerov so zdravljenje z zaviralci proteaz nadaljevali ali ga znova uvedli, če je bilo prekinjeno. Domnevamo, da gre za vzročno povezavo, vendar pa mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolnike s hemofilijo je zato treba opozoriti na možnost pogostejših krvavitev.

##### Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

V kliničnih študijah so ugotovili, da atazanavir (z ritonavirjem ali brez njega) povzroča dislipidemijo v manjši meri kot primerjalna zdravila.

#### Hiperbilirubinemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, se je pojavilo reverzibilno zvišanje indirektnega (nekonjugiranega) bilirubina, kar je povezano z zaviranjem UDP-glukuroniltransferaze (UGT) (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku, ki se zdravi z atazanavirjem, pojavi zvišanje vrednosti jetrnih transaminaz, ki jih spremlja zvišanje vrednosti bilirubina, je treba ugotoviti morebiten alternativni vzrok. Če so zlatenica ali rumene beločnice za bolnika nesprejemljive, pridejo namesto zdravila Atazanavir Krka v poštev druga protiretrovirusna zdravila. Zmanjšanje odmerka atazanavirja ni priporočljivo, ker lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti.

Tudi indinavir je povezan z zvišanjem indirektnega (nekonjugiranega) bilirubina v krvi zaradi zavrtja UGT. Kombinacija atazanavirja z indinavirjem ni raziskana, zato sočasna uporaba teh dveh zdravil ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Odtegnitev ritonavirja le v omejenih pogojih

Priporočeno standardno zdravljenje z zdravilom Atazanavir Krka, okrepljeno z ritonavirjem, zagotavlja optimalne farmakokinetične parametre in nivo virusne supresije.

Odtegnitev ritonavirja iz okrepljenega režima zdravljenja z zdravilom Atazanavir Krka ni priporočljiva, se pa o njej lahko razmisli pri odraslih bolnikih pri uporabi odmerka 400 mg enkrat na dan skupaj s hrano, vendar le ob upoštevanju vseh naslednjih omejitvenih pogojev:

- odsotnost predhodnega virusnega neodziva,
- nedokazljivo virusno breme v zadnjih 6 mesecih pri trenutnem režimu zdravljenja,
- virusni sevi ne vsebujejo mutacij, povezanih z odpornostjo virusa HIV (RAM; "resistance associated mutations") proti trenutnemu režimu zdravljenja.

Zdravilo Atazanavir Krka brez ritonavirja se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki se zdravijo z osnovnim režimom, ki vsebuje dizoprosiltenofovirat, in z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, ki zmanjšujejo biološko uporabnost atazanavirja (glejte poglavje 4.5 V primeru odtegnitve ritonavirja iz priporočenega režima zdravljenja z okrepitvijo farmakokinetike atazanavirja) ali v primeru pričakovanih težav s sodelovanjem bolnika pri zdravljenju.

Zdravilo Atazanavir Krka brez ritonavirja se ne sme uporabljati pri nosečnicah, saj možna suboptimalna izpostavljenost predstavlja pomembno tveganje za okužbo matere in vertikalni prenos.

#### Holelitiaza

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu holelitiaze (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih bolnikih je bilo potrebno dodatno zdravljenje v bolnišnici, pri nekaterih pa so se pojavili zapleti. Če se pojavijo znaki ali simptomi holelitiaze, je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

#### Kronična ledvična bolezen

Med spremljanjem zdravila po začetku trženja so pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so se zdravili z atazanavirjem, z ritonavirjem ali brez njega, poročali o kronični ledvični bolezni. Obsežna prospektivna opazovalna študija je pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, z začetno normalno vrednostjo ocene glomerulne filtracije (eGFR), pokazala povezavo med večjo pojavnostjo kronične ledvične bolezni in kumulativno izpostavljenostjo režimu, ki je vseboval atazanavir/ritonavir. To

povezavo so opazili ne glede na izpostavljenost dizoproksiltenofoviratu. Pri bolnikih je treba ves čas zdravljenja redno nadzirati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.8).

#### Nefrolitiaza

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu nefrolitiaz (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih bolnikih je bilo potrebno dodatno zdravljenje v bolnišnici, pri nekaterih pa so se pojavili zapleti. V nekaterih primerih je bila nefrolitiaza povezana z akutno odpovedjo ali insuficienco ledvic. Če se pojavijo znaki ali simptomi nefrolitiaz, je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

#### Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART; "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Pomembni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajte, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

#### Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

#### Kožni izpuščaji in z njim povezani sindromi

Izpuščaji so običajno blagi do zmerni makulopapulozni izbruhi na koži, ki se lahko pojavijo v prvih 3 tednih po začetku zdravljenja z atazanavirjem.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu Stevens-Johnsonovega sindroma, multifornega eritema, toksičnih izbruhov na koži in sindroma medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (DRESS; "drug rash with eosinophilia and systemic symptoms"). Bolnikom je treba pojasniti znake in simptome kožnih reakcij in njihov morebiten pojav skrbno spremljati. V primeru pojava hudega kožnega izpuščaja je treba zdravljenje z zdravilom Atazanavir Krka prekiniti.

Najboljše rezultate ukrepanja v primeru pojava teh neželenih učinkov je mogoče doseči z njihovim zgodnjim odkritjem in s takojšnjo prekinitvijo uporabe katerega koli sumljivega zdravila. Če se pri bolniku zaradi zdravljenja z zdravilom Atazanavir Krka pojavita Stevens-Johnsonov sindrom ali sindrom DRESS, zdravljenja z zdravilom Atazanavir Krka morda ne boste smeli ponovno uvesti.

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zdravila Atazanavir Krka ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Atazanavir Krka in nevirapina ali efavirenza ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če je potrebno sočasno zdravljenje z zdravilom Atazanavir Krka in z nukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI; "non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor"), je v primeru sočasne uporabe efavirenza treba razmisliti o povečanju odmerka zdravila Atazanavir Krka do 400 mg in povečanju odmerka ritonavirja do 200 mg, pri čemer je potreben skrben klinični nadzor.

Atazanavir se presnavlja v glavnem s CYP3A4. Zdravila Atazanavir Krka ni priporočljivo uporabljati skupaj z zdravili, ki inducirajo CYP3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Uporaba zaviralcev PDE5 za zdravljenje erektilne disfunkcije: pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Atazanavir Krka, je potrebna posebna previdnost pri predpisovanju zaviralcev PDE5 (sildenafil, tadalafil ali vardenafil) za zdravljenje erektilne disfunkcije. Pri sočasni uporabi zdravila Atazanavir Krka in teh zdravil pričakujemo znaten porast njihovih koncentracij, kar posledično lahko privede do pojava neželenih učinkov zaviralcev PDE5, kot so hipotenzija, spremembe vida in priapizem (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba vorikonazola in zdravila Atazanavir Krka z ritonavirjem ni priporočljiva, razen če ocena koristi/tveganj opraviči uporabo vorikonazola.

Pri večini bolnikov se pričakuje zmanjšanje izpostavljenosti tako vorikonazolu kot atazanavirju. Pri majhnem številu bolnikov brez funkcionalnega alela CYP2C19 pa se pričakuje znatno povečanje izpostavljenosti vorikonazolu (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe zdravila Atazanavir Krka/ritonavirja in flutikazona ali drugih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, ne priporočamo, razen če možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi salmeterola in zdravila Atazanavir Krka se lahko poveča pojavnost kardiovaskularnih neželenih učinkov salmeterola. Sočasna uporaba salmeterola in zdravila Atazanavir Krka ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Absorpcija atazanavirja se lahko zmanjša, če je pH v želodcu visok, ne glede na vzrok.

Sočasna uporaba zdravila Atazanavir Krka in zaviralcev protonske črpalke ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba zdravila Atazanavir Krka in zaviralca protonske črpalke nujna, priporočamo skrben klinični nadzor in povečanje odmerka zdravila Atazanavir Krka na 400 mg skupaj s 100 mg ritonavirja. Odmerki zaviralcev protonske črpalke, ki so primerljivi z 20 mg omeprazola, se ne smejo preseči.

Sočasne uporabe zdravila Atazanavir Krka z drugimi hormonskimi kontraceptivi ali peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo druge gestagene kot norgestimat ali noretindron, niso raziskovali. Uporabi takih kontraceptivov se je tako treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

### Pediatrična populacija

#### *Varnost*

Pri pediatričnih bolnikih je asimptomatsko podaljšanje intervala PR pogostejše kot pri odraslih bolnikih. Pri pediatričnih bolnikih so poročali o asimptomatskem atrioventrikularnem bloku prve in druge stopnje (glejte poglavje 4.8).

Previdnost je potrebna pri zdravilih, za katera je znano, da inducirajo podaljšanje intervala PR. Pri pediatričnih bolnikih s predhodno prisotnimi težavami v prevajanju (atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje ali kompleksni kračni blok) je treba zdravilo Atazanavir Krka uporabljati previdno in samo če so koristi za bolnika večje od tveganja. Ob prisotnosti kliničnih znakov (npr. bradikardije) je priporočljivo spremljanje delovanja srca.

#### *Učinkovitost*

Atazanavir/ritonavir ni učinkovit pri virusnih sevih, pri katerih je prisotnih več mutacij, ki vodijo v odpornost.

### Pomožne snovi

#### *Laktoza*

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.



#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi zdravila Atazanavir Krka in ritonavirja lahko prevladajo presnovne interakcijske značilnosti ritonavirja, saj je ritonavir močnejši zaviralec CYP3A4 kot atazanavir. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Atazanavir Krka in ritonavirjem je treba prebrati povzetek glavnih značilnosti ritonavirja.

Atazanavir se v jetrih presnavlja s CYP3A4 in le-tega zavira. Zdravilo Atazanavir Krka se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrat za CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks, npr. kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoqid, kinidin, bepridil, triazolam, peroralne oblike midazolama, lomitapid in alkaloidi ergot, zlasti ergotamin in dihidroergotamin (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba atazanavirja in zdravil, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir, je kontraindicirana zaradi povečanja koncentracij grazoprevirja in elbasvirja v plazmi in možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT, povezanega s povečanimi koncentracijami grazoprevirja (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba zdravila atazanavir in fiksne kombinacije glecaprevir/pibrentasvir je kontraindicirana zaradi možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT, povezanega s pomembnim povečanjem koncentracij gleceprevirja in pibrentasvirja v plazmi (glejte poglavje 4.3).

##### *Druge interakcije*

V spodnji preglednici so navedene interakcije med atazanavirjem in drugimi zdravili (zvišanje je navedeno kot “↑”, znižanje kot “↓”, brez spremembe kot “↔”). V oklepaju je naveden 90 % interval zaupanja (IZ), če je podatek na voljo. Študije, navedene v preglednici 2, so bile izvedene pri zdravih osebah, če ni drugače navedeno. Pomembno je izpostaviti, da so bile številne študije izvedene brez okrepitev farmakokinetike atazanavirja, kar pa ni priporočen režim uporabe atazanavirja (glejte poglavje 4.4).

Če je odtegnitev ritonavirja pod restriktivnimi pogoji medicinsko upravičena (glejte poglavje 4.4), je posebno pozornost treba nameniti interakcijam atazanavirja, ki bi se v odsotnosti ritonavirja lahko razlikovale (glejte podatke pod preglednico 2).

**Preglednica 2: Interakcije med atazanavirjem in drugimi zdravili**

| Zdravila po terapevtskih področjih   | Interakcija   | Priporočila za sočasno uporabo   |
|--|---|--|
| <b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z VIRUSOM HEPATITISA C</b>   |   |  |
| <b>Grazoprevir 200 mg enkrat na dan</b><br>(atazanavir 300 mg/<br>ritonavir 100 mg<br>enkrat na dan) | Atazanavir AUC ↑43 % (↑30 % ↑57 %)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> ↑12 % (↑1 % ↑24 %)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> ↑23 % (↑13 % ↑134 %)<br><br>Grazoprevir AUC: ↑958 % (↑678 %<br>↑1339 %)<br>Grazoprevir C <sub>max</sub> : ↑524 % (↑342 %<br>↑781 %)<br>Grazoprevir C <sub>min</sub> : ↑1064 % (↑696 %<br>↑1602 %)<br><br>Pri sočasni uporabi<br>atazanavirja/ritonavirja so se koncentracije<br>grazoprevirja močno povečale. | Sočasna uporaba<br>atazanavirja in<br>elbasvirja/grazoprevirja<br>je kontraindicirana zaradi<br>pričakovanega povečanja<br>koncentracij<br>grazoprevirja v plazmi in<br>s tem povezanega<br>možnega večjega<br>tveganja za zvišanje<br>vrednosti ALT (glejte<br>poglavje 4.3). |
| <b>Elbasvir 50 mg enkrat na dan</b>  | Atazanavir AUC ↑7 % (↓2 % ↑17 %)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> ↑2 % (↓4 % ↑8 %)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> ↑15 % (↑2 % ↑29 %)  |  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p>(atazanavir 300 mg/<br/>ritonavir 100 mg<br/>enkrat na dan)</p>   | <p>Elbasvir AUC: ↑376 % (↑307 %<br/>↑456 %)<br/>Elbasvir C<sub>max</sub>: ↑315 % (↑246 % ↑397 %)<br/>Elbasvir C<sub>min</sub>: ↑545 % (↑451 % ↑654 %)</p> <p>Pri sočasni uporabi<br/>atazanavirja/ritonavirja so se<br/>koncentracije elbasvirja povečale.</p>   |   |
| <p><b>Sofosbuvir 400 mg /<br/>velpatasvir 100 mg /<br/>voksilaprevir 100 mg<br/>enkratni odmerki*</b><br/>(atazanavir 300 mg /<br/>ritonavir 100 mg<br/>enkrat na dan)</p>   | <p>Sofosbuvir AUC : ↑40% (↑25% ↑57%)<br/>Sofosbuvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%)<br/>Velpatasvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voksilaprevir AUC: ↑331% (↑276%<br/>↑393%)<br/>Voksilaprevir C<sub>max</sub>: ↑342% (↑265%<br/>↑435%)</p> <p>*Pomanjkanje mej farmakokinetičnih<br/>interakcij 70-143%</p> <p>Vpliva na izpostavljenost atazanavirju in<br/>ritonavirju niso raziskovali.<br/>Pričakovano:<br/>↔ atazanavir<br/>↔ ritonavir</p> <p>Mehanizem interakcije med zdravilom<br/>atazanavir/ritonavirjem in<br/>sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilapre<br/>virjem je zaviranje OATP1B, Pgp in<br/>CYP3A.</p> | <p>Pri sočasni uporabi<br/>atazanavirja in zdravil,<br/>ki vsebujejo<br/>voksilaprevir, je<br/>pričakovati povečanje<br/>koncentracij<br/>voksilaprevirja.<br/>Sočasna uporaba<br/>atazanavirja in zdravil,<br/>ki vsebujejo<br/>voksilaprevir, ni<br/>priporočljiva.</p>   |
| <p><b>Glecaprevir 300 mg /<br/>pibrentasvir 120 mg<br/>enkrat na dan</b><br/>(atazanavir 300 mg /<br/>ritonavir 100 mg enkrat<br/>na dan*)</p>   | <p>Glecaprevir AUC : ↑553% (↑424%<br/>↑714%)<br/>Glecaprevir C<sub>max</sub> : ↑306% (↑215% ↑423%)<br/>Glecaprevir C<sub>min</sub>: ↑1.330% (↑885%<br/>↑1.970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC : ↑64% (↑48% ↑82%)<br/>Pibrentasvir C<sub>max</sub> : ↑29% (↑15% ↑45%)<br/>Pibrentasvir C<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Poročali so o vplivu atazanavirja in<br/>ritonavirja na prvi odmerek glecaprevirja<br/>in pibrentasvirja.</p>   | <p>Sočasna uporaba<br/>zdravila atazanavir in<br/>glecaprevirja/pibrentas<br/>virja je kontraindicirana<br/>zaradi možnega večjega<br/>tveganja za zvišanje<br/>vrednosti ALT,<br/>povezanega s<br/>pomembnim<br/>povečanjem<br/>koncentracij<br/>glecaprevirja in<br/>pibrentasvirja v plazmi<br/>(glejte poglavje 4.3).</p> |
| <p><b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA</b></p>   |  |   |
| <p><i>Zaviralci proteaz:</i> Sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja in drugih zaviralcev proteaz niso raziskovali. Pri sočasni uporabi pričakujemo, da se bo izpostavljenost drugim zaviralcem proteaz povečala, zato sočasna uporaba ni priporočljiva..</p> |  |   |
| <p><b>Ritonavir 100 mg<br/>enkrat na dan</b><br/>(atazanavir 300 mg<br/>enkrat na dan)</p>   | <p>Atazanavir AUC: ↑250 % (↑144 %<br/>↑403 %)*<br/>Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑120 % (↑56 %<br/>↑211 %)*</p>  | <p>Ritonavir 100 mg<br/>enkrat na dan se<br/>uporablja kot<br/>stopnjevalec</p>   |

|   |  |   |
|---|--|---|
| Študije, izvedene pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.   | Atazanavir $C_{min}$ : ↑713 % (↑359 % ↑1339 %)*<br><br>* V kombinirani analizi so atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg (n = 33) primerjali z atazanavirjem 400 mg brez ritonavirja (n = 28).<br>Mehanizem interakcije med atazanavirjem in ritonavirjem je zaviranje CYP3A4.  | farmakokinetike atazanavirja.   |
| <b>Indinavir</b>  | Indinavir je bil povezan z indirektno nekonjugirano hiperbilirubinemijo, ki je bila posledica zaviranja UGT.   | Sočasne uporabe atazanavirja in indinavirja ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).   |
| <i>Nukleozidni/nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI-ji)</i>   |  |   |
| <b>Lamivudin 150 mg dvakrat na dan + zidovudin 300 mg dvakrat na dan</b><br>(atazanavir 400 mg enkrat na dan)               | Pomembnih vplivov na koncentracije lamivudina in zidovudina niso opazili.  | Na osnovi teh podatkov in ker pomembnejšega vpliva ritonavirja na farmakokinetiko NRTI-jev ne pričakujemo, pri sočasni uporabi teh zdravil in atazanavirja ne pričakujemo, da bi se izpostavljenost sočasno uporabljenim zdravilom pomembneje spremenila. |
| <b>Abakavir</b>   | Pri sočasni uporabi abakavirja in atazanavirja pomembnejših sprememb v izpostavljenosti abakavirju ne pričakujemo.   |   |
| <b>Didanozin (pufrane tablete) 200 mg/stavudin 40 mg, oboje v enkratnem odmerku</b><br>(atazanavir 400 mg enkratni odmerek) | Atazanavir, sočasna uporaba z ddI+d4T (na tešče)<br>Atazanavir AUC ↓87 % (↓92 % ↓79 %)<br>Atazanavir $C_{max}$ ↓89 % (↓94 % ↓82 %)<br>Atazanavir $C_{min}$ ↓84 % (↓90 % ↓73 %)<br><br>Atazanavir, uporaba 1 uro po ddI+d4T (na tešče)<br>Atazanavir AUC ↔3 % (↓36 % ↑67 %)<br>Atazanavir $C_{max}$ ↑12 % (↓33 % ↑18 %)<br>Atazanavir $C_{min}$ ↔3 % (↓39 % ↑73 %)<br><br>Pri sočasni uporabi z didanozinom (pufrane tablete) in s stavudinom so se koncentracije atazanavirja močno zmanjšale. Mehanizem te interakcije je manjša topnost atazanavirja pri višjem pH-ju zaradi antacidnega sredstva v didanozin pufranih tabletah.<br>Pomembnih vplivov na koncentracije didanozina in stavudina niso opazili. | Didanozin mora bolnik jemati na prazen želodec 2 uri po atazanavirju, ki ga vzame skupaj s hrano. Pri sočasni uporabi stavudina in atazanavirja pomembnejših sprememb v izpostavljenosti stavudinu ne pričakujemo.  |
| <b>Didanozin (gastrorezistentne</b>   | Didanozin (s hrano)  |   |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p><b>kapsule) 400 mg enkratni odmerek</b><br/>(atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p>   | <p>Didanozin AUC ↓34 % (↓41 % ↓27 %)<br/>Didanozin C<sub>max</sub> ↓38 % (↓48 % ↓26 %)<br/>Didanozin C<sub>min</sub> ↑25 % (↓8 % ↑69 %)</p> <p>Pri sočasni uporabi z didanozinom v obliki gastrozistentnih kapsul pomembnejših vplivov na koncentracije atazanavirja niso opazili, vendar pa so se zaradi uporabe skupaj s hrano koncentracije didanozina zmanjšale.</p>   |  |
| <p><b>Dizoprosiltenofovirj ev fumarat 300 mg enkrat na dan</b><br/>(atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p> <p>300 mg dizoprosiltenofovirje vega fumarata ustreza 245 mg dizoprosiltenofovirata.</p> <p>Študije, izvedene pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.</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>* Kombinirana analiza več kliničnih študij, v katerih so uporabo atazanavirja/ritonavirja 300/100 mg skupaj z dizoprosiltenofovirjevim fumaratom v odmerku 300 mg (n = 39) primerjali z uporabo atazanavirja/ritonavirja 300/100 mg (n = 33).</p> <p>Učinkovitost atazanavirja/ritonavirja v kombinaciji z dizoprosiltenofovirjevim fumaratom pri predhodno že zdravljenih bolnikih je bila dokazana v klinični študiji 045, pri predhodno še nezdravljenih bolnikih pa v klinični študiji 138 (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Mehanizem interakcije med atazanavirjem in dizoprosiltenofovirjevim fumaratom ni znan.</p> | <p>Pri sočasni uporabi dizoprosiltenofovirjevega fumarata je priporočljivo atazanavir v odmerku 300 mg uporabljati skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg in dizoprosiltenofovirjevim fumaratom v odmerku 300 mg (vse v obliki enkratnega odmerka skupaj s hrano).</p> |
| <p><b>Dizoprosiltenofovirj ev fumarat 300 mg enkrat na dan</b><br/>(atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p> <p>300 mg dizoprosiltenofovirje vega fumarata ustreza 245 mg dizoprosiltenofovirata.</p>  | <p>Dizoprosiltenofovirjev fumarat AUC ↑37 % (↑30 % ↑45 %)<br/>Dizoprosiltenofovirjev fumarat C<sub>max</sub> ↑34 % (↑20 % ↑51 %)<br/>Dizoprosiltenofovirjev fumarat C<sub>min</sub> ↑29 % (↑21 % ↑36 %)</p>  | <p>Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov dizoprosiltenofovirjevega fumarata, vključno z motnjami delovanja ledvic.</p>  |
| <p><i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI-ji)</i></p>  |  |  |
| <p><b>Efavirenz 600 mg enkrat na dan</b><br/>(atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p>   | <p>Atazanavir (popoldan): vse skupaj s hrano<br/>Atazanavir AUC ↔0 % (↓9 % ↑10 %)*<br/>Atazanavir C<sub>max</sub> ↑17 % (↑8 % ↑27 %)*<br/>Atazanavir C<sub>min</sub> ↓42 % (↓51 % ↓31 %)*</p>  | <p>Sočasne uporabe efavirenza in atazanavirja ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).</p>  |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p><b>Efavirenz 600 mg enkrat na dan</b><br/>(atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 200 mg enkrat na dan)</p>   | <p>Atazanavir (popoldan): vse skupaj s hrano<br/>Atazanavir AUC ↔6 % (↓10 % ↑26 %)*/**<br/>Atazanavir C<sub>max</sub> ↔9 % (↓5 % ↑26 %)*/**<br/>Atazanavir C<sub>min</sub> ↔12 % (↓16 % ↑49 %)*/**<br/>* Pri primerjavi atazanavirja 300 mg/ritonavirja 100 mg enkrat na dan zvečer brez efavirenza. To zmanjšanje vrednosti C<sub>min</sub> atazanavirja lahko negativno vpliva na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije efavirenz/atazanavir je indukcija CYP3A4.<br/>** Na osnovi predhodnih primerjav.</p>   |  |
| <p><b>Nevirapin 200 mg dvakrat na dan</b><br/>(atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p> <p>Študija, izvedena pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.</p> | <p>Nevirapin AUC ↑26 % (↑17 % ↑36 %)<br/>Nevirapin C<sub>max</sub> ↑21 % (↑11 % ↑32 %)<br/>Nevirapin C<sub>min</sub> ↑35 % (↑25 % ↑47 %)</p> <p>Atazanavir AUC ↓19 % (↓35 % ↑2 %)*<br/>Atazanavir C<sub>max</sub> ↔2 % (↓15 % ↑24 %)*<br/>Atazanavir C<sub>min</sub> ↓59 % (↓73 % ↓40 %)*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pri primerjavi atazanavirja v odmerku 300 mg in ritonavirja v odmerku 100 mg brez nevirapina. To zmanjšanje vrednosti C<sub>min</sub> atazanavirja lahko negativno vpliva na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije nevirapin/atazanavir je indukcija CYP3A4.</li> </ul> | <p>Sočasne uporabe nevirapina in atazanavirja ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).</p>  |
| <i>Zaviralci integraze</i>   |   |  |
| <p><b>Raltegravir 400 mg dvakrat na dan</b><br/>(atazanavir/ritonavir)</p>   | <p>Raltegravir AUC ↑41 %<br/>Raltegravir C<sub>max</sub> ↑24 %<br/>Raltegravir C<sub>12hr</sub> ↑77 %</p> <p>Mehanizem je zaviranje UGT1A1.</p>   | <p>Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.</p>   |
| <b>ANTIBIOTIKI</b>   |   |  |
| <p><b>Klaritromicin 500 mg dvakrat na dan</b><br/>(atazanavir 400 mg enkrat na dan)</p>  | <p>Klaritromicin AUC ↑94 % (↑75 % ↑116 %)<br/>Klaritromicin C<sub>max</sub> ↑50 % (↑32 % ↑71 %)<br/>Klaritromicin C<sub>min</sub> ↑160 % (↑135 % ↑188 %)</p> <p>14-OH klaritromicin<br/>14-OH klaritromicin AUC ↓70 % (↓74 % ↓66 %)<br/>14-OH klaritromicin C<sub>max</sub> ↓72 % (↓76 % ↓67 %)<br/>14-OH klaritromicin C<sub>min</sub> ↓62 % (↓66 % ↓58 %)</p>   | <p>Priporočil za zmanjšanje odmerka ne moremo podati. Če se atazanavir uporablja skupaj s klaritromicinom, je potrebna previdnost.</p> |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | <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>Pri zmanjšanju odmerka klaritromicina lahko pride do subterapevtskih koncentracij 14-OH klaritromicina.<br/> Mehanizem interakcije klaritromicin/atazanavir je zaviranje CYP3A4.</p>   |   |
| <b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE GLIVIČNIH OKUŽB</b>  |  |   |
| <b>Ketokonazol 200 mg enkrat na dan</b><br>(atazanavir 400 mg enkrat na dan)  | Pomembnega vpliva na koncentracije atazanavirja niso opazili.  | Ketokonazol in itraconazol je treba uporabljati previdno skupaj z atazanavirjem/ritonavirjem. Uporaba visokih odmerkov ketokonazola in itraconazola (> 200 mg/dan) ni priporočljiva.  |
| <b>Itraconazol</b>  | Itraconazol je podobno kot ketokonazol močan zaviralec in tudi substrat za CYP3A4.   |   |
|   | Na osnovi podatkov, pridobljenih pri uporabi drugih okrepljenih zaviralcev proteaz in ketokonazola, kjer se je vrednost AUC ketokonazola povečala za 3-krat, pri uporabi atazanavirja/ritonavirja pričakujemo, da se bodo koncentracije ketokonazola ali itraconazola povečale.  |   |
| <b>Vorikonazol 200 mg dvakrat na dan</b><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan)<br><br>Osebe z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19. | <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>Pri večini bolnikov z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19 se pričakuje zmanjšanje izpostavljenosti tako vorikonazolu kot atazanavirju.</p> | <p>Sočasna uporaba vorikonazola in atazanavirja z ritonavirjem ni priporočljiva, razen če ocena koristi/tveganj pri bolniku upraviči uporabo vorikonazola (glejte poglavje 4.4).</p> <p>Kadar je potrebno zdravljenje z vorikonazolom, je treba, če je to možno, določiti bolnikov CYP2C19 genotip.</p> <p>Če je sočasno zdravljenje neizogibno, sledite naslednjim priporočilom glede na bolnikov status CYP2C19:</p> <p>- pri bolnikih z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19 se priporoča skrben klinični nadzor glede izgube učinkovitosti tako</p> |
| <b>Vorikonazol 50 mg dvakrat na dan</b><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan)<br><br>Osebe brez funkcionalnega alela CYP2C19.         | <p>Vorikonazol AUC ↑561 % (↑451 % ↑699 %)<br/> Vorikonazol C<sub>max</sub> ↑438 % (↑355 % ↑539 %)<br/> Vorikonazol C<sub>min</sub> ↑765 % (↑571 % ↑1,020 %)</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> <p>Pri majhnem številu bolnikov brez funkcionalnega alela CYP2C19 se pričakuje znatno povečanje izpostavljenosti vorikonazolu.</p>  | <p>vorikonazola (klinični znaki) kot atazanavirja (virološki odgovor).</p> <p>- pri bolnikih brez funkcionalnega alela CYP2C19 se priporoča skrben nadzor kliničnih in laboratorijskih parametrov glede neželenih učinkov vorikonazola.</p> <p>Če določitev genotipa ni možna, je treba bolnika skrbno spremljati tako glede varnosti kot učinkovitosti zdravljenja.</p>   |
| <p><b>Flukonazol 200 mg enkrat na dan</b><br/> (atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg enkrat na dan)</p>   | <p>Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja in flukonazola se koncentracije atazanavirja in flukonazola niso pomembneje spremenile.</p>   | <p>Odmerkov flukonazola in atazanavirja ni treba prilagajati.</p>  |
| <b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBakterIJAMI</b>   |   |  |
| <p><b>Rifabutin 150 mg dvakrat na teden</b><br/> (atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg enkrat na dan)</p> | <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-dezacetil-rifabutin AUC ↑990 % (↑714 % ↑1361 %)**<br/> 25-O-dezacetil-rifabutin C<sub>max</sub> ↑677 % (↑513 % ↑883 %)**<br/> 25-O-dezacetil-rifabutin C<sub>min</sub> ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %)**</p> <p>** Pri primerjavi z uporabo samega rifabutina v odmerku 150 mg enkrat na dan. Skupna vrednost AUC rifabutina in 25-O-dezacetil-rifabutina: ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Pri predhodnih študijah rifabutin ni vplival na farmakokinetiko atazanavirja.</p> | <p>Pri sočasni uporabi v kombinaciji z atazanavirjem je priporočeni odmerek rifabutina 150 mg 3-krat na teden na določene dneve (na primer ponedeljek-sreda-petek). Zaradi pričakovane večje izpostavljenosti rifabutinu je potrebno pogostejše spremljanje neželenih učinkov rifabutina, vključno z nevtropenijo in uveitisom. Pri bolnikih, ki rifabutina v odmerku 150 mg 3-krat na teden ne prenašajo, je odmerek rifabutina priporočljivo zmanjšati na 150 mg 2-krat na teden na določena dneva. Zavedati se je treba, da z uporabo rifabutina v odmerku 150 mg 2-krat na teden izpostavljenost rifabutinu morda ne bo optimalna, kar lahko predstavlja tveganje za pojav odpornosti na rifamicin in neuspeh zdravljenja.</p> |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   |  | Odmerka atazanavirja ni treba prilagajati.   |
| <b>Rifampicin</b>   | Rifampicin je močan induktor CYP3A4. Dokazano je bilo, da se vrednosti AUC atazanavirja zmanjšajo za 72%. Posledica tega je lahko upad protivirusnega delovanja in razvoj rezistence. Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti z zvečanjem odmerka atazanavirja ali drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov. | Sočasna uporaba rifampicina in atazanavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).   |
| <b>ANTIPSIHOTIKI</b>  |  |  |
| <b>Kvetiapin</b>  | Ker atazanavir zavira CYP3A4, pričakujemo povečanje koncentracij kvetiapina.   | Sočasna uporaba kvetiapina z atazanavirjem je kontraindicirana, saj lahko atazanavir okrepi toksične učinke kvetiapina. Zvišane koncentracije kvetiapina v plazmi lahko povzročijo komo (glejte poglavje 4.3).   |
| <b>Lurasidon</b>  | Atazanavir lahko z zaviranjem CYP3A4 zviša vrednosti lurasidona v plazmi.  | Sočasna uporaba lurasidona z atazanavirjem je kontraindicirana, saj lahko atazanavir okrepi toksične učinke lurasidona (glejte poglavje 4.3).  |
| <b>ZDRAVILA ZA ZMANJŠEVANJE KISLOSTI ŽELOČNEGA SOKA</b>   |  |  |
| <i>Antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub></i>   |  |  |
| <b>Brez dizoproksiltenofovirata</b>   |  |  |
| Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v priporočenem odmerku 300/100 mg enkrat na dan |  | <b>Pri bolnikih, ki se ne zdravijo z dizoproksiltenofoviratom</b> , je treba atazanavir 300 mg z ritonavirjem 100 mg, če se uporablja z antagonistom histaminskih receptorjev H <sub>2</sub> , le-tega uporabljati v odmerku, ki ne presega odmerka, ekvivalentnega famotidinu 20 mg dvakrat na dan. Če je potreben večji odmerek antagonista histaminskih receptorjev H <sub>2</sub> (npr. famotidin 40 mg dvakrat na dan ali |
| <b>Famotidin 20 mg dvakrat na dan</b>   | Atazanavir AUC ↓18 % (↓25 % ↑1 %)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> ↓20 % (↓32 % ↓7 %)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> ↔1 % (↓16 % ↑18 %)  |  |
| <b>Famotidin 40 mg dvakrat na dan</b>   | Atazanavir AUC ↓23 % (↓32 % ↓14 %)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> ↓23 % (↓33 % ↓12 %)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> ↓20 % (↓31 % ↓8 %)  |  |
| Pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli atazanavir/ritonavir v večjem odmerku, to je 400/100 mg enkrat na dan                      |  |  |
| <b>Famotidin 40 mg dvakrat na dan</b>   | Atazanavir AUC ↔3 % (↓14 % ↑22 %)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> ↔2 % (↓13 % ↑8 %)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> ↓14 % (↓32 % ↑8 %)   |  |



|   |  |  |
|---|--|--|
|   |  | ekvivalenten odmerek), je treba razmisliti o povečanju odmerka atazanavirja/ritonavirja iz 300/100 mg na 400/100 mg.   |
| <b>Z dizoproksiltenofovirjevim fumaratom v odmerku 300 mg enkrat na dan (kar ustreza 245 mg dizoproksiltenofovirata)</b>  |  |  |
| Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v priporočenem odmerku 300/100 mg enkrat na dan   |  | <b>Pri bolnikih, ki se zdravijo z dizoproksiltenofovirat</b> če se sočasno uporablja atazanavir/ritonavir v kombinaciji z obema, dizoproksiltenofoviratom in antagonistom histaminskih receptorjev H <sub>2</sub> , je priporočljivo, da se odmerek atazanavirja poveča na 400 mg in uporablja skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg. Odmerek, ki je primerljiv s 40 mg famotidina dvakrat na dan, se ne sme preseči. |
| <b>Famotidin 20 mg dvakrat na dan</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 dvakrat na dan</b>   | Atazanavir AUC ↓24 % (↓36 % ↓11 %)*<br>Atazanavir C <sub>max</sub> ↓23 % (↓36 % ↓8 %)*<br>Atazanavir C <sub>min</sub> ↓25 % (↓47 % ↑7 %)*  |  |
| Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v zvišanem odmerku 400/100 mg enkrat na dan   |  |  |
| <b>Famotidin 20 mg dvakrat na dan</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 dvakrat na dan</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 %)*  |  |
| * V primerjavi z uporabo atazanavirja v odmerku 300 mg enkrat na dan, ritonavirja v odmerku 100 mg enkrat na dan in dizoproksiltenofovirjevega fumarata v odmerku 300 mg, vse v obliki enkratnega odmerka skupaj s hrano. Pri uporabi atazanavirja v odmerku 300 mg in ritonavirja v odmerku 100 mg brez dizoproksiltenofovirjevega fumarata pa pričakujemo, da se bodo koncentracije atazanavirja še dodatno zmanjšale za približno 20%. |  |  |
| Mehanizem interakcije je zmanjšana topnost atazanavirja zaradi zvišane vrednosti pH želodčnega soka, ki je posledica uporabe antagonist histaminskih receptorjev H <sub>2</sub> .   |  |  |
| <b>Zaviralci protonske črpalke</b>  |  |  |
| <b>Omeprazol 40 mg enkrat na dan</b> (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)  | Atazanavir (dopoldan): 2 uri po omeprazolu<br>Atazanavir AUC ↓61 % (↓65 % ↓55 %)<br>Atazanavir C <sub>max</sub> ↓66 % (↓62 % ↓49 %)<br>Atazanavir C <sub>min</sub> ↓65 % (↓71 % ↓59 %) | Sočasne uporabe atazanavirja z ritonavirjem in zaviralcev protonske črpalke ne priporočamo. Če je  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p><b>Omeprazol 20 mg enkrat na dan</b><br/>(atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)</p> | <p>Atazanavir (dopoldan): 1 uro po omeprazolu<br/>Atazanavir AUC ↓30 % (↓43 % ↓14 %)*<br/>Atazanavir C<sub>max</sub> ↓31 % (↓42 % ↓17 %)*<br/>Atazanavir C<sub>min</sub> ↓31 % (↓46 % ↓12 %)*</p> <p>* Pri primerjavi z atazanavirjem 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan.<br/>Če so povečan odmerek atazanavirja/ritonavirja (400/100 mg enkrat na dan) začasno ločili od uporabe omeprazola za 12 ur, se zmanjšanje vrednosti AUC, C<sub>max</sub>, in C<sub>min</sub> ni ublažilo. Študije sicer niso bile izvedene, vendar pa podobne rezultate pričakujemo tudi pri uporabi drugih zaviralcev protonske črpalke. To zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju lahko vpliva negativno na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije je zmanjšana topnost atazanavirja zaradi zvišanja vrednosti pH želodčnega soka, ki je posledica uporabe zaviralca protonske črpalke.</p> | <p>uporaba kombinacije nujna, je potreben skrben klinični nadzor, odmerek atazanavirja pa je treba povečati na 400 mg in ga uporabljati skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg. Odmerki zaviralcev protonske črpalke, ki so primerljivi z 20 mg omeprazola, se ne smejo preseči (glejte poglavje 4.4).</p> |
| <p><i>Antacidi</i></p>  |  |  |
| <p><b>Antacidi in zdravila, ki vsebujejo pufre</b></p>  | <p>Pri sočasni uporabi atazanavirja in antacidov, vključno z zdravili, ki vsebujejo pufre, se zaradi zvišanja vrednosti pH želodčne vsebine lahko zmanjša plazemska koncentracija atazanavirja.</p>  | <p>Atazanavir je treba uporabljati 2 uri pred ali 1 uro po uporabi antacida ali zdravila, ki vsebuje pufer.</p>  |
| <p><b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA-1</b></p>  |  |  |
| <p><b>Alfuzosin</b></p>   | <p>Tveganje za porast koncentracij alfuzosina in posledičen pojav hipotenzije. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.</p>  | <p>Sočasna uporaba alfuzosina z atazanavirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>   |
| <p><b>ANTIKOAGULANTI</b></p>  |  |  |
| <p><i>Neposredni peroralni antikoagulanti</i></p>   |  |  |
| <p><b>Apiksaban<br/>Rivaroksaban</b></p>  | <p>Tveganje za porast koncentracij apiksabana in rivaroksabana in posledično povečano tveganje za krvavitve. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 in P-gp z atazanavirjem z ritonavirjem.</p> <p>Ritonavir je močan zaviralec CYP3A4 in P-gp.</p> <p>Atazanavir je zaviralec CYP3A4. Potencialno zaviralno delovanje na P-gp z atazanavirjem še ni znano, zato se ga ne sme izključiti.</p>   | <p>Sočasna uporaba zdravila atazanavir z ritonavirjem in apiksabanom ali rivaroksabanom ni priporočljiva.</p>  |

|                               |  |   |
|-------------------------------|--|---|
| <b>Dabigatran</b>             | <p>Tveganje za porast koncentracij dabigatrana in posledično povečano tveganje za krvavitve. Mehanizem interakcije je zaviranje P-gp.</p> <p>Ritonavir je močan zaviralec P-gp.</p> <p>Potencialno zaviralno delovanje na P-gp z atazanavirjem še ni znano, zato se ga ne sme izključiti.</p>                                    | <p>Sočasna uporaba atazanavirja z ritonavirjem in dabigatranom ni priporočljiva.</p>  |
| <b>Edoksaban</b>              | <p>Tveganje za porast koncentracij edoksabana in posledično povečano tveganje za krvavitve. Mehanizem interakcije je zaviranje P-gp z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.</p> <p>Ritonavir je močan zaviralec P-gp.</p> <p>Potencialno zaviralno delovanje na P-gp z atazanavirjem še ni znano, zato se ga ne sme izključiti.</p> | <p>Potrebna je previdnost pri uporabi edoksabana skupaj z atazanavirjem.</p> <p>Za primerna priporočila o odmerjanju edoksabana pri sočasni uporabi z zaviralci P-gp glejte poglavji 4.2 in 4.5 v SmPC edoksabana.</p>  |
| <i>Antagonisti vitamina K</i> |  |   |
| <b>Varfarin</b>               | <p>Pri sočasni uporabi atazanavirja se koncentracije varfarina lahko povečajo ali zmanjšajo.</p>   | <p>Med zdravljenjem z atazanavirjem priporočamo skrben nadzor internacionalnega normaliziranega razmerja (INR), še posebej ob uvedbi zdravljenja.</p>   |
| <b>ANTIPILEPTIKI</b>          |  |   |
| <b>Karbamazepine</b>          | <p>Atazanavir lahko z zaviranjem CYP3A4 zviša vrednosti karbamazepina v plazmi. Zaradi inducirajočega učinka karbamazepina zmanjšanja izpostavljenosti atazanavirju ne moremo izključiti.</p>  | <p>Karbamazepin je treba v kombinaciji z atazanavirjem uporabljati previdno. Po potrebi je treba spremljati koncentracije karbamazepina v serumu in odmerek ustrezno prilagoditi. Pri bolniku je treba skrbno spremljati virusni odziv.</p>                             |
| <b>Fenitoin, fenobarbital</b> | <p>Ritonavir lahko zaradi indukcije CYP2C9 in CYP2C19 zmanjša vrednosti fenitoina in/ali fenobarbitala v plazmi. Zaradi inducirajočega učinka fenitoina/fenobarbitala zmanjšanja izpostavljenosti atazanavirju ne moremo izključiti.</p>   | <p>Fenobarbital in fenitoin je treba v kombinaciji z atazanavirjem/ritonavir uporabljati previdno.</p> <p>Če se atazanavir/ritonavir uporablja sočasno bodisi s fenitoinom bodisi s fenobarbitalom, bo odmerek fenitoina ali fenobarbitala morda treba prilagoditi.</p> |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   |  | Pri bolniku je treba skrbno spremljati virusni odziv.  |
| <b>Lamotrigin</b>   | Pri sočasni uporabi lamotrigina in atazanavirja/ritonavirja se zaradi indukcije UGT1A4 lahko zmanjšajo koncentracije lamotrigina v plazmi.   | Lamotrigin je treba v kombinaciji z atazanavirjem/ritonavir uporabljati previdno.<br><br>Po potrebi je treba spremljati koncentracije lamotrigina in odmerke ustrezno prilagoditi. |
| <b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOSUPRESIVI</b>            |  |  |
| <i>Zdravila z delovanjem na novotvorbe</i>                              |  |  |
| <b>Irinotekan</b>   | Atazanavir zavira UGT in lahko vpliva na presnovo irinotekana, pri čemer se toksičnost irinotekana lahko poveča.   | Če se atazanavir uporablja skupaj z irinotekanom, je bolnika treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov irinotekana.  |
| <i>Imunosupresivi</i>   |  |  |
| <b>Ciklosporin<br/>Takrolimus<br/>Sirolimus</b>                         | Pri sočasni uporabi z atazanavirjem se zaradi zavrtja CYP3A4 lahko koncentracije teh imunosupresivov povečajo.   | Priporočamo pogostejše spremljanje terapevtskih koncentracij teh zdravil, dokler se plazemske vrednosti ne ustalijo.   |
| <b>ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA</b>                               |  |  |
| <i>Antiarritmiki</i>  |  |  |
| <b>Amiodaron<br/>Lidokain za sistemsko uporabo<br/>Kinidin</b>          | Pri sočasni uporabi z atazanavirjem se lahko koncentracije teh antiarritmikov povečajo. Mehanizem interakcije med amiodaronom in sistemskim lidokainom ter atazanavirjem je zavrtje CYP3A. Kinidin ima ozko terapevtsko okno, njegova uporaba pa je kontraindicirana zaradi možne inhibicije CYP3A z atazanavirjem.              | Potrebna je previdnost. Priporočamo nadziranje terapevtskih koncentracij, če je to mogoče. Sočasna uporaba kinidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).                     |
| <i>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>                                   |  |  |
| <b>Bepriidil</b>  | Atazanavir se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrati za CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks.  | Sočasna uporaba bepriidila je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).  |
| <b>Diltiazem 180 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)</b> | Diltiazem AUC ↑125 % (↑109 % ↑141 %)<br>Diltiazem C <sub>max</sub> ↑98 % (↑78 % ↑119 %)<br>Diltiazem C <sub>min</sub> ↑142 % (↑114 % ↑173 %)<br><br>Dezacetil-diltiazem AUC ↑165 % (↑145 % ↑187 %)<br>Dezacetil-diltiazem C <sub>max</sub> ↑172 % (↑144 % ↑203 %)<br>Dezacetil-diltiazem C <sub>min</sub> ↑121 % (↑102 % ↑142 %) | Priporočamo začetno zmanjšanje odmerka diltiazema za 50% ter kasnejše povečevanje odmerka v skladu s spremljanjem EKG.   |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | Pomembnih učinkov na koncentracije atazanavirja niso opazili. V primerjavi z uporabo atazanavirja samega so poročali o podaljšanju najdaljšega PR intervala. Sočasne uporabe diltiazema in atazanavirja/ritonavirja niso raziskovali. Mehanizem interakcije diltiazem/atazanavir je inhibicija CYP3A4.  |   |
| <b>Verapamil</b>   | Pri sočasni uporabi z atazanavirjem se lahko serumske koncentracije verapamila povečajo zaradi inhibicije CYP3A4.   | Pri sočasni uporabi atazanavirja in verapamila je potrebna previdnost.  |
| <b>KORTIKOSTEROIDI</b>   |   |   |
| <b>Flutikazonpropionat za intranazalno uporabo 50 µg 4-krat na dan, 7 dni</b><br>(ritonavir 100 mg kapsule dvakrat na dan) | Plazemske vrednosti flutikazonpropionata so se znatno povečale, intrinzične vrednosti kortizola pa zmanjšale za približno 86% (90% interval zaupanja; 82–89%). Večje učinke lahko pričakujemo pri uporabi inhalacijskih oblik flutikazonpropionata. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijske ali intranazalne oblike flutikazonpropionata, so poročali o pojavu sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo. Omenjeni sistemski kortikosteroidni učinki se lahko pojavijo tudi pri uporabi drugih kortikosteroidov, ki se presnavljajo s P450 3A, npr. budezonid. Učinki visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na vrednosti ritonavirja v plazmi trenutno še niso znani. Mehanizem interakcije je inhibicija CYP3A4. | Sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja in teh glukokortikoidov ne priporočamo, razen če možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov (glejte poglavje 4.4). Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka glukokortikoida in skrbno nadzirati morebiten pojav lokalnih ali sistemskih učinkov ali glukokortikoid zamenjati s takšnim, ki ni substrat za CYP3A4 (npr. beklometazon). V primeru prekinitve zdravljenja z glukokortikoidom bo morda treba odmerek zmanjševati postopoma daljši čas. |
| <b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE EREKILNE DISFUNKCIJE</b>  |   |   |
| <i>Zaviralci PDE5</i>  |   |   |
| <b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b>   | Sildenafil, tadalafil in vardenafil se presnavljajo s CYP3A4. Pri sočasni uporabi z atazanavirjem se lahko koncentracije zaviralca PDE5 povečajo in pojavijo njegovi neželeni učinki, kot so hipotenzija, spremembe vida in priapizem. Mehanizem te interakcije je zaviranje CYP3A4.  | Bolnike je treba opozoriti na te možne neželene učinke pri uporabi zaviralcev PDE5 za zdravljenje erektilne disfunkcije, če se jih uporablja skupaj z atazanavirjem (glejte poglavje 4.4). Za nadaljnje informacije o sočasni uporabi atazanavirja in sildenafilu glejte tudi PLJUČNA ARTERIJSKA  |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   |  | HIPERTENZIJA v tej preglednici.  |
| <b>PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA</b>  |  |  |
| <b>Šentjanževka (Hypericum perforatum)</b>  | Pri sočasni uporabi šentjanževke in atazanavirja lahko pričakujemo pomembno zmanjšanje plazemskih vrednosti atazanavirja. Ta učinek je lahko posledica indukcije CYP3A4. Obstaja tveganje za izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti (glejte poglavje 4.3).   | Sočasna uporaba atazanavirja in pripravkov s šentjanževko je kontraindicirana.   |
| <b>HORMONSKI KONTRACAPTIVI</b>  |  |  |
| <b>Etinilestradiol 25 µg + norgestimat</b><br>(atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan) | <p>Etinilestradiol AUC ↓19 % (↓25 % ↓13 %)</p> <p>Etinilestradiol C<sub>max</sub> ↓16 % (↓26 % ↓5 %)</p> <p>Etinilestradiol 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>Zaradi zaviralnega učinka atazanavirja na UGT in CYP3A4 so se koncentracije etinilestradiola pri uporabi atazanavirja samega povečale, vendar pa so se zaradi inducirajočega učinka ritonavirja pri uporabi atazanavirja/ritonavirja vrednosti etinilestradiola zmanjšale.</p> <p>Zaradi večje izpostavljenosti gestagenu se lahko pojavijo s tem povezani neželeni učinki (npr. odpornost proti insulinu, dislipidemija, akne in madeži na perilu), kar lahko vpliva na sodelovanje bolnice pri zdravljenju.</p> | Če se peroralni kontraceptiv uporablja skupaj z atazanavirjem/ritonavirjem je priporočljivo, da peroralni kontraceptiv vsebuje vsaj 30 µg etinilestradiola. Bolnico je treba opozoriti, da se mora dosledno držati režima odmerjanja kontraceptiva. Sočasne uporabe atazanavirja/ritonavirja z drugimi hormonskimi kontraceptivi ali peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo drug gestagen in ne norgestimat, niso raziskovali. Uporabi takih kontraceptivov se je tako treba izogibati. Priporočljiva je uporaba druge zanesljive metode kontracepcije. |
| <b>Etinilestradiol 35 µg + noretindron</b><br>(atazanavir 400 mg enkrat na dan)                                     | <p>Etinilestradiol AUC ↑48 % (↑31 % ↑68 %)</p> <p>Etinilestradiol C<sub>max</sub> ↑15 % (↓1 % ↑32 %)</p> <p>Etinilestradiol 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>Zaradi večje izpostavljenosti gestagenu se lahko pojavijo s tem povezani neželeni učinki (npr. odpornost proti</p>  |  |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | insulinu, dislipidemija, akne in madeži na perilu), kar lahko vpliva na sodelovanje bolnice pri zdravljenju.  |  |
| <b>ZDRAVILA ZA SPREMINJANJE RAVNI SERUMSKIH LIPIDOV</b>         |   |  |
| <i>Zaviralci reduktaze HMG-CoA</i>                              |   |  |
| <b>Simvastatin<br/>Lovastatin</b>                               | Presnova simvastatina in lovastatina je močno odvisna od CYP3A4. Pri sočasni uporabi atazanavirja se lahko koncentracije povečajo.  | Sočasna uporaba simvastatina ali lovastatina z atazanavirjem je kontraindicirana zaradi večjega tveganja za pojav miopatije, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).  |
| <b>Atorvastatin</b>   | Tudi atorvastatin se presnavlja s CYP3A4, zato tudi pri atorvastatinu obstaja tveganje za pojav miopatije vključno z rabdomiolizo.  | Sočasna uporaba atorvastatina z atazanavirjem ni priporočljiva. Če je uporaba atorvastatina nujno potrebna, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in natančno spremljati varnost (glejte poglavje 4.4). |
| <b>Pravastatin<br/>Fluvastatin</b>                              | Čeprav ni bilo raziskovano, obstaja možnost za povečano izpostavljenost pravastatinu ali fluvastatinu ob sočasni uporabi z zaviralci proteaz. Pravastatin se ne presnavlja s CYP3A4. Fluvastatin se delno presnavlja s CYP2C9.      | Potrebna je previdnost.  |
| <i>Druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov</i>   |   |  |
| <b>Lomitapid</b>  | Presnova lomitapida je močno odvisna od CYP3A4. Pri sočasni uporabi atazanavirja z ritonavirjem se lahko koncentracije povečajo.  | Sočasna uporaba lomitapida z atazanavirjem in ritonavirjem je kontraindicirana zaradi večjega tveganja za pojav izrazitega povečanja ravni transaminaz in hepatotoksičnosti (glejte poglavje 4.3).                         |
| <b>INHALACIJSKI AGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA</b>     |   |  |
| <b>Salmeterol</b>   | Pri sočasni uporabi atazanavirja se koncentracije salmeterola lahko povečajo in s tem se poveča tudi pojavnost neželenih učinkov salmeterola.<br><br>Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem. | Sočasna uporaba salmeterola in atazanavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).  |
| <b>OPIOIDI</b>  |   |  |
| <b>Buprenorfin, enkrat na dan, stabilni vzdrževalni odmerek</b> | Buprenorfin AUC ↑67 %<br>Buprenorfin C <sub>max</sub> ↑37 %<br>Buprenorfin C <sub>min</sub> ↑69 %   | Pri sočasni uporabi atazanavirja z ritonavirjem je   |

|   |  |   |
|---|--|---|
| (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)             | Norbuprenorfin AUC ↑105 %<br>Norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑61 %<br>Norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑101 %<br><br>Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 in UGT1A1. Koncentracije atazanavirja (pri sočasni uporabi z ritonavirjem) se niso pomembneje spremenile.  | potreben klinični nadzor sedacije in učinkov na kognitivno funkcijo. Odmerek buprenorfina bo morda treba zmanjšati.   |
| <b>Metadon, stabilni vzdrževalni odmerek</b><br>(atazanavir 400 mg enkrat na dan) | Pomembnega vpliva na koncentracije metadona niso opazili. Glede na to, da je bilo dokazano, da nizki odmerek ritonavirja (100 mg dvakrat na dan) nima pomembnega vpliva na koncentracije metadona, na osnovi teh podatkov pri sočasni uporabi metadona z atazanavirjem interakcij ne pričakujemo.  | Pri sočasni uporabi metadona z atazanavirjem odmerkov ni treba prilagajati.   |
| <b>PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA</b>  |  |   |
| <i>Zaviralci PDE5</i>   |  |   |
| <b>Sildenafil</b>   | Pri sočasni uporabi atazanavirja se koncentracije zaviralca PDE5 lahko povečajo in s tem se poveča tudi pojavnost neželenih učinkov zaviralca PDE5.<br><br>Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.  | Varnega in učinkovitega odmerka sildenafilila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, ki bi ga lahko uporabljali skupaj z atazanavirjem, niso ugotovili. Uporaba sildenafilila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).  |
| <b>SEDATIVI</b>   |  |   |
| <i>Benzodiazepini</i>   |  |   |
| <b>Midazolam</b><br><b>Triazolam</b>  | Midazolam in triazolam se v veliki meri presnavljata s CYP3A4. Pri sočasni uporabi atazanavirja se lahko koncentracije teh benzodiazepinov močno povečajo. Študije medsebojnega delovanja pri sočasni uporabi atazanavirja in benzodiazepinov niso bile izvedene. Na osnovi podatkov za druge zaviralce CYP3A4 pričakujemo, da se bodo plazemske koncentracije midazolama pri peroralni uporabi midazolama pomembno povečale. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama z drugimi zaviralci proteaz kažejo, da se plazemske vrednosti midazolama lahko povečajo za 3- do 4-krat. | Sočasna uporaba atazanavirja s triazolamom ali peroralnim midazolamom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi atazanavirja in parenteralnega midazolama je potrebna previdnost. Če se atazanavir uporablja skupaj s parenteralnim midazolamom, ga je treba uporabljati v enoti za intenzivno nego ali podobnih okoliščinah, ki zagotavljajo skrben |



|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | klinični nadzor in možnost ustreznega zdravniškega ukrepanja v primeru pojava zavore dihanja in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, še posebej, če se uporabi več kot le en odmerek midazolama. |
|--|--|---|

*V primeru odtegnitve ritonavirja iz priporočenega režima zdravljenja z okrepitevijo farmakokinetike atazanavirja (glejte poglavje 4.4)*

Upoštevati je treba enaka priporočila za medsebojno delovanje med zdravili, razen:

- sočasna uporaba ni priporočljiva s tenofovirjem, karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, zaviralci protonske črpalke in buprenorfinom.
- sočasna uporaba s famotidinom ni priporočljiva, če pa je potrebna, mora bolnik atazanavir brez ritonavirja vzeti 2 uri po famotidinu ali 12 ur pred famotidinom. Posamezen odmerek famotidina ne sme preseči 20 mg, skupni dnevni odmerek famotidina pa ne sme biti večji od 40 mg.
- upoštevati je treba
  - sočasna uporaba apiksabana, dabigatrana ali rivaroksabana z atazanavirjem brez ritonavirja lahko vpliva na koncentracije apiksabana, dabigatrana in rivaroksabana
  - pri sočasni uporabi vorikonazola in atazanavirja brez ritonavirja se lahko pojavi vpliv na koncentracije atazanavirja
  - pri sočasni uporabi flutikazona in atazanavirja brez ritonavirja se lahko povečajo koncentracije flutikazona v primerjavi z uporabo flutikazona samega
  - če bolnica uporablja peroralni kontraceptiv skupaj z atazanavirjem brez ritonavirja, je priporočljivo, da peroralni kontraceptiv ne vsebuje več kot 30 µg etinilestradiola
  - odmerka lamotrigina ni treba prilagajati

#### *Pediatrična populacija*

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatki, pridobljeni pri manjšem številu nosečnic (od 300 do 1.000 izidov nosečnosti), ne kažejo, da bi bila uporaba atazanavirja povezana s pojavom malformacij. Študije na živalih ne kažejo vplivov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Med nosečnostjo se sme zdravilo Atazanavir Krka z ritonavirjem uporabljati le, če možne koristi upravičujejo možna tveganja.

V kliničnem preskušanju AI424-182 je 41 nosečnic med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti prejelo atazanavir/ritonavir (300/100 mg ali 400/100 mg) v kombinaciji z zidovudinom/lamivudinom. Pri 6 od 20 bolnic (30 %), ki so prejemale atazanavir/ritonavir v odmerku 300/100 mg, in 13 od 21 bolnic (62 %), ki so prejemale atazanavir/ritonavir v odmerku 400/100 mg, so poročali o pojavu hiperbilirubinemije stopnje 3 do 4. O pojavu laktacidoze v kliničnem preskušanju AI424-182 niso poročali.

V študiji so ovrednotili 40 dojenčkov, ki so prejeli profilaktično protiretrovirusno zdravljenje (ki ni vključevalo atazanavirja) in so v času poroda in/ali med prvimi 6 meseci po porodu imeli negativne rezultate testov na HIV-1 DNA. Pri treh od 20 dojenčkov (15 %) katerih matere so se zdravile z atazanavirjem/ritonavirjem v odmerku 300/100 mg in pri štirih od 20 dojenčkov (20 %), ki so se rodili materam, ki so se zdravile z atazanavirjem/ritonavirjem v odmerku 400/100 mg, so poročali o

vrednosti bilirubina stopnje 3-4. O znakih patološke zlatenice niso poročali. V tej študiji se je 6 od 40 dojenčkov zdravilo s fototerapijo za največ 4 dni. Pri novorojencih niso poročali o pojavu kernikterusa.

Za priporočila glede odmerjanja glejte poglavje 4.2, za farmakokinetične podatke pa poglavje 5.2.

Ni znano, ali lahko atazanavir z ritonavirjem, če ga jemljejo nosečnice, poslabša fiziološko hiperbilirubinemijo in pri novorojenčkih in dojenčkih povzroči kernikterus. V predporodnem obdobju je potrebno dodatno nadziranje.

#### Dojenje

Atazanavir so zaznali v materinem mleku. Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

#### Plodnost

Pri predkliničnih študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah je atazanavir spremenil estrusni cikel, vendar pa ni vplival na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bolnike je treba opozoriti, da so med zdravljenjem s shemami, ki so vsebovale atazanavir, poročali o omotici (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnosti zdravila

Varnost atazanavirja so ocenili v sklopu kombiniranega zdravljenja z drugimi protiretrovirusnimi zdravili v nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri 1.806 odraslih bolnikih, ki so prejeli atazanavir v odmerku 400 mg enkrat na dan (1.151 bolnikov, mediani čas zdravljenja 52 tednov, najdaljši čas zdravljenja 152 tednov) ali atazanavir v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan (655 bolnikov, mediani čas zdravljenja 96 tednov, najdaljši čas zdravljenja 108 tednov).

Pri bolnikih, ki so prejeli atazanavir v odmerku 400 mg enkrat na dan, in bolnikih, ki so prejeli zdravilo atazanavir v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan, so bili neželeni učinki primerljivi. Izjema sta bila le zlatenica in zvišanje vrednosti celotnega bilirubina, ki sta bila pri uporabi atazanavirja skupaj z ritonavirjem pogostejša.

Pri bolnikih, ki so prejeli atazanavir v odmerku 400 mg enkrat na dan ali atazanavir v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan, so bili kot zelo pogosti opisani le naslednji neželeni učinki vseh jakosti, ki bi vsaj lahko bili povezani z uporabo atazanavirja v kombinaciji z enim NRTI-jem ali več NRTI-ji: slabost (20 %), driska (10 %) in zlatenica (13 %). Pri bolnikih, ki so prejeli atazanavir v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg, je bila pogostnost zlatenice 19 %. V večini primerov se je zlatenica pojavila v nekaj dneh do nekaj mesecih po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Med spremljanjem zdravila po začetku trženja so pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so se zdravili z atazanavirjem, z ritonavirjem ali brez njega, poročali o kronični ledvični bolezni. Obsežna prospektivna opazovalna študija je pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, z začetno normalno vrednostjo ocene glomerulne filtracije (eGFR), pokazala povezavo med večjo pojavnostjo kronične ledvične bolezni in kumulativno izpostavljenostjo režimu, ki je vseboval atazanavir/ritonavir. To povezavo so opazili ne glede na izpostavljenost dizoprosiltenofoviratu. Pri bolnikih je treba ves čas zdravljenja redno nadzirati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

#### Pregled neželenih učinkov v preglednici

Ocena neželenih učinkov atazanavirja temelji na podatkih o varnosti zdravila, pridobljenih iz kliničnih preskušanj in iz izkušenj v obdobju trženja zdravila. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena v

skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

|   |  |
|---|--|
| <i>Bolezni imunskega sistema:</i>                               | občasni: preobčutljivost   |
| <i>Presnovne in prehranske motnje:</i>                          | občasni: zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, anoreksija, povečan apetit   |
| <i>Psihiatrične motnje:</i>                                     | občasni: depresija, dezorientiranost, anksioznost, nespečnost, motnje spanja, nenormalne sanje   |
| <i>Bolezni živčevja:</i>  | pogosti: glavobol;<br>občasni: periferna nevropatija, sinkopa, amnezija, omotica, somnolenca, paragevzija  |
| <i>Očesne bolezni:</i>  | pogosti: očesni ikterus  |
| <i>Srčne bolezni:</i>   | občasni: torsade de pointes <sup>a</sup> ;<br>redki: podaljšanje intervala QTc <sup>a</sup> , edem, palpitacije  |
| <i>Žilne bolezni:</i>   | občasni: hipertenzija  |
| <i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i> | občasni: dispneja  |
| <i>Bolezni prebavil:</i>  | pogosti: bruhanje, driska, bolečina v trebuhu, navzea, dispepsija;<br>občasni: vnetje trebušne slinavke, gastritis, distenzija abdominalna, aftozni stomatitis, flatulenca, suha usta  |
| <i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>                   | pogosti: zlatenica;<br>občasni: vnetje jeter, holelitiaza <sup>a</sup> , holestaza <sup>a</sup> ;<br>redki: povečanje jeter in vranice, vnetje žolčnika <sup>a</sup>   |
| <i>Bolezni kože in podkožja:</i>                                | pogosti: izpuščaj;<br>občasni: multiformni eritem <sup>a,b</sup> , toksični izbruhi na koži <sup>a,b</sup> , sindrom medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (DRESS) <sup>a,b</sup> , angioedem <sup>a</sup> , urtikarija, alopecija, pruritus;<br>redki: Stevens-Johnsonov sindrom <sup>a,b</sup> , vezikobulozen izpuščaj, ekcem, vazodilatacija |
| <i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>   | občasni: atrofija mišic, artralgijska, mialgijska;<br>redki: miopatija   |
| <i>Bolezni sečil:</i>   | občasni: nefrolitiaza <sup>a</sup> , hematurija, proteinurija, polakisurija, intersticijski nefritis, kronična ledvična bolezen <sup>a</sup> ;<br>redki: bolečina v ledvicah   |
| <i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>                             | občasni: ginekomastija   |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>         | pogosti: utrujenost;<br>občasni: bolečina v prsnem košu, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura, astenija;<br>redki: motnje hoje   |

<sup>a</sup> O teh neželenih učinkih so poročali med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, pogostnosti pa so bile ocenjene s pomočjo statističnega izračuna na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so se z atazanavirjem zdravili v randomiziranih nadzorovanih in drugih izvedenih kliničnih preskušanjih (n = 2.321).

<sup>b</sup> Za več podrobnosti glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### Kožni izpuščaji in z njim povezani sindromi

Izpuščaji so običajno blagi do zmerni makulopapulozni izbruhi na koži, ki se lahko pojavijo v prvih 3 tednih po začetku zdravljenja z atazanavirjem.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu Stevens-Johnsonovega sindroma, multiformnega eritema, toksičnih izbruhov na koži in sindroma medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (glejte poglavje 4.4).

#### Patološke laboratorijske vrednosti

Najpogostejša patološka laboratorijska vrednost pri bolnikih, zdravljenih s shemami, ki so vključevale atazanavir in enega ali več NRTI-jev, je bilo zvišanje vrednosti celotnega bilirubina, predvsem indirektnega [nekonjugiranega] bilirubina (87 % 1., 2., 3. ali 4. stopnje). Zvišanje vrednosti celotnega bilirubina 3. ali 4. stopnje so zabeležili pri 37 % bolnikov (4. stopnje pri 6 % bolnikov). Pri predhodno že zdravljenih bolnikih, ki so atazanavir v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan prejeli v povprečju 95 tednov, se je zvišanje vrednosti bilirubina 3. in 4. stopnje pojavilo pri 53 % bolnikov. Pri predhodno še nezdravljenih bolnikih, ki so atazanavir v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan prejeli v povprečju 96 tednov, se je zvišanje vrednosti bilirubina 3. in 4. stopnje pojavilo pri 48 % bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Druge izrazite patološke laboratorijske vrednosti (3. ali 4. stopnje), opisane pri  $\geq 2$  % bolnikov, ki so prejeli atazanavir in enega ali več NRTI-jev, so: zvišanje kreatin-kinaze (7 %), zvišanje alanin-aminotransferaze/serumske glutamat-piruvat transaminaze (ALT/SGPT) (5 %), zmanjšanje števila nevtrofilcev (5 %), zvišanje aspartat-aminotransferaze/serumske glutamat-oksalacetat transaminaze (AST/SGOT) (3 %) in zvišanje lipaze (3 %).

Dva odstotka bolnikov, ki so prejeli atazanavir, sta imela sočasno zvišanje ALT/AST 3. oz. 4. stopnje in zvišanje celotnega bilirubina 3. oz. 4. stopnje.

#### Pediatrična populacija

V klinični študiji AI424-020 je zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesecev do manj kot 18 let, z atazanavirjem v obliki peroralnega praška ali kapsul v povprečju trajalo 115 tednov. V tej študiji je bil varnostni profil na splošno primerljiv s profilom pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih so poročali o asimptomatskem atrioventrikularnem bloku prve (23 %) in druge (1 %) stopnje. Pri laboratorijskih meritvah so pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli atazanavir, najpogosteje poročali o povečani koncentraciji celokupnega bilirubina ( $\geq 2,6$ -krat nad zgornjo mejo referenčnih vrednosti, stopnja 3-4), in sicer pri 45 % bolnikov.

V kliničnih študijah AI424-397 in AI424-451 je zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesece do manj kot 11 let, z atazanavirjem v obliki peroralnega praška v povprečju trajalo 80 tednov. O smrtnih primerih niso poročali. V teh študijah je bil varnostni profil na splošno primerljiv z varnostnim profilom v predhodno izvedenih študijah pri pediatričnih in odraslih bolnikih. Pri laboratorijskih meritvah so pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli atazanavir v obliki peroralnega praška, najpogosteje poročali o povečani koncentraciji celokupnega bilirubina ( $\geq 2,6$ -krat nad zgornjo mejo referenčnih vrednosti, stopnja 3-4; 16 %) in zvišanju vrednosti amilaze (stopnja 3-4; 33 %), ki je običajno bilo nepankreasnega porekla. V teh študijah so o zvišanju vrednosti ALT pogosteje poročali pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih.

### Druge posebne skupine bolnikov

#### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C*

Od 1.151 bolnikov, ki so prejeli atazanavir v odmerku 400 mg enkrat na dan, je 177 bolnikov sočasno imelo kronični hepatitis B ali C. Od 655 bolnikov, ki so prejeli atazanavir v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan, je 97 bolnikov sočasno imelo kronični hepatitis B ali C. Pri sočasno okuženih bolnikih je verjetnost za izhodiščno zvišanje jetrnih transaminaz večja kot pri bolnikih brez kroničnega virusnega hepatitisa. Razlik v pogostnosti zvišanja bilirubina med temi bolniki in tistimi brez virusnega hepatitisa niso opazili. Pogostnost med zdravljenjem nastalega hepatitisa ali zvišanja transaminaz pri sočasno okuženih bolnikih je bila primerljiva med atazanavirjem in primerjalnimi shemami (glejte poglavje 4.4).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni zadostnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem atazanavirja pri človeku. Pri zdravih prostovoljcih posamični odmerki do 1.200 mg niso povzročili simptomatskih neželenih učinkov. Pri velikih odmerkih, ki povzročijo veliko izpostavljenost zdravilu, se lahko pojavita zlatenica, ki je posledica indirektna (nekonjugirane) hiperbilirubinemije (brez spremljajočih sprememb testov jetrnih funkcij), ali podaljšanje intervala PR (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravljenje prevelikega odmerjanja atazanavirja mora obsegati splošno podporno zdravljenje, vključno z nadzorom vitalnih znakov in elektrokardiogramom (EKG) ter opazovanje bolnikovega kliničnega stanja. Če je indicirana odstranitev neabsorbiranega atazanavirja, je treba sprožiti bruhanje ali izprati želodec. Kot pomoč za odstranitev neabsorbiranega zdravila je mogoče uporabiti tudi aktivno oglje. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje atazanavirja ni. Atazanavir se izdatno presnavlja v jetrih in se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, zato ni verjetno, da bi dializa kaj dosti koristila pri njegovi odstranitvi.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE08.

#### Mehanizem delovanja

Atazanavir je azapeptidni zaviralec proteaz (PI) HIV-1. Spojina selektivno zavira virusno specifične beljakovine Gag-Pol v celicah, okuženih s HIV-1, tako da prepreči nastajanje dozorelih virionov in s tem okužbo drugih celic.

*Protivirusno delovanje in vitro:* atazanavir na celičnih kulturah kaže anti-HIV-1 aktivnost (vključno z vsemi testiranimi sevi) in anti-HIV-2 aktivnost.

#### **Odpornost**

*Odrasli bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili*

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, je bila pri zdravljenju z atazanavirjem brez okrepitve farmakokinetike substitucija I50L, včasih v kombinaciji s spremembo A71V, značilna substitucija za odpornost proti atazanavirju. Raven odpornosti proti atazanavirju je segala od 3,5- do 29-kratne brez znakov fenotipske navzkrižne odpornosti proti drugim zaviralcem proteaz. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki se predhodno še

niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, med zdravljenjem z atazanavirjem z okrepitevijo farmakokinetike se substitucija I50L ni pojavila pri nobenem bolniku brez substitucije zaviralca proteaz v izhodišču. Pri bolnikih z virusnim neodzivom na zdravljenje z atazanavirjem (z ritonavirjem ali brez njega) so v redkih primerih poročali o substituciji N88S. Ta sicer lahko prispeva k manjši občutljivosti za atazanavir, če se pojavi v kombinaciji z drugimi substitucijami proteaze, vendar pa v kliničnih študijah N88S sama po sebi ni vedno povzročila fenotipske odpornosti proti atazanavirju ali posledično vplivala na klinično učinkovitost.

**Preglednica 3: Pojav novih substitucij pri predhodno še nezdravljenih bolnikih po neuspešnem zdravljenju z atazanavirjem + ritonavirjem (študija 138, 96 tednov)**

| Pogostnost | Nova substitucija zaviralca proteaz (n = 26) <sup>a</sup> |
|------------|---|
| > 20 %     | brez  |
| 10–20 %    | brez  |

<sup>a</sup> Število bolnikov s pari genotipov, označenimi kot virusni neodziv (HIV RNA  $\geq$  400 kopij/ml).

Substitucija M184I/V se je pri zdravljenju z atazanavirjem/ritonavirjem pojavila pri 5/26 bolnikov z virusnim neodzivom, pri zdravljenju z lopinavirjem/ritonavirjem pa pri 7/26 bolnikov z virusnim neodzivom.

*Odrasli bolniki, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili*

Pri bolnikih v študijah 009, 043 in 045, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, so pojav odpornosti proti atazanavirju odkrili pri 100 izolatih bolnikov z ugotovljenim virusnim neodzivom ob terapiji, ki je vključevala atazanavir, atazanavir + ritonavir ali atazanavir + sakvinavir. Od 60 izolatov bolnikov, zdravljenih z atazanavirjem ali atazanavirjem + ritonavirjem, so pri 18 (30 %) odkrili fenotip I50L, prej opisan pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili.

**Preglednica 4: Pojav novih substitucij pri predhodno že zdravljenih bolnikih po neuspešnem zdravljenju z atazanavirjem + ritonavirjem (študija 045, 48 tednov)**

| Pogostnost | Nova substitucija zaviralca proteaz (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> Število bolnikov s pari genotipov, označenimi kot virusni neodziv (HIV RNA  $\geq$  400 kopij/ml).

<sup>b</sup> Deset bolnikov je v izhodišču imelo fenotipsko odpornost na atazanavir + ritonavir (razmerje spremembe ("fold change" [FC]) > 5,2). Razmerje spremembe dovzetnosti na celični kulturi v primerjavi z referenčnim divjim tipom je bilo določeno s testom PhenoSense<sup>TM</sup> (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornija, ZDA)

Nobena od novih substitucij (glejte preglednico 4) ni specifična za atazanavir in lahko kaže na ponoven pojav arhivirane odpornosti na atazanavir + ritonavir pri predhodno že zdravljenih bolnikih v študiji 045.

Odpornost pri predhodno protiretrovirusno zdravljenih bolnikih se v glavnem pojavi zaradi kopičenja večjih in manjših odpornostnih substitucij, za katere je zgoraj opisano, da so vpletene v odpornost proti zaviralcem proteaz.

**Klinični rezultati**

*Pri odraslih bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili*

Študija 138 je mednarodno, randomizirano, odprto, multicentrično, prospektivno preskušanje, ki je pri predhodno še nezdravljenih bolnikih primerjalo uporabo atazanavirja/ritonavirja (300 mg/100 mg enkrat na dan) z uporabo lopinavirja/ritonavirja (400 mg/100 mg dvakrat na dan), oboje v kombinaciji s fiksnimi odmerki dizoproksiltenofovirjevega fumarata/emtricitabina (300 mg/200 mg tablete enkrat na dan). V skupini, ki je prejela atazanavir/ritonavir, je bila protivirusna učinkovitost podobna (ni bila manjša) kot v skupini, ki je prejela lopinavir/ritonavir, kar je bilo ovrednoteno z deležem bolnikov z vrednostjo HIV RNA < 50 kopij/ml v 48. tednu (preglednica 5).

Analize podatkov po 96 tednih zdravljenja kažejo trajnost protivirusne aktivnosti (preglednica 5).

**Preglednica 5: Izidi učinkovitosti v študiji 138<sup>a</sup>**

|  | Atazanavir/ritonavir <sup>b</sup><br>(300 mg/100 mg enkrat na dan) n = 440 |                 | Lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg dvakrat na dan) n = 443 |                 |
|--|--|-----------------|---|-----------------|
|  | 48. teden  | 96. teden       | 48. teden   | 96. teden       |
| <b>HIV RNA &lt; 50 kopij/ml, %</b>   |  |                 |   |                 |
| Vsi bolniki <sup>d</sup>   | 78   | 74              | 76  | 68              |
| Ocenjena razlika [95 % IZ] <sup>d</sup>  | 48. teden: 1,7 % [-3,8 %, 7,1 %]<br>96. teden: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]       |                 |   |                 |
| Analiza po protokolu <sup>e</sup>  | 86<br>(n = 392 <sup>f</sup> )  | 91<br>(n = 352) | 89<br>(n = 372)   | 89<br>(n = 331) |
| Ocenjena razlika <sup>e</sup> [95 % IZ]  | 48. teden: -3 % [-7,6 %, 1,5 %]<br>96. teden: 2,2 % [-2,3 %, 6,7 %]        |                 |   |                 |
| <b>HIV RNA &lt; 50 kopij/ml, % glede na izhodiščne lastnosti<sup>d</sup></b>                                 |  |                 |   |                 |
| HIV RNA < 100,000 kopij/ml   | 82 (n = 217)   | 75 (n = 217)    | 81 (n = 218)  | 70 (n = 218)    |
| ≥ 100,000 kopij/ml   | 74 (n = 223)   | 74 (n = 223)    | 72 (n = 225)  | 66 (n = 225)    |
| Število celic CD4 < 50 celic/mm <sup>3</sup>   | 78 (n = 58)  | 78 (n = 58)     | 63 (n = 48)   | 58 (n = 48)     |
| 50 to < 100 celic/mm <sup>3</sup>  | 76 (n = 45)  | 71 (n = 45)     | 69 (n = 29)   | 69 (n = 29)     |
| 100 to < 200 celic/mm <sup>3</sup>   | 75 (n = 106)   | 71 (n = 106)    | 78 (n = 134)  | 70 (n = 134)    |
| ≥ 200 celic/mm <sup>3</sup>  | 80 (n = 222)   | 76 (n = 222)    | 80 (n = 228)  | 69 (n = 228)    |
| <b>Srednja sprememba vrednosti HIV RNA od izhodišča, log<sub>10</sub> kopij/ml</b>                           |  |                 |   |                 |
| Vsi bolniki  | -3,09 (n = 397)  | -3,21 (n = 360) | -3,13 (n = 379)   | -3,19 (n = 340) |
| <b>Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm<sup>3</sup></b>                               |  |                 |   |                 |
| Vsi bolniki  | 203 (n = 370)  | 268 (n = 336)   | 219 (n = 363)   | 290 (n = 317)   |
| <b>Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm<sup>3</sup> glede na izhodiščne lastnosti</b> |  |                 |   |                 |
| HIV RNA < 100.000 kopij/ml   | 179 (n = 183)  | 243 (n = 163)   | 194 (n = 183)   | 267 (n = 152)   |
| ≥ 100.000 kopij/ml   | 227 (n = 187)  | 291 (n = 173)   | 245 (n = 180)   | 310 (n = 165)   |

<sup>a</sup> Srednje število celic CD4 v izhodišču je bilo 214 celic/mm<sup>3</sup> (razpon od 2 do 810 celic/mm<sup>3</sup>), srednja vrednost plazemske HIV-1 RNA v izhodišču pa 4,94 log<sub>10</sub> kopij/ml (razpon od 2,6 do 5,88 log<sub>10</sub> kopij/ml).

<sup>b</sup> Atazanavir/RTV skupaj z dizoproksiltenofovirjevem fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

<sup>c</sup> Lopinavir/RTV skupaj z dizoproksiltenofovirjevem fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

<sup>d</sup> Analiza vključenih bolnikov ("Intent-to-treat analysis"), manjkajoče vrednosti obravnavane kot neuspeh.

<sup>e</sup> Analiza po protokolu: Izključeni so bolniki, ki študije niso dokončali, in bolniki s pomembnimi odstopanji od protokola.

<sup>f</sup> Število ovrednotenih bolnikov.

*Podatki o odtegnitvi ritonavirja iz okrepljenega režima z atazanavirjem (glejte tudi poglavje 4.4) Študija 136 (INDUMA)*

V odprti, randomizirani primerjalni študiji je po 26- do 30-tedenskem indukcijskem obdobju zdravljenja z atazanavirjem 300 mg + ritonavirjem 100 mg enkrat na dan in dvema NRTI-jema

protivirusna učinkovitost med 48-tedenskim vzdrževalnim obdobjem zdravljenja pri z virusom HIV okuženih bolnikih s popolno supresijo replikacije virusa HIV pri zdravljenju z atazanavirjem 400 mg enkrat na dan brez okrepitve in dvema NRTI-jema (n = 87) bila enaka kot pri zdravljenju z atazanavirjem + ritonavirjem in dvema NRTI-jema (n = 85), kar so ovrednotili z deležem bolnikov z vrednostjo HIV RNA < 50 kopij/ml: 78 % bolnikov pri zdravljenju z atazanavirjem brez okrepitve in dvema NRTI-jema v primerjavi s 75 % bolnikov pri zdravljenju z atazanavirjem + ritonavirjem in dvema NRTI-jema.

Pri 11 bolnikih (13 %) v skupini z atazanavirjem brez okrepitve in 6 bolnikih (7 %) v skupini z atazanavirjem + ritonavirjem je prišlo do virusnega rebounda. Štirje bolniki v skupini z atazanavirjem brez okrepitve in 2 bolnika v skupini z atazanavirjem + ritonavirjem so med vzdrževalnim obdobjem zdravljenja imeli vrednost HIV RNA > 500 kopij/ml. Pri nobenem bolniku iz obeh skupin niso zasledili pojava odpornosti proti zaviralcu proteaze. Substitucijo M184V reverzne transkriptaze, ki je povezana z odpornostjo proti lamivudinu in emtricitabinu, so zasledili pri 2 bolnikih v skupini z atazanavirja brez okrepitve in 1 bolniku v skupini z atazanavirjem + ritonavirjem.

Zdravljenje je bilo manjkrajt prekinjeno v skupini z atazanavirjem brez okrepitve (1 bolnik v primerjavi s 4 bolniki v skupini z atazanavirjem + ritonavirjem). V skupini z atazanavirjem brez okrepitve so poročali o manj primerih hiperbilirubinemije in zlatenice kot v skupini z atazanavirjem + ritonavirjem (18 bolnikov v primerjavi z 28 bolniki).

*Pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili*  
Študija 045 je randomizirano, multicentrično preskušanje, ki je primerjalo atazanavir/ritonavir (300/100 mg enkrat na dan) in atazanavir/sakvinavir (400/1.200 mg enkrat na dan) z lopinavirjem + ritonavirjem (400/100 mg v fiksni kombinaciji v odmerku dvakrat na dan), vse v kombinaciji z dizoprosiltenofovirjevim fumaratom (glejte poglavji 4.5 in 4.8) in enim NRTI-jem pri bolnikih z virusnim neodzivom pri dveh ali več predhodnih shemah, ki so obsegale vsaj en zaviralec proteaz, NRTI in NNRTI. Pri randomiziranih bolnikih je bil srednji čas predhodne izpostavljenosti protiretrovirusnim zdravilom 138 tednov za zaviralce proteaz, 281 tednov za NRTI-je in 85 tednov za NNRTI-je. Izhodiščno je 34 % bolnikov dobivalo zaviralce proteaz in 60 % NNRTI-je. Petnajst od 120 (13 %) bolnikov v skupini z atazanavirjem + ritonavirjem in 17 od 123 (14 %) bolnikov v skupini z lopinavirjem + ritonavirjem je imelo štiri ali več substitucij zaviralca proteaz L10, M46, I54, V82, I84 in L90. Dvaintrideset odstotkov bolnikov v študiji je imelo virusni sev z manj kot dvema substitucijama za NRTI.

Primarni opazovani dogodek je bil časovno povprečna razlika v spremembi vrednosti HIV RNA po 48 tednih od izhodišča (preglednica 6).

**Preglednica 6: Izidi učinkovitosti v 48. tednu in 96. tednu (študija 045)**

| Parameter   | ATV/RTV <sup>b</sup><br>(300 mg/100 mg<br>enkrat na dan)<br>n = 120 |                   | LPV/RTV <sup>c</sup><br>(400 mg/100 mg<br>dvakrat na dan)<br>n = 123 |                   | Časovno povprečna<br>razlika ATV/RTV-<br>LPV/RTV [97.5 % IZ <sup>d</sup> ] |                       |
|---|---|-------------------|--|-------------------|--|-----------------------|
|   | 48. teden   | 96. teden         | 48. teden  | 96. teden         | 48. teden  | 96. teden             |
| <b>Srednja sprememba vrednosti HIV RNA od izhodišča, log<sub>10</sub> kopij/ml</b>  |   |                   |  |                   |  |                       |
| Vsi bolniki   | -1,93<br>(n = 90 <sup>e</sup> )                                     | -2,29<br>(n = 64) | -1,87<br>(n = 99)  | -2,08<br>(n = 65) | 0,13<br>[-0,12; 0,39]  | 0,14<br>[-0,13; 0,41] |
| <b>HIV RNA &lt; 50 kopij/ml, %<sup>f</sup> (bolniki z odzivom/ovrednosteno)</b>   |   |                   |  |                   |  |                       |
| Vsi bolniki   | 36 (43/120)   | 32 (38/120)       | 42 (52/123)  | 35 (41/118)       | NA   | NA                    |
| <b>HIV RNA &lt; 50 kopij/ml glede na izbrane substitucije zaviralca proteaz v izhodišču,<sup>f,g</sup> % (bolniki z odzivom/ovrednosteno)</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>Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm<sup>3</sup></b> |              |              |              |              |    |    |
| Vsi bolniki  | 110 (n = 83) | 122 (n = 60) | 121 (n = 94) | 154 (n = 60) | NA | NA |

<sup>a</sup> Srednje število celic CD4 v izhodišču je bilo 337 celic/mm<sup>3</sup> (razpon od 14 do 1.543 celic/mm<sup>3</sup>), srednja vrednost plazemske HIV-1 RNA v izhodišču pa 4,4 log<sub>10</sub> kopij/ml (razpon od 2,6 do 5,88 log<sub>10</sub> kopij/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV skupaj s dizoproksiltenofovirijevim fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

<sup>c</sup> LPV/RTV skupaj s dizoproksiltenofovirijevim fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

<sup>d</sup> Interval zaupanja.

<sup>e</sup> Število ovrednotenih bolnikov.

<sup>f</sup> Analiza vključenih bolnikov ("Intent-to-treat analysis"), manjkajoče vrednosti obravnavane kot neuspeh. Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje z LPV/RTV in so dokončali zdravljenje pred 96. tednom v analizo 96-tedenskega zdravljenja niso vključeni. Delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml je bil v 48. tednu pri kombinaciji ATV/RTV 53 %, pri kombinaciji LPV/RTV pa 54 %. V 96. tednu je bil delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml pri kombinaciji ATV/RTV 43 %, pri kombinaciji LPV/RTV pa 46 %.

<sup>g</sup> Izbrane substitucije vključujejo katero koli spremembo na pozicijah L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 in L90 (0-2, 3, 4 ali več) ob izhodišču.

NA = Navedba smiselno ni potrebna.

Pri 48-tedenskem zdravljenju so bile srednje spremembe vrednosti HIV RNA od izhodišča pri atazanavirju + ritonavirju in lopinavirju + ritonavirju podobne (niso bile slabše). Konsistentni rezultati so bili doseženi z analizo po metodi prenosa zadnjega opažanja naprej (časovno povprečna razlika 0,11 pri 97,5 % intervalu zaupanja [-0,15, 0,36]). Po analizi "kot so bili zdravljeni" (z izključitvijo manjkajočih vrednosti) je bil delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml (< 50 kopij/ml) v kraku z atazanavirjem + ritonavirjem 55 % (40 %) in v kraku z lopinavirjem + ritonavirjem 56 % (46 %).

Pri 96-tedenskem zdravljenju so srednje spremembe vrednosti HIV RNA od izhodišča za atazanavir + ritonavir in lopinavir + ritonavir zadostile merilom neinferiornosti na podlagi opazovanih primerov. Konsistentne rezultate je dala analiza z uporabo metode prenosa zadnjega opažanja. Z analizo "kot so bili zdravljeni" in ob izključitvi manjkajočih vrednosti, je bil delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml (< 50 kopij/ml) za atazanavir + ritonavir 84 % (72 %) in za lopinavir + ritonavir 82 % (72 %). Omeniti je treba, da je bilo v študiji v času analize po 96 tednih v celoti še 48 % bolnikov.

Dokazano je bilo, da je kombinacija atazanavir + sakvinavir slabša od kombinacije lopinavir + ritonavir.

#### Pediatrična populacija

Ocena farmakokinetike, varnosti, prenašanja zdravila s strani bolnikov in učinkovitosti atazanavirja temelji na podatkih iz odprtega, multicentričnega kliničnega preskušanja AI424-020, ki je bilo izvedeno pri bolnikih, starih od 3 mesece do 21 let. Skupaj je v tej študiji 182 pediatričnih bolnikov (81 jih še ni prejelo protiretrovirusnih zdravil, 101 bolnik pa je protiretrovirusna zdravila že jemal) prejelo atazanavir enkrat na dan (v obliki kapsul ali praška), z ritonavirjem ali brez njega, v kombinaciji z dvema NRTI-jema.

Klinični podatki iz te študije niso zadostni, da bi podprli uporabo atazanavirja (z ritonavirjem ali brez njega) pri otrocih, mlajših od 6 let.

Podatki o učinkovitosti zdravila pri 41 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do manj kot 18 let, ki so prejeli atazanavir v obliki kapsul skupaj z ritonavirjem, so predstavljeni v preglednici 7. Pri bolnikih, ki predhodno niso prejeli tovrstnega zdravljenja, je bilo v izhodišču srednje število celic CD4 344 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: 2 do 800 celic/mm<sup>3</sup>), srednja plazemska vrednost HIV-1 RNA pa

4,67 log<sub>10</sub> kopij/ml (razpon: 3,70 do 5,00 log<sub>10</sub> kopij/ml). Pri bolnikih, ki so predhodno že prejeli tovrstno zdravljenje, je bilo v izhodišču srednje število celic CD4 522 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: 100 do 1.157 celic/mm<sup>3</sup>), srednja plazemska vrednost HIV-1 RNA pa 4,09 log<sub>10</sub> kopij/ml (razpon: 3,28 do 5,00 log<sub>10</sub> kopij/ml).

**Preglednica 7: Izidi učinkovitosti (pediatrični bolniki, stari od 6 do manj kot 18 let) v 48. tednu (študija AI424-020)**

| Parameter   | Zdravljenje bolnikov, ki še niso prejeli atazanavirja v obliki kapsul/ritonavirja (300 mg/100 mg enkrat na dan)<br>n = 16 | Zdravljenje bolnikov, ki so prejeli atazanavir v obliki kapsul/ritonavir (300 mg/100 mg enkrat na dan)<br>n = 25 |
|---|---|--|
| <b>HIV RNA &lt; 50 kopij/ml, %<sup>a</sup></b>  |   |  |
| Vsi bolniki   | 81 (13/16)  | 24 (6/25)  |
| <b>HIV RNA &lt; 400 kopij/ml, %<sup>a</sup></b>   |   |  |
| Vsi bolniki   | 88 (14/16)  | 32 (8/25)  |
| <b>Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm<sup>3</sup></b>  |   |  |
| Vsi bolniki   | 293 (n = 14 <sup>b</sup> )  | 229 (n = 14 <sup>b</sup> )   |
| <b>HIV RNA &lt; 50 kopij/ml glede na izbrane substitucije zaviralca proteaz,<sup>c</sup> % (bolniki z odzivom/ovrednosteno)</b> |   |  |
| 0–2   | NA  | 27 (4/15)  |
| 3   | NA  | -  |
| ≥ 4   | NA  | 0 (0/3)  |

<sup>a</sup> Analiza vključenih bolnikov ("Intent-to-treat analysis"), z manjkajočimi vrednostmi, ki so obravnavane kot neuspeh.

<sup>b</sup> Število ovrednotenih bolnikov.

<sup>c</sup> Glavne substitucije zaviralca proteaz L24I, D30N, V32I, L33F, M46I, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; redkejša substitucija zaviralca proteaz: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>d</sup> Vključuje bolnike z izhodiščnimi podatki o odpornosti.

NA = Navedba smiselno ni potrebna.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko atazanavirja so ocenili pri zdravih odraslih prostovoljcih in bolnikih, okuženih s HIV. Med skupinama so opazili pomembne razlike. Farmakokinetika atazanavirja izkazuje nelinearno razporeditev.

*Absorpcija:* pri bolnikih, okuženih z virusom HIV (n = 33, kombinirane študije), je bila pri ponavljajočih se odmerkih atazanavirja v odmerku 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan skupaj s hrano geometrijska srednja vrednost C<sub>max</sub> (KV %) atazanavirja 4.466 (42 %) ng/ml. Vrednost C<sub>max</sub> je bila dosežena približno po 2,5 urah. Geometrijska srednja vrednost C<sub>min</sub> (KV %) atazanavirja je bila 654 (76 %) ng/ml, geometrijska srednja vrednost AUC (KV %) atazanavirja pa 44.185 (51 %) ng•h/ml.

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV (n = 13), je pri ponavljajočih se odmerkih atazanavirja v odmerku 400 mg (brez ritonavirja) enkrat na dan skupaj s hrano geometrijska srednja vrednost C<sub>max</sub> (KV %) atazanavirja znašala 2.298 (71) ng/ml, vrednost C<sub>max</sub> pa je bila dosežena približno po 2,0 urah. Geometrijska srednja vrednost C<sub>min</sub> (KV %) atazanavirja je znašala 120 (109) ng/ml, geometrijska srednja vrednost AUC (KV %) atazanavirja pa 14.874 (91) ng•h/ml.

Učinek hrane: pri uporabi atazanavirja in ritonavirja skupaj s hrano je biološka uporabnost atazanavirja optimalna. V primerjavi z uporabo na tešče so se pri uporabi enkratnega 300 mg odmerka atazanavirja in 100 mg odmerka ritonavirja skupaj z lahkim obrokom vrednosti AUC, C<sub>max</sub> in 24-urne

koncentracije atazanavirja povečale, in sicer AUC za 33 %,  $C_{\max}$  in 24-urna koncentracija pa za 40 %. Uporaba skupaj z obrokom, bogatim z maščobami, ni vplivala na vrednost AUC atazanavirja v primerjavi z uporabo na tešče, vrednost  $C_{\max}$  pa je ostala znotraj 11 % vrednosti na tešče. Po obroku, bogatem z maščobami, se je zaradi zakasnele absorpcije 24-urna koncentracija povečala za približno 33 %; srednji čas  $T_{\max}$  se je podaljšal iz 2,0 na 5,0 ur. Pri uporabi atazanavirja z ritonavirjem skupaj z obrokom, bodisi lahkim, bodisi bogatim z maščobami, se je koeficient variacije AUC in  $C_{\max}$  zmanjšal za približno 25 % v primerjavi z uporabo na tešče. Zaradi boljše biološke uporabnosti in zmanjšanja variabilnosti je treba atazanavir jemati skupaj s hrano.

*Porazdelitev:* atazanavir je v koncentracijskem razponu od 100 do 10.000 ng/ml približno 86 % vezan na beljakovine v človeškem serumu. Atazanavir se v podobni meri veže na alfa-1-kisli glikoprotein in na albumin (89 % na prvega in 86 % na drugega pri 1.000 ng/ml). Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so v študiji z večkratnim odmerjanjem 12 tednov dobivali 400 mg atazanavirja enkrat na dan z lahkim obrokom, so atazanavir našli v cerebrospinalnem likvorju in semenski tekočini.

*Presnova:* študije pri ljudeh in študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da se atazanavir v glavnem presnavlja z izoencimom CYP3A4 v oksigenirane metabolite. Metaboliti se nato z žolčem izločijo kot prosti ali glukuronidirani. Dodatna manj pomembna metabolna pot obsega N-dealkilacijo in hidrolizo. V plazmi so našli dva manj pomembna metabolita atazanavirja. Nobeden od metabolitov *in vitro* ni imel protivirusnega učinka.

*Izločanje:* po enkratnem 400-mg odmerku s <sup>14</sup>C-označenega atazanavirja se je 79 % radioaktivnosti pojavilo v blatu in 13 % v urinu. Na račun nespremenjenega zdravila je šlo v blatu približno 20 %, v urinu pa 7 % apliciranega odmerka. Povprečno izločanje nespremenjenega zdravila v urinu je bilo 7 % po 2 tednih uporabe v odmerku 800 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, okuženih s HIV (n = 33, kombinirane študije), je bil srednji razpolovni čas znotraj odmernega intervala atazanavirja v stanju dinamičnega ravnovesja 12 ur po uporabi 300 mg na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan z lahkim obrokom.

#### Posebne skupine bolnikov

*Okvara ledvic:* pri zdravih preiskovancih se je skozi ledvice izločilo v nespremenjeni obliki približno 7 % uporabljenega odmerka atazanavirja. Farmakokinetičnih podatkov o sočasni uporabi atazanavirja z ritonavirjem pri bolnikih z ledvično insuficienco ni. Uporabo atazanavirja (brez ritonavirja) so raziskovali pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic (n = 20), vključno z bolniki, ki so se zdravili s hemodializo. Bolniki so prejeli ponavljajoče se odmerke po 400 mg enkrat na dan. Študija ima sicer nekaj omejitev (npr. ni vrednotila koncentracij nevezanega zdravila), vendar pa rezultati kažejo, da se v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, farmakokinetični parametri atazanavirja zmanjšajo za 30 % do 50 %. Mehanizem za to zmanjšanje ni znan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

*Okvara jeter:* atazanavir se večinoma presnavlja in izloča v jetrih. Uporabo atazanavirja (brez ritonavirja) so raziskovali pri odraslih osebah z zmerno do hudo okvaro jeter (14 oseb Child-Pugh B in 2 oseb Child-Pugh C) po enkratnem 400 mg odmerku. Pri osebah z okvaro delovanja jeter je bila srednja vrednost  $AUC(0-\infty)$  za 42 % večja kot pri zdravih osebah. Pri osebah z okvaro jeter je razpolovni čas atazanavirja znašal 12,1 ure, pri zdravih osebah pa 6,4 ure. Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko atazanavirja po odmerku 300 mg z ritonavirjem ni raziskan. Pričakovati je mogoče, da so koncentracije atazanavirja z ritonavirjem ali brez njega zvišane pri bolnikih z zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

*Starost/spol:* farmakokinetične študije atazanavirja so bile izvedene pri 59 zdravih preiskovancih in preiskovankah (29 mladih, 30 starejših). Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki glede na spol ali starost niso ugotovili.

*Rasa:* proučevanje populacijske farmakokinetike v študijah II. faze ni pokazalo, da bi rasa vplivala na farmakokinetiko atazanavirja.

#### Nosečnost:

V preglednici 8 so predstavljeni farmakokinetični podatki, pridobljeni pri z virusom HIV okuženih nosečnicah, ki so prejemale atazanavir v obliki kapsul skupaj z ritonavirjem.

#### Preglednica 8: Farmakokinetični parametri atazanavirja z ritonavirjem v stanju dinamičnega ravnovesja pri z virusom HIV okuženih nosečnicah pri uporabi skupaj s hrano

| Farmakokinetični parameter                                    | Atazanavir 300 mg z ritonavirjem 100 mg |                                       |                                 |
|---|---|---------------------------------------|---------------------------------|
|   | Drugo trimesečje nosečnosti (n = 9)     | Tretje trimesečje nosečnosti (n = 20) | Po porodu <sup>a</sup> (n = 36) |
| $C_{max}$ ng/ml<br>geometrična sredina<br>(KV %)              | 3.729,09<br>(39)                        | 3.291,46<br>(48)                      | 5.649,10<br>(31)                |
| AUC ng•h/ml<br>geometrična sredina<br>(KV %)                  | 34.399,1<br>(37)                        | 34.251,5<br>(43)                      | 60.532,7<br>(33)                |
| $C_{min}$ ng/ml <sup>b</sup><br>geometrična sredina<br>(KV %) | 663,78<br>(36)                          | 668,48<br>(50)                        | 1.420,64<br>(47)                |

<sup>a</sup> Najvišje koncentracije atazanavirja in vrednosti AUC so bile po porodu (4-12 tednov) za približno od 26 do 40 % višje od vrednosti, predhodno ugotovljenih pri z virusom HIV okuženih bolnicah, ki niso bile noseče. Najnižje plazemske koncentracije atazanavirja v stanju dinamičnega ravnovesja so bile po porodu za približno 2-krat višje od koncentracij, predhodno ugotovljenih pri z virusom HIV okuženih bolnicah, ki niso bile noseče.

<sup>b</sup>  $C_{min}$  je koncentracija 24 ur po uporabi odmerka.

#### Pediatrična populacija

Pri normalizaciji na telesno maso se pri mlajših otrocih kaže trend k večjemu očistku zdravila.

Posledično so opažali večje razmerje med največjo in najmanjšo koncentracijo, vendar pa se pri priporočenih odmerkih pričakuje, da bo geometrična srednja izpostavljenost atazanavirju ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  in AUC) pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, opravljenih na miših, podganah in psih, so bile z atazanavirjem povezane spremembe v glavnem omejene na jetra. Obsegale so na splošno minimalno do blago zvišanje serumskega bilirubina in jetrnih encimov, vakuolizacijo in hipertrofijo jetrnih celic ter, samo pri mišjih samicah, nekrozo posameznih jetrnih celic. Sistemska izpostavljenost atazanavirju pri mišjih samcih, podganah in psih v odmerkih, ki so povzročili spremembe na jetrih, je bila vsaj tolikšna kot je pri človeku ob uporabi 400 mg enkrat na dan. Pri mišjih samicah je bila izpostavljenost atazanavirju ob odmerku, ki je povzročil nekrozo posameznih jetrnih celic, 12-krat tolikšna kot je izpostavljenost pri človeku ob uporabi 400 mg enkrat na dan. Serumski holesterol in glukoza sta se pri podganah zvišala minimalno do blago, pri miših in psih pa se nista zvišala.

Med študijami *in vitro* je prišlo do 15-odstotnega zavrtja kloniranih človeških srčnih kanalov za kalij, hERG, pri koncentraciji atazanavirja (30  $\mu$ M), ki ustreza 30-kratni koncentraciji nevezane oblike učinkovine pri  $C_{max}$  pri človeku. Podobne koncentracije atazanavirja so za 13 % podaljšale trajanje akcijskega potenciala (APD90) v študiji s kunčjimi Purkinjevimi vlakni. Elektrokardiografske spremembe (sinusna bradikardija, podaljšanje intervala PR, intervala QT in razširitev kompleksa QRS) so opazili samo v prvih 2 tednih študije peroralne toksičnosti pri psih. Nadaljnja 9-mesečna študija peroralne toksičnosti pri psih ni pokazala z zdravilom povezanih EKG-sprememb. Klinični pomen teh nekliničnih podatkov ni znan. Potencialnih učinkov tega zdravila na srce pri ljudeh ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V primerih prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost podaljšanja intervala PR (glejte poglavje 4.9).

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah je atazanavir spremenil estrusni cikel brez učinkov na parjenje in plodnost. Pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov v odmerkih, toksičnih za samice-matere. Pri brejih kunčicah so pri poginulih ali moribundnih samicah ugotovili izrazite lezije na želodcu in črevesju ob maternalnih odmerkih, 2- in 4-krat večjih od največjega odmerka, uporabljenega v definitivni študiji embrionalnega razvoja. Med pred- in postnatalno oceno razvoja pri podganah je atazanavir povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pri maternalno toksičnih odmerkih. Sistemska izpostavljenost atazanavirju v odmerkih, ki so povzročili toksične učinke pri samicah-materah, je bila vsaj tolikšna ali pa rahlo večja kot pri ljudeh po odmerku 400 mg enkrat na dan.

Amesov reverzni mutacijski test je bil za atazanavir negativen, toda *in vitro* so odkrili pojav kromosomskih aberacij, in sicer tako s presnovno aktivacijo kot brez nje. V študijah *in vivo* na podganah atazanavir ni izzval nastanka mikro jeder v kostnem mozgu, poškodb DNA v dvanajstniku (kometni test) ali nepredvidenega popravila DNA v jetrih ob plazemskih in tkivnih koncentracijah, ki so presegle koncentracije, klastogene *in vitro*.

V dolgoročnih študijah kancerogenosti pri miših in podganah so večjo incidenco benignih jetrnih adenomov odkrili samo pri mišjih samicah. Večja incidenca benignih jetrnih adenomov pri mišjih samicah je verjetno posledica citotoksičnih sprememb jeter, ki se kažejo z nekrozami posameznih jetrnih celic. Ocenjujejo, da to pri predvidenih terapevtskih izpostavljenostih za človeka ni pomembno. Pri mišjih in podganjih samcih niso odkrili tumorogenih sprememb.

Atazanavir je v *in vitro* študiji očesnega draženja zvečal opalescenco goveje roženice, kar kaže, da bi ob neposrednem stiku z očesom lahko povzročil draženje.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

laktoza monohidrat  
krospovidon (vrsta A)  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule - Atazanavir Krka 150 mg trde kapsule

##### *Telo:*

titanov dioksid (E171)  
želatina

##### *Kapica:*

titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
želatina

##### *črnilo:*

šelak  
črni železov oksid (E172)  
kalijev hidroksid

#### Ovojnica kapsule - Atazanavir Krka 200 mg trde kapsule

##### *Telo:*

titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

želatina

*Kapica:*

titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

želatina

črnilo:

šelak  
črni železov oksid (E172)  
kalijev hidroksid

#### Ovojnica kapsule - Atazanavir Krka 300 mg trde kapsule

*Telo:*

titanov dioksid (E171)  
želatina

*Kapica:*

titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

želatina

črnilo:

šelak  
titanov dioksid (E171)  
kalijev hidroksid

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju je 2 meseca, če je zdravilo shranjeno pri temperaturi do 25 °C.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

### Atazanavir Krka 150 mg in 200 mg trde kapsule

Vsebnik za tablete iz HDPE z za otroke varno polipropilensko zaporko s sušilnim sredstvom, ki je ni mogoče odpreti brez vidnih poškodb: 60 trdih kapsul, v škatli.

### Atazanavir Krka 300 mg trde kapsule

Vsebnik za tablete iz HDPE z za otroke varno polipropilensko zaporko s sušilnim sredstvom, ki je ni mogoče odpreti brez vidnih poškodb: 30 trdih kapsul in 90 (3 x 30) trdih kapsul, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

*150 mg trde kapsule:*

60 trdih kapsul: EU/1/19/1353/001

*200 mg trde kapsule:*

60 trdih kapsul: EU/1/19/1353/002

*300 mg trde kapsule:*

30 trdih kapsul: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) trdih kapsul: EU/1/19/1353/004

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 25. marec 2019

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR-a za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Atazanavir Krka 150 mg trde kapsule

atazanavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo monohidrat.

Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Kapsule je treba pogoltniti cele.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju je 2 meseca, če je zdravilo shranjeno pri temperaturi do 25 °C.

Datum odprtja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1353/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Atazanavir Krka 150 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA VSEBNIKU****1. IME ZDRAVILA**

Atazanavir Krka 150 mg trde kapsule

atazanavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo monohidrat.

Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Kapsule je treba pogoltniti cele.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju je 2 meseca, če je zdravilo shranjeno pri temperaturi do 25 °C.

Datum odprtja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1353/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Atazanavir Krka 200 mg trde kapsule

atazanavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo monohidrat.

Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Kapsule je treba pogoltniti cele.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju je 2 meseca, če je zdravilo shranjeno pri temperaturi do 25 °C.

Datum odprtja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**



Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1353/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Atazanavir Krka 200 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA VSEBNIKU****1. IME ZDRAVILA**

Atazanavir Krka 200 mg trde kapsule

atazanavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo monohidrat.

Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

60 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Kapsule je treba pogoltniti cele.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju je 2 meseca, če je zdravilo shranjeno pri temperaturi do 25 °C.

Datum odprtja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1353/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Atazanavir Krka 300 mg trde kapsule

atazanavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 300 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo monohidrat.

Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

90 (3 x 30) trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Kapsule je treba pogoltniti cele.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju je 2 meseca, če je zdravilo shranjeno pri temperaturi do 25 °C.

Datum odprtja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1353/003 30 trdih kapsul  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) trdih kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Atazanavir Krka 300 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA VSEBNIKU****1. IME ZDRAVILA**

Atazanavir Krka 300 mg trde kapsule

atazanavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 300 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo monohidrat.

Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

30 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Kapsule je treba pogoltniti cele.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju je 2 meseca, če je zdravilo shranjeno pri temperaturi do 25 °C.

Datum odprtja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1353/003 30 trdih kapsul

EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) trdih kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

**Atazanavir Krka 150 mg trde kapsule**  
**Atazanavir Krka 200 mg trde kapsule**  
**Atazanavir Krka 300 mg trde kapsule**  
atazanavir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Atazanavir Krka in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Atazanavir Krka
3. Kako jemati zdravilo Atazanavir Krka
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Atazanavir Krka
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Atazanavir Krka in za kaj ga uporabljamo**

**Zdravilo Atazanavir Krka je zdravilo, ki deluje proti virusom (ali retrovirusom).** Spada v skupino *zaviralcev proteaz*. To zdravilo deluje na okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) tako, da zavre proteine, ki jih HIV potrebuje za razmnoževanje. Zmanjša število virusov HIV v telesu in tako okrepi imunski sistem. Na ta način zdravilo Atazanavir Krka zmanjša tveganje, da bi se razvile bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV.

Kapsule Atazanavir Krka lahko uporabljajo odrasli in otroci, stari 6 let in več. Zdravnik vam je predpisal zdravilo Atazanavir Krka, ker ste okuženi s HIV, ki povzroča sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS). Običajno se predpisuje v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV. Z zdravnikom se posvetujte, kakšna kombinacija anti-HIV zdravil z zdravilom Atazanavir Krka bi bila za vas najboljša.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Atazanavir Krka**

#### **Ne jemljite zdravila Atazanavir Krka**

- če ste **alergični** na atazanavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate **zmerno do hudo okvaro jeter**. Zdravnik bo s preiskavami ovrednotil resnost jetrne bolezni in se tako prepričal, če je zdravljenje z zdravilom Atazanavir Krka za vas primerno.
- če jemljete katero od naslednjih zdravil: glejte tudi *Druga zdravila in zdravilo Atazanavir Krka*
  - rifampicin (antibiotik, s katerim zdravimo tuberkulozo),
  - astemizol ali terfenadin (z njima zdravimo simptome alergije in ju ponekod dobimo brez recepta); cisaprid (zdravilo za zdravljenje refluksa želodčne vsebine ali zgage); pimozid (zdravilo za zdravljenje shizofrenije); kinidin ali bepridil (zdravila za uravnavanje srčnega ritma); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (zdravila za zdravljenje glavobolov); alfuzosin (uprabljamo ga za zdravljenje povečane prostate),
  - kvetiapin (uprabljamo ga za zdravljenje shizofrenije, bipolarni motnje in velike depresije); lurasidon (uprabljamo ga za zdravljenje shizofrenije),

- pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora),
- triazolam in peroralne oblike (ki se jemljejo skozi usta) midazolama (uporabljamo jih kot pomoč pri težavah s spanjem in/ali za ublažitev tesnobe),
- lomitapid, simvastatin in lovastatin (uporabljamo jih za zniževanje holesterola v krvi).
- zdravila, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s kombinacijo elbasvir/grazoprevir v fiksnem odmerku in kombinacijo glecaprevir/pibrenstavir v fiksnem odmerku (uporabljajo se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C)

Med zdravljenjem z zdravilom Atazanavir Krka ne smete uporabljati sildenafilila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije. Sildenafil uporabljam tudi za zdravljenje erektilne disfunkcije. Če sildenafil uporabljate za zdravljenje erektilne disfunkcije, o tem obvestite zdravnika.

Takoj povejte zdravniku, če jemljete katero od naštetih zdravil.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

**Zdravilo Atazanavir Krka ne ozdravi okužbe s HIV.** Kljub zdravljenju se lahko razvijejo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo s HIV.

Nekateri ljudje morajo biti posebej previdni pri jemanju zdravila Atazanavir Krka. Pred začetkom jemanja zdravila Atazanavir Krka se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom in se prepričajte, da vaš zdravnik ve:

- če imate hepatitis B ali C,
- če se pojavijo znaki ali simptomi žolčnih kamnov (bolečina v desnem predelu trebuha),
- če imate hemofilijo tipa A ali B,
- če se zdravite s hemodializo.

Zdravilo Atazanavir Krka lahko vpliva na delovanje ledvic.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu ledvičnih kamnov. Če se pojavijo znaki ali simptomi ledvičnih kamnov (bolečina v ledvenem predelu, krvav urin, boleče uriniranje), o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, o tem takoj obvestite zdravnika. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu hiperbilirubinemije (zvišanje vrednosti bilirubina v krvi). Znak je lahko blago rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic. Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu resnega kožnega izpuščaja, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom. V primeru pojava kožnega izpuščaja o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Če opazite spremembo srčnega utripa (spremembe srčnega ritma), o tem obvestite zdravnika. Pri otrocih, ki prejemajo zdravilo Atazanavir Krka, bo morda treba spremljati delovanje srca, o čemer se bo odločil otrokov zdravnik.

### **Otroci**

**Tega zdravila ne smete dajati otrokom**, mlajšim od 3 mesecev in s telesno maso, manjšo od 5 kg. Uporabe zdravila Atazanavir Krka pri otrocih, mlajših od 3 mesecev in s telesno maso, manjšo od 5 kg, zaradi tveganja za pojav resnih zapletov niso raziskovali.

### **Druga zdravila in zdravilo Atazanavir Krka**

**Zdravila Atazanavir Krka ne smete jemati z nekaterimi drugimi zdravili**, ki so navedena na začetku poglavja 2 pod Ne jemljite zdravila Atazanavir Krka.

So tudi druga zdravila, ki jih ne smete jemati v kombinaciji z zdravilom Atazanavir Krka. Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- druga zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (npr. indinavir, nevirapin in efavirenz),
- Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (zdravilo za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C),
- sildenafil, vardenafil ali tadalafil (zdravila za zdravljenje moške impotence (erektilna disfunkcija)),
- Če med zdravljenjem z zdravilom Atazanavir Krka jemljete peroralne kontraceptive ("**tabletk**e") za preprečevanje nosečnosti, jih morate jemati natančno po zdravnikovih navodilih. Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka.
- vsa zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje bolezni, povezanih z želodčno kislino (npr. antacidi, ki jih je treba jemati 1 uro pred zdravilom Atazanavir Krka ali 2 uri po zdravilu Atazanavir Krka, antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>, kot je famotidin, in zaviralci protonске črpalke, kot je omeprazol),
- zdravila za znižanje zvišanega krvnega tlaka, za upočasnitev srčnega utripa ali za uravnavanje srčnega ritma (amiodaron, diltiazem, sistemski lidokain, verapamil),
- atorvastatin, pravastatin in fluvastatin (zdravila za zniževanje holesterola v krvi),
- salmeterol (zdravilo za zdravljenje astme),
- ciklosporin, takrolimus in sirolimus (zdravila, ki zavirajo imunski sistem),
- nekateri antibiotiki (rifabutin, klaritromicin),
- ketokonazol, itrakonazol in vorikonazol (antimikotiki),
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban in varfarin (antikoagulanti za preprečevanje krvnih strdkov),
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital in lamotrigin (antiepileptiki),
- irinotekan (zdravilo za zdravljenje raka),
- pomirjevala (npr. midazolam, ki ga uporabljamo v obliki injekcij),
- buprenorfin (uporabljamo ga za zdravljenje zasvojenosti z opioidi in lajšanje bolečine).

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje ritonavirja, zdravila, ki se jemlje skupaj z zdravilom Atazanavir Krka. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če uporabljate flutikazon ali budezonid (kot razpršilo oziroma kapljice za nos ali inhalator za zdravljenje alergičnih simptomov ali astme).

### **Zdravilo Atazanavir Krka skupaj s hrano in pijačo**

Pomembno je, da zdravilo Atazanavir Krka jemljete skupaj s hrano (med kosilom ali z obilnejšim obrokom) in tako telesu olajšate absorpcijo zdravila.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom preden vzamete to zdravilo.

Atazanavir, učinkovina zdravila Atazanavir Krka, se izloča v materino mleko. Bolnice med zdravljenjem z zdravilom Atazanavir Krka ne smejo dojiti.

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če občutite omotico ali vrtoglavico, ne vozite vozil ali upravljajte strojev in se takoj posvetujte z zdravnikom.

#### **Zdravilo Atazanavir Krka vsebuje laktozo monohidrat**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (npr. laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

### **3. Kako jemati zdravilo Atazanavir Krka**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Tako ste lahko prepričani, da bo zdravilo najbolj učinkovalo in se boste izognili tveganju, da bi se med zdravljenjem razvila odpornost virusa.

**Priporočeni odmerek zdravila Atazanavir Krka kapsule za odrasle je 300 mg enkrat na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan in skupaj s hrano**, v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV. Zdravnik bo točno odredil vaš odmerek zdravila Atazanavir Krka glede na druga zdravila proti HIV.

**Pri otrocih (starih od 6 do manj kot 18 let) bo ustrezen odmerek določil otrokov zdravnik na osnovi telesne mase otroka.** Odmerek kapsul Atazanavir Krka za otroke se izračuna na osnovi telesne mase in se ga jemlje enkrat na dan skupaj s hrano in 100 mg ritonavirja, kot je prikazano v spodnji preglednici:

| <b>Telesna masa (kg)</b> | <b>Odmerek zdravila Atazanavir Krka enkrat na dan (mg)</b> | <b>Odmerek ritonavirja* enkrat na dan (mg)</b> |
|--------------------------|--|--|
| 15 do manj kot 35        | 200  | 100  |
| najmanj 35               | 300  | 100  |

\*Uporablja se lahko ritonavir v obliki kapsul, tablet ali peroralne raztopine.

Za pediatrične bolnike, stare najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg, so lahko na voljo druge formulacije tega zdravila (glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila). Prehod z zdravljenja z drugimi formulacijami na zdravljenje s kapsulami je priporočljiv takoj, ko lahko bolniki kapsule zanesljivo pogoltnejo.

**Kapsule Atazanavir Krka vzemite skupaj s hrano** (s kosilom ali z obilnejšim obrokom). Kapsule pogoltnite cele.

**Kapsul ne odpirajte.**

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Atazanavir Krka, kot bi smeli**

Če ste vzeli ali je otrok vzel prevelik odmerek zdravila Atazanavir Krka, se lahko pojavi rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic (zlatenica) in nepravilen srčni utrip (podaljšanje intervala QTc). Če ste po nesreči vzeli prevelik odmerek zdravila Atazanavir Krka, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Atazanavir Krka**

Če ste pozabili vzeti odmerek, pozabljeni odmerek vzemite čimprej skupaj s hrano in nato vzemite naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne vzemite

pozabljenega odmerka. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Atazanavir Krka**

Zdravila Atazanavir Krka ne smete prenehati jemati, dokler se ne posvetujete z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe s HIV ni vedno lahko ugotoviti ali so neželeni učinki posledica jemanja zdravila Atazanavir Krka ali drugih zdravil, ki jih jemljete, ali so posledica okužbe s HIV. Povejte zdravniku, če ste opazili kar koli neobičajnega glede vašega zdravstvenega stanja..

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, o tem nemudoma obvestite zdravnika:

- Poročali so o kožnem izpuščaju in srbenju, ki je včasih lahko hudo. Izpuščaj običajno izzveni v 2 tednih brez kakršne koli spremembe zdravljenja z atazanavirjem. Hud kožni izpuščaj se lahko pojavi v povezavi z drugimi simptomi, ki so lahko resni. Če opazite hud izpuščaj ali izpuščaj, ki ga spremljajo simptomi, podobni gripi, mehurji, zvišana telesna temperatura, razjede v ustih, bolečina v mišicah ali sklepih, otekanje obraza, vnetje oči s posledično rdečino oči (konjunktivitis), boleči, topli ali rdeči vozlički (noduli), zdravilo Atazanavir Krka takoj prenehajte jemati in se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Pogosto so poročali o rumenem obarvanju kože ali očesnih beločnic, ki je posledica visokih vrednosti bilirubina v krvi. Ta neželeni učinek pri odraslih in dojenčkih, starejših od 3 mesecev, običajno ni nevaren, vendar pa je lahko simptom resne težave. Če opazite rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Občasno lahko pride do sprememb srčnega utripa (sprememba srčnega ritma). V primeru omotice, vrtoglavice ali nenadne omedlevice, o tem nemudoma obvestite zdravnika. To so lahko simptomi resnih težav s srcem.
- Občasno lahko pride do težav z jetri. Zdravnik mora pred začetkom zdravljenja z zdravilom Atazanavir Krka in med zdravljenjem opravljati krvne preiskave. Če imate težave z jetri, vključno z hepatitisom B ali C, se težave z jetri lahko poslabšajo. V primeru temnega urina (barva čaja), srbenja, rumenega obarvanja kože ali očesnih beločnic, bolečine v trebuhu, svetlega blata ali siljenja na bruhanje, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Pri osebah, ki jemljejo atazanavir, se občasno lahko pojavijo težave z žolčnikom. Simptomi težav z žolčnikom lahko vključujejo bolečino v desnem ali srednjem predelu trebuha, siljenje na bruhanje, bruhanje, zvišano telesno temperaturo ali rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic.
- Zdravilo Atazanavir Krka lahko vpliva na delovanje ledvic.
- Pri osebah, ki jemljejo atazanavir, se občasno lahko pojavijo ledvični kamni. V primeru pojava simptomov ledvičnih kamnov, ki lahko vključujejo bolečino v spodnjem delu hrbta ali spodnjem predelu trebuha, kri v urinu ali bolečino pri uriniranju, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol;
- bruhanje, driska, bolečine v trebuhu (bolečine ali neugodje v želodcu), siljenje na bruhanje, dispepsija (prebavne motnje);

- izčrpanost (močna utrujenost).
- Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):
- periferna nevropatija (odrevenelost, oslabelost, zbadanje ali bolečina v rokah ali nogah);
  - preobčutljivost (alergijska reakcija);
  - astenija (neobičajna utrujenost ali slabotnost);
  - zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, anoreksija (izguba apetita), povečanje apetita;
  - depresija, tesnoba, motnje spanja;
  - dezorientiranost, amnezija (izguba spomina), omotica, somnolenca (zaspanost), neobičajne sanje;
  - sinkopa (omedlevica), hipertenzija (visok krvni tlak);
  - dispneja (oteženo dihanje);
  - pankreatitis (vnetje trebušne slinavke), gastritis (vnetje želodca), aftozni stomatitis (razjede in vnetje v ustih), paragevzija (motnje okusa), flatulenca (vetrovi), suha usta, napet trebuh;
  - angioedem (hudo otekanje kože in drugih tkiv, najpogosteje ustnic ali oči);
  - alopecija (neobičajno izpadanje ali redčenje las), pruritus (srbenje);
  - atrofija mišic (zmanjšanje mišične mase), artralgijska (bolečina v sklepu), mialgija (bolečine v mišicah);
  - intersticijski nefritis (vnetje ledvic), hematurija (kri v urinu), proteinurija (presežek beljakovin v urinu), polakisurija (pogostejše uriniranje);
  - ginekomastija (povečanje dojk pri moških);
  - bolečine v prsih, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura;
  - nespečnost.
- Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):
- motnje hoje (nenormalen način hoje);
  - edem (oteklina);
  - hepatosplenomegalija (povečanje jeter in vranice);
  - miopatija (bolečina, občutljivost ali slabost mišic, ki ni posledica telesnega napora);
  - bolečine v ledvicah.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V: S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Atazanavir Krka**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

Rok uporabnosti po prvem odprtju je 2 meseca, če je zdravilo shranjeno pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

#### **Kaj vsebuje zdravilo Atazanavir Krka**

- Učinkovina je atazanavir.  
Atazanavir Krka 150 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

Atazanavir Krka 200 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

Atazanavir Krka 300 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 300 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

- Druge sestavine so:

Vsebina kapsule: laktoza monohidrat, krospovidon (vrsta A) in magnezijev stearat. Glejte poglavje 2 "Zdravilo Atazanavir Krka vsebuje laktozo monohidrat".

Ovojnica kapsule – Atazanavir Krka 150 mg trde kapsule:

*Telo:* titanov dioksid (E171) in želatina

*Kapica:* titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), želatina in črnilo (šlak, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid)

Ovojnica kapsule – Atazanavir Krka 200 mg trde kapsule:

*Telo:* titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172) in želatina

*Kapica:* titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), želatina in črnilo (šlak, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid)

Ovojnica kapsule – Atazanavir Krka 300 mg trde kapsule:

*Telo:* titanov dioksid (E171) in želatina

*Kapica:* titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), želatina in črnilo (šlak, titanov dioksid (E171), kalijev hidroksid)

### **Izgled zdravila Atazanavir Krka in vsebina pakiranja**

Atazanavir Krka 150 mg trde kapsule

Trda želatinasta kapsula (kapsula), velikost št. 1. Telo kapsule je bele ali skoraj bele barve, kapica kapsule je rjavkasto oranžne barve. Na kapici kapsule je odtisnjena črna oznaka A150. Vsebina kapsule je rumenkasto bel do rumeno bel prašek.

Atazanavir Krka 200 mg trde kapsule

Trda želatinasta kapsula (kapsula), velikost št. 0. Telo in kapica kapsule sta rjavkasto oranžne barve. Na kapici kapsule je odtisnjena črna oznaka A200. Vsebina kapsule je rumenkasto bel do rumeno bel prašek.

Atazanavir Krka 300 mg trde kapsule

Trda želatinasta kapsula (kapsula), velikost št. 00. Telo kapsule je bele ali skoraj bele barve, kapica kapsule je temno rjave barve. Na kapici kapsule je odtisnjena bela oznaka A300. Vsebina kapsule je rumenkasto bel do rumeno bel prašek.

Zdravilo Atazanavir Krka 150 mg in 200 mg je na voljo v vsebnikih po 60 trdih kapsul; v škatli.

Zdravilo Atazanavir Krka 300 mg je na voljo v vsebnikih po 30 trdih kapsul ali 90 (3 x 30) trdih kapsul; v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

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

### **Izdelovalca**

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika

dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

E. J. Busuttill 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)



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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.