

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Atazanavir Mylan 150 mg hårda kapslar

Atazanavir Mylan 200 mg hårda kapslar

Atazanavir Mylan 300 mg hårda kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

150 mg kapslar

Varje kapsel innehåller 150 mg atazanavir (som sulfat).

200 mg kapslar

Varje kapsel innehåller 200 mg atazanavir (som sulfat).

300 mg kapslar

Varje kapsel innehåller 300 mg atazanavir (som sulfat).

Hjälpämne(n) med känd effekt

150 mg kapslar

Varje kapsel innehåller 84 mg laktosmonohydrat

200 mg kapslar

Varje kapsel innehåller 112 mg laktosmonohydrat

300 mg kapslar

Varje kapsel innehåller 168 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Hårda kapslar

150 mg kapslar

Atazanavir Mylan 150 mg kapslar är grönblå och blå ogenomskinliga kapslar med hårt gelatinskal, fyllda med ett vitt till blekgult pulver och cirka 19,3 mm långa. Kapslarna är tryckta axiellt med 'MYLAN' över 'AR150' i svart tryckfärg på kapselns lock och kropp.

200 mg kapslar

Atazanavir Mylan 200 mg kapslar är blå och grönblå ogenomskinliga kapslar med hårt gelatinskal, fyllda med ett vitt till blekgult pulver och cirka 21,4 mm långa. Kapslarna är tryckta axiellt med 'MYLAN' över 'AR200' i svart tryckfärg på kapselns lock och kropp.

300 mg kapslar

Atazanavir Mylan 300 mg kapslar är röda och grönblå ogenomskinliga kapslar med hårt gelatinskal, fyllda med ett vitt till blekgult pulver och cirka 23,5 mm långa. Kapslarna är tryckta axiellt med 'MYLAN' över 'AR300' i svart tryckfärg på kapselns lock och kropp.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Atazanavir Mylan, tillsammans med låg dos ritonavir används för behandling av hiv-1 infekterade vuxna och pediatrika patienter från 6 år och äldre i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.2).

Baserat på tillgängliga virologiska och kliniska data från vuxna patienter förväntas ingen nytta av behandlingen hos patienter med virusstammar som är resistenta mot flera proteashämmare (≥ 4 PI mutationer).

Valet av Atazanavir Mylan för behandlingserfarna vuxna och pediatrika patienter skall baseras på resistenstestning och behandlingshistoria (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen skall initieras av läkare med erfarenhet av hantering av hiv-infektioner.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen av atazanavir är 300 mg en gång per dag som tas tillsammans med ritonavir 100 mg en gång per dag och tillsammans med föda. Ritonavir används som förstärkning (booster) av atazanavirs farmakokinetik (se avsnitt 4.5 och 5.1). (Se även avsnitt 4.4 Utsättning av ritonavir endast under restriktiva villkor).

Pediatriska patienter (från 6 år till < 18 år och som väger minst 15 kg): Dosen Atazanavir Mylan kapslar för pediatriska patienter baseras på kroppsvikt som visas i tabell 1 och ska inte överstiga den rekommenderade dosen för vuxna. Atazanavir Mylan kapslar måste tas tillsammans med ritonavir, och intaget skall ske i anslutning till föda (ej fastande).

Tabell 1. Doser för Atazanavir Mylan kapslar med ritonavir för pediatriska patienter (från 6 till < 18 år och som väger minst 15 kg)		
Kroppsvikt (kg)	Atazanavir Mylan dos, en gång dagligen	ritonavir dos, en gång dagligena
15 till < 35	200 mg	100 mg
35 ≥	300 mg	100 mg

^a Ritonavir kapslar, tablett eller oral lösning.

Pediatriska patienter (minst 3 månader gamla och som väger minst 5 kg): Andra formuleringar innehållande atazanavir kan finnas tillgängligt för pediatriska patienter som är minst 3 månader gamla

och som väger minst 5 kg (se relevant produktresumé). Byte till kapslar från andra formen uppmuntras så fort patienter är benägna att svälja kapslar.

Vid byte mellan beredningsformer kan en dosändring behövas. Stäm av med doseringstabellen för den specifika beredningsformen (se relevant produktresumé).

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs. Atazanavir Mylan med ritonavir rekommenderas inte till patienter som får hemodialys (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Atazanavir med ritonavir har inte studerats för patienter med nedsatt leverfunktion. Atazanavir Mylan med ritonavir skall användas med försiktighet till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Atazanavir Mylan med ritonavir får inte användas till patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Om ritonavir sätts ut från den initialt rekommenderade ritonavir-boostrade behandlingsregimen (se avsnitt 4.4), kan oboostat atazanavir ges till patienter med lätt nedsatt leverfunktion vid en dos på 400 mg och till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion med en reducerad dos på 300 mg en gång dagligen tillsammans med föda (se avsnitt 5.2). Oboostat atazanavir får inte användas av patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

Graviditet och postpartum

Under andra och tredje trimestern av graviditeten

Atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg kan ge otillräcklig exponering av atazanavir, särskilt när aktiviteten av atazanavir eller hela behandlingen kan äventyras av läkemedelsresistens. Eftersom det finns begränsat med data och då det skiljer mellan patienter under graviditeten kan terapeutisk läkemedelsövervakning (TDM) övervägas för att säkerställa tillräcklig exponering.

Risken för ytterliggare nedsättning av atazanavir exponering förväntas när atazanavir ges tillsammans med andra läkemedel som är kända för att minska dess exponering (t. ex. tenofovirdisoproxil eller H2-receptor antagonister).

- Om tenofovirdisoproxil eller en H2-receptor antagonist behövs, bör en dosökning till atazanavir 400 mg med ritonavir 100 mg med terapeutisk läkemedelsövervakning övervägas (se avsnitt 4.6 och 5.2).
- Användning av atazanavir med ritonavir rekommenderas ej hos gravida patienter som får både tenofovirdisoproxil och en H2-receptor antagonist.

(Se även avsnitt 4.4 Utsättning av ritonavir endast under restriktiva villkor).

Under postpartum

Efter en möjlig minskning av atazanavir exponeringen under andra och tredje trimestern, kan atazanavir exponeringen öka under de två första månaderna efter födseln (se avsnitt 5.2). Därför ska postpartum patienter noga övervakas för biverkningar. Under denna tid ska postpartum patienter följa samma dosrekommendation som för icke-gravida patienter, inklusive rekommendationerna för samtidig administrering av läkemedel som är kända att påverka atazanavir exponeringen (se avsnitt 4.5).

Pediatrika patienter (yngre än 3 månader)

Atazanavir Mylan ska inte användas av barn yngre än 3 månader på grund av säkerhetsskäl framförallt med tanke på den potentiella risken för kärnikterus

Administreringsätt

För oral användning. Kapslarna skall sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Atazanavir Mylan är kontraindicerad hos patienter med svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2). Atazanavir Mylan med ritonavir är kontraindicerad hos patienter med måttlig leverinsufficiens (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Samtidig administrering med simvastatin eller lovastatin är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med rifampicin. (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med PDE5-hämmaren sildenafil när den används för behandling av enbart pulmonell arteriell hypertension (PAH) (se avsnitt 4.5). Vid samtidig administrering av sildenafil för behandling av erektil dysfunktion se avsnitt 4.4 och 4.5.

Samtidig administrering med läkemedel som är substrat för CYP3A4-isoformen av cytokrom P450 och som har liten terapeutisk bredd (t.ex. quetiapin, lurasidon, afluzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoqid, kinidin, bepridil, triazolam, midazolam för oral administrering (försiktighet gällande parenteral administrering av midazolam, se avsnitt 4.5) och mjöldrygealkaloider, särskilt ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin) (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med grazoprevirinnehållande produkter, inklusive fasta doskombinationer av elbasvir och grazoprevir (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning med fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir (se avsnitt 4.5)

Samtidig administrering med produkter innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Samtidig administrering av atazanavir med ritonavir i doser större än 100 mg en gång per dag har inte utvärderats kliniskt. Användning av högre ritonavirdoser kan förändra säkerhetsprofilen för atazanavir (effekter på hjärta, hyperbilirubinemi) och rekommenderas därför inte. Endast när atazanavir med ritonavir ges tillsammans med efavirenz, kan en ökad dos av ritonavir till 200 mg en gång dagligen övervägas. I detta fall är noggrann klinisk uppföljning berättigat (se Interaktioner med andra läkemedel nedan).

Patienter med annan samtidig sjukdom

Nedsatt leverfunktion

Atazanavir metaboliseras huvudsakligen i levern och ökade plasmakoncentrationer observerades hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3). Säkerhet och effekt av atazanavir har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leversjukdomar. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsbehandling är utsatta för en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Om samtidig antiviral terapi mot hepatit B eller C pågår, se även den relevanta produktresumén för dessa läkemedel (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormal leverfunktion och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste man överväga om behandlingen ska avbrytas eller avslutas.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion. Atazanavir Mylan rekommenderas dock inte till patienter som får hemodialys (se avsnitt 4.2 och 5.2).

QT-prolongering

Dosrelaterade asymptomatiska förlängningar i PR-intervallet har observerats i kliniska studier med atazanavir. Försiktighet bör iakttas med läkemedel som är kända för att inducera PR-förlängningar. Hos patienter med överledningsproblem (av andra gradens eller högre atrioventrikulärt eller komplext grenblock), bör Atazanavir Mylan användas med försiktighet och endast om fördelarna överstiger risken (se avsnitt 5.1). Särskild försiktighet bör iakttas när Atazanavir Mylan förskrivs tillsammans med läkemedel som har potential att öka QT-intervallet och/eller hos patienter med tidigare existerande riskfaktorer (bradykardi, medfött långt QT, elektrolytobalans (se avsnitt 4.8 och 5.3).

Hemofilipatienter

Det har förekommit rapporter om ökad blödning, inklusive spontana hudblödningar och hemartrosor, hos patienter med hemofili typ A och B som behandlats med proteashämmare. Till vissa patienter gavs ytterligare faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsattes behandlingen med proteashämmare eller återinsattes igen om behandlingen hade avbrutits. Ett orsakssamband har föreslagits även om verkningsmekanismen inte har klarlagts. Hemofilipatienter bör därför uppmärksammas på risk för ökad blödningsbenägenhet.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

I kliniska studier har atazanavir (med eller utan ritonavir) visat lägre frekvens dyslipidemi än de läkemedel som använts som jämförelsesubstanser.

Hyperbilirubinemi

Reversibel höjning av indirekt (okonjugerat) bilirubin relaterat till hämning av UDP-glukuronosyltransferas (UGT) har inträffat hos patienter som får atazanavir (se avsnitt 4.8).

Levertransaminasförhöjningar som inträffar tillsammans med förhöjt bilirubin hos patienter som får Atazanavir Mylan bör utvärderas för alternativa orsakssamband. Alternativ antiretroviral behandling till Atazanavir Mylan kan övervägas om gulsot eller skleral gulsot är oacceptabelt för patienten. Dosreduktion av atazanavir rekommenderas inte eftersom det kan resultera i förlust av terapeutisk effekt och utveckling av resistens.

Indinavir är också associerat med indirekt (okonjugerad) hyperbilirubinemi på grund av hämning av UGT. Kombinationer

med atazanavir och indinavir har inte studerats och samtidig administrering av dessa läkemedel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Utsättning av ritonavir endast under restriktiva villkor

Den rekommenderade standardbehandlingen är atazanavir bostrad med ritonavir, vilket garanterar optimala farmakokinetiska parametrar och graden av virologisk suppression. Utsättandet av ritonavir från den bostrade behandlingsregimen av atazanavir rekommenderas inte, men kan övervägas hos vuxna patienter med en dos på 400 mg en gång dagligen med föda endast under följande kombinerade restriktiva villkor:

- frånvaro av tidigare virologisk svikt
- omätbar virusmängd under de senaste 6 månaderna enligt gällande regim
- virusstammar som inte innehåller hiv-resistensassocierade mutationer (RAM) mot nuvarande regim.

Atazanavir som ges utan ritonavir ska inte övervägas hos patienter som behandlats med en ryggradsregim innehållande tenofoviridisoproxil och med annan samtidig medicinering som minskar atazanavirs biotillgänglighet (se avsnitt 4.5 Om ritonavir sätts ut från den rekommenderade atazanavir bostrade behandlingsregimen) eller i händelse av märkbart utmanande följsamhet.

Atazanavir som ges utan ritonavir ska inte användas av gravida patienter med tanke på att det kan leda till suboptimal exponering, av särskild risk för infektion hos modern och vertikal överföring.

Kolelitiatis

Kolelitis har rapporterats hos patienter som fått atazanavir (se avsnitt 4.8). Vissa patienter behövde sjukhusvård för ytterligare behandling och några drabbades av komplikationer. Om tecken eller symtom på kolelitis inträffar bör det övervägas om behandlingen tillfälligt eller helt ska avbrytas.

Kronisk njursjukdom

Kronisk njursjukdom hos HIV-infekterade patienter som behandlats med atazanavir, med eller utan ritonavir, har rapporterats efter det att läkemedlet kommit ut på marknaden. En stor prospektiv observationsstudie har visat ett samband mellan en ökad förekomst av kronisk njursjukdom och kumulativ exponering för atazanavir/ritonavir-innehållande regimer hos HIV-infekterade patienter med en initialt normal eGFR. Detta samband observerades oberoende av exponering för tenofovirdisoproxil. Regelbunden övervakning av njurfunktionen hos patienter bör bibehållas under hela behandlingsperioden (se avsnitt 4.8).

Nefrolitiasis

Nefrolitiasis har rapporterats hos patienter som fått atazanavir (se avsnitt 4.8). Vissa patienter behövde sjukhusvård för ytterligare behandling och några drabbades av komplikationer. I vissa fall har nefrolitiasis associerats med akut njursvikt eller njurinsufficiens. Om tecken eller symtom på nefrolitiasis inträffar bör det övervägas om behandlingen tillfälligt eller helt ska avbrytas.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande

opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporteras, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Hudutslag och relaterade syndrom

Utslagen är vanligtvis milda till måttliga makulopapulösa hudutslag som uppträder inom de 3 första veckorna efter att behandling med atazanavir inletts.

Stevens-Johnson syndrom (SJS), erythema multiforme, toxiska hudutslag och DRESS syndrom (läkemedelsutslag med eosinofili

och systemiska symptom) har rapporterats hos patienter som får atazanavir. Patienterna skall uppmärksammas på tecken eller symptom på hudreaktioner och följas noggrant för eventuella hudreaktioner. Om allvarliga hudutslag utvecklas skall behandlingen med atazanavir avbrytas.

Tidig diagnos och omedelbar utsättning av misstänkta läkemedel ger bäst resultat vid hanteringen av dessa reaktioner. Atazanavir skall inte återinsättas om patienten har utvecklat SJS eller DRESS i samband med atazanavir-behandling.

Interaktioner med andra läkemedel

Kombination av Atazanavir Mylan och atorvastatin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av Atazanavir Mylan och nevirapin eller efavirenz rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning av Atazanavir Mylan och en NNRTI är nödvändig kan dosökning övervägas för både Atazanavir Mylan och ritonavir till 400 mg respektive 200 mg, i kombination med efavirenz tillsammans med noggrann klinisk övervakning.

Atazanavir metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. Samtidig administrering av Atazanavir Mylan och läkemedel som inducerar CYP3A4 rekommenderas inte (se avsnitt 4.3 och 4.5).

PDE5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion: särskild försiktighet ska iakttas vid förskrivning av PDE5-hämmare (sildenafil, tadalafil eller vardenafil) för behandling av erektil dysfunktion hos patienter som får Atazanavir Mylan. Samtidig

administrering av Atazanavir Mylan med dessa läkemedel förväntas väsentligt öka deras koncentrationer och kan resultera i PDE5-associerade biverkningar såsom hypotension, synförändringar och priapism (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av vorikonazol och Atazanavir Mylan med ritonavir rekommenderas inte såvida inte en nytta/risk bedömning motiverar användandet av vorikonazol.

Hos majoriteten av patienterna förväntas en minskad exponering av både vorikonazol och atazanavir. Hos en liten andel patienter utan funktionell CYP2C19-allel, förväntas signifikant ökad vorikonazolexponering (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av Atazanavir Mylan/ritonavir och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras via CYP3A4 rekommenderas inte såvida inte nyttan av behandlingen uppväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression (se avsnitt 4.5)

Samtidig användning av salmeterol och Atazanavir Mylan kan resultera i en ökning av kardiovaskulära biverkningar associerade med salmeterol. Samtidig administrering av salmeterol och Atazanavir Mylan rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Absorptionen av atazanavir kan minskas i situationer där pH i magsäcken ökas, oavsett orsak.

Samtidig administrering av Atazanavir Mylan och protonpumpshämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Om kombinationen av Atazanavir Mylan och en protonpumpshämmare bedöms oundviklig, rekommenderas noggrann övervakning i

kombination med en ökad dos av atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; doser av protonpumpshämmare jämförbara med 20 mg ompeprazol ska inte överskridas.

Samtidig administrering av atazanavir med andra hormonella preventivmedel eller preventivmedel innehållande progestogener förutom norgestimat eller noretisteron har inte studerats och bör därför undvikas (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Säkerhet

Asymtomatisk förlängning av PR-intervallet var mer frekvent hos pediatrika patienter än hos vuxna. Asymtomatisk AV-blockering av första och andra graden har rapporterats hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.8). Försiktighet bör iakttas med läkemedel som är kända för att inducera PR-förlängningar. Hos pediatrika patienter med överledningsproblem (av andra gradens eller högre atrioventrikulärt eller komplext grenblock), bör Atazanavir Mylan användas med försiktighet och endast om fördelarna överstiger riskerna. Övervakning av hjärtat rekommenderas vilket baseras på kliniska fynd (t.ex. bradykardi).

Effekt

Atazanavir/ritonavir är inte effektivt i virala stammar som bär på multipla resistensmutationer.

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynt ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid samtidig administrering av atazanavir och ritonavir kan läkemedelsinteraktionen för ritonavir dominera vid metabolismen eftersom ritonavir är en mer potent CYP3A4-hämmare än atazanavir. Produktresumé för ritonavir ska läsas innan behandling med atazanavir och ritonavir inleds.

Atazanavir metaboliseras i levern via CYP3A4. Det hämmar CYP3A4. Atazanavir är därför kontraindicerat i kombination med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och har ett smalt terapeutiskt index: quetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, oralt administrerat midazolam och ergotalkaloider, särskilt ergotamin och dihydroergotamin (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av atazanavir med grazoprevirinnehållande produkter, inklusive fasta doskombinationer av elbasvir och grazoprevir är kontraindicerat på grund av ökning av plasmakoncentrationer av grazoprevir och elbasvir samt potentiellt ökad risk för ALAT-stegring i samband med ökning av grazoprevirkoncentrationer (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av atazanavir med fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir är kontraindicerad på grund av en potentiellt ökad risk för ALAT-stegring i samband med signifikant ökade plasmakoncentrationer av glecaprevir och pibrentasvir (se avsnitt 4.3).

Övriga interaktioner

Interaktioner mellan atazanavir och andra läkemedel är listade i tabellen nedan (ökning indikeras som "↑", minskning som "↓", ingen ändring som "↔"). Om tillgängligt, visas 90% konfidensintervall (CI) inom parenteser. Studierna som presenteras i tabell 2 utfördes på friska frivilliga om inget annat anges. Viktigt att betona är att många studier genomfördes med obostrat atazanavir som inte är den rekommenderade behandlingsregimen för atazanavir (se avsnitt 4.4). Om utsättande av ritonavir är medicinskt motiverat under restriktiva villkor (se avsnitt 4.4), bör särskild uppmärksamhet ägnas åt atazanavir interaktioner som kan skilja sig i frånvaro av ritonavir (se information nedan i tabell 2).

Tabell 2: Interaktioner mellan atazanavir och andra läkemedel

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
MEDEL MOT HEPATIT C		
Grazoprevir 200 mg QD (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C _{max} ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C _{min} ↑23% (↑13% ↑134%) Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%)	Samtidig administrering av atazanavir och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerat på grund av den signifikanta ökningen av plasmakoncentration

	<p>Grazoprevir C_{max}: ↑ 524% (↑ 342% ↑ 781%)</p> <p>Grazoprevir C_{min}: ↑ 1064% (↑ 696% ↑ 1602%)</p> <p>Grazoprevirkoncentrationerna ökade kraftigt vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir.</p>	<p>erna av grazoprevir och den potentiellt associerade riskökningen för ALAT-stegringar (se avsnitt 4.3).</p>
<p>Elbasvir 50 mg QD (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑ 7% (↓ 2% ↑ 17%)</p> <p>Atazanavir C_{max} ↑ 2% (↓ 4% ↑ 8%)</p> <p>Atazanavir C_{min} ↑ 15% (↑ 2% ↑ 29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑ 376% (↑ 307% ↑ 456%)</p> <p>Elbasvir C_{max}: ↑ 315% (↑ 246% ↑ 397%)</p> <p>Elbasvir C_{min}: ↑ 545% (↑ 451% ↑ 654%)</p> <p>Elbasvirkoncentrationerna ökade vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir.</p>	

<p>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg endos* (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Sofosbuvir AUC: ↑ 40% (↑ 25% ↑ 57%) Sofosbuvir C_{max}: ↑ 29 % (↑ 9% ↑ 52%) Velpatasvir AUC: ↑ 93% (↑ 58% ↑ 136%) Velpatasvir C_{max}: ↑ 29% (↑ 7% ↑ 56%) Voxilaprevir AUC: ↑ 331% (↑ 276% ↑ 393%) Voxilaprevir C_{max}: ↑ 342% (↑ 265% ↑ 435%) *Ingen farmakokinetisk interaktion i intervallet 70-143% Effekten av atazanavir och ritonavir exponering har inte studerats. Förväntat: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir Interaktionsmekanism en mellan atazanavir/ritonavir och</p>	<p>Samtidig administrering av atazanavir med produkter som innehåller voxilaprevir förväntas öka koncentrationen av voxilaprevir. Samtidig administrering av atazanavir med regimer som innehåller voxilaprevir rekommenderas inte.</p>
--	---	---

	sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprevir är hämning av OATP1B, P-gp, och CYP3A.	
Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg QD (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)	<p>Glecaprevir AUC: ↑ 553% (↑ 424% ↑ 714%)</p> <p>Glecaprevir C_{max}: ↑ 306% (↑ 215% ↑ 423%)</p> <p>Glecaprevir C_{min}: ↑ 1330% (↑ 885% ↑ 1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑ 64% (↑ 48% ↑ 82%)</p> <p>Pibrentasvir C_{max}: ↑ 29% (↑ 15% ↑ 45%)</p> <p>Pibrentasvir C_{min}: ↑ 129% (↑ 95% ↑ 168%)</p> <p>* Effekter på atazanavir och ritonavir efter första dosen av glecaprevir och pibrentasvir har rapporterats.</p>	Samtidig administrering av atazanavir med fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir är kontraindicerad på grund av en potentiellt ökad risk för ALAT-stegring i samband med signifikant ökade plasmakoncentrationer av glecaprevir och pibrentasvir (se avsnitt 4.3).
ANTIRETROVIRALA MEDEL		

Proteashämmare: Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir och andra proteashämmare har inte studerats, men kan förväntas öka exponeringen för andra proteashämmare. Sådan kombinationsbehandling rekommenderas därför inte.

<p>Ritonavir 100 mg QD (atazanavir 300 mg QD) Studier genomförda på hiv-infekterade patienter</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑ 250% (↑ 144% ↑ 403%)* Atazanavir C_{max}: ↑ 120% (↑ 56% ↑ 211%)* Atazanavir C_{min}: ↑ 713% (↑ 359% ↑ 1339%)* * I en kombinerad analys jämfördes atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg (n=33) med atazanavir 400 mg utan ritonavir (n=28). Interaktionsmekanismen mellan atazanavir och ritonavir är CYP3A4 hämning</p>	<p>Ritonavir 100 mg en gång per dag används som booster av atazanavirs farmakokinetik.</p>
<p>Indinavir</p>	<p>Indinavir är associerat med indirekt okonjugerad hyperbilirubinemi på grund av hämning av UGT.</p>	<p>Samtidig administrering av atazanavir och indinavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).</p>

Nukleosid/nukleotid omvänt transkriptashämmare (NRTI:er)

<p>Lamivudin 150 mg BID + zidovudin 300 mg BID (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Ingen signifikant effekt på lamivudin- och zidovudinkoncentratio- nen observerades.</p>	<p>Baserat på dessa data och eftersom ritonavir inte förväntas ha en signifikant påverkan på NRTI:ernas farmakokinetik, förväntas samtidig administrering av dessa läkemedel och atazanavir inte signifikant ändra exponeringen av de samtidigt administrerade läkemedlen.</p>
<p>Abakavir</p>	<p>Samtidig administrering av abakavir och atazanavir förväntas inte att signifikant ändra exponeringen av abakavir.</p>	
<p>Didanosin (buffrade tabletter) 200 mg/stavudin 40 mg, båda endos (atazanavir 400 mg endos)</p>	<p>Atazanavir, samtidig administrering med ddl+d4T (fastande) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max} ↓89 % (↓94% ↓82%)</p>	<p>Didanosin bör tas på fastande mage 2 timmar efter atazanavir taget med föda. Den samtidiga administreringen av stavudin med</p>

	<p>Atazanavir C_{\min} ↓ 84% (↓ 90% ↓ 73%)</p> <p>Atazanavir, doserat 1 h efter ddl+d4T (fastande)</p> <p>Atazanavir AUC ↔ 3% (↓ 36% ↑ 67%)</p> <p>Atazanavir C_{\max} ↑ 12% (↓ 33% ↑ 18%)</p> <p>Atazanavir C_{\min} ↔ 3% (↓ 39% ↑ 73%)</p> <p>Atazanavirkoncentrationen minskade kraftigt vid samtidig administrering med didanosin (buffrade tabletter) och stavudin.</p> <p>Interaktionsmekanismen är reducerad löslighet av atazanavir med ökat pH som beror på närvaron av antisyramedel hos didanosin buffrade tabletter. Ingen signifikant effekt på</p>	<p>atazanavir förväntas inte att signifikant ändra exponeringen av stavudin.</p>
--	---	--

	didanosin- och stavudinkoncentrationen observerades.	
Didanosin (enterokapslar) 400 mg endos (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Didanosine (med föda) Didanosine AUC ↓ 34% (↓ 41% ↓ 27%) Didanosine C _{max} ↓ 38% (↓ 48% ↓ 26%) Didanosine C _{min} ↑ 25% (↓ 8% ↑ 69%) Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades vid samtidig administrering med didanosin enterokapslar, men administrering med föda minskade didanosinkoncentrationen.	
Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg QD (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD) 300 mg tenofovirdisoproxilfu	Atazanavir AUC ↓ 22% (↓ 35% ↓ 6%) * Atazanavir C _{max} ↓ 16% (↓ 30% ↔ 0%) * Atazanavir C _{min} ↓ 23% (↓ 43% ↑ 2%) *	Vid samtidig administrering med tenofovirdisoproxilfumarat, rekommenderas att atazanavir 300 mg ges tillsammans med

<p>marat motsvarar 245 mg tenofovirdisoproxil. Studier genomförda på hiv-infekterade patienter</p>	<p>* I en kombinerad analys från ett flertal kliniska studier jämfördes atazanavir/ritonavir 300/100 mg, administrerat tillsammans med tenofovirdisoproxilfu marat 300 mg (n=39), med atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33). Effekten av atazanavir/ritonavir i kombination med tenofovirdisoproxilfu marat till behandlingserfarna patienter har visats i klinisk studie 045 och för behandlingsnaiva patienter i studie 138 (se avsnitt 4.8 och 5.1). Interaktionsmekanismen mellan atazanavir och tenofovirdisoproxilfu marat är okänd.</p>	<p>ritonavir 100 mg och tenofovirdisoproxilfu marat 300 mg (alla som engångsdos tillsammans med föda).</p>
--	---	--

<p>Tenofovirdisoproxilfu marat 300 mg QD (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD) 300 mg tenofovirdisoproxilfu marat motsvarar 245 mg tenofovirdisoproxil.</p>	<p>Tenofovirdisoproxilfu marat AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovirdisoproxilfu marat C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovirdisoproxilfu marat C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Patienter bör övervakas noggrant för tenofovirdisoproxilfu marat- associerade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen.</p>
<p><i>Icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI:er)</i></p>		
<p>Efavirenz 600 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Atazanavir (eftermiddag): alla administrerade med föda Atazanavir AUC ↔0%(↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min} ↓42%(↓51% ↓31%)*</p>	<p>Samtidig administrering av efavirenz och atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)</p>
<p>Efavirenz 600 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 200 mg QD)</p>	<p>Atazanavir (eftermiddag): alla administrerade med föda Atazanavir AUC ↔6%(↓10% ↑26%)*/** Atazanavir C_{max} ↔9%(↓5% ↑26%)*/**</p>	

	<p>Atazanavir C_{min} \leftrightarrow12% (\downarrow16% \uparrow49%) */**</p> <p>* Vid jämförelse med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång per dag till kvällen utan efavirenz. Denna minskning av atazanavir C_{min} kan påverka effekten av atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen mellan efavirenz/atazanavir är CYP3A4 induktion. ** baserat på historisk jämförelse.</p>	
<p>Nevirapin 200 mg BID (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD) Studie genomförd på hiv-infekterade patienter</p>	<p>Nevirapin AUC \uparrow26% (\uparrow17% \uparrow36%)</p> <p>Nevirapin C_{max} \uparrow21% (\uparrow11% \uparrow32%)</p> <p>Nevirapin C_{min} \uparrow35% (\uparrow25% \uparrow47%)</p> <p>Atazanavir AUC \downarrow19% (\downarrow35% \uparrow2%) *</p> <p>Atazanavir C_{max} \leftrightarrow2% (\downarrow15% \uparrow24%) *</p>	<p>Samtidig administrering av nevirapin och atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)</p>

	<p>Atazanavir C_{\min} ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>* Vid jämförelse med atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg utan nevirapin. Denna minskning av atazanavir C_{\min}, kan påverka effekten av atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen av nevirapin/atazanavir är CYP3A4 induktion.</p>	
<i>Integrashämmare</i>		
<p>Raltegravir 400 mg BID (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑41%</p> <p>Raltegravir C_{\max} ↑24%</p> <p>Raltegravir C_{12hr} ↑77%</p> <p>Mekanismen är hämning av UGT1A1.</p>	<p>Ingen dosjustering krävs för raltegravir.</p>
<i>HCV Protease Inhibitors</i>		
<p>Boceprevir 800 mg TID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD)</p>	<p>boceprevir AUC ↔5%</p> <p>boceprevir C_{\max} ↔7%</p> <p>boceprevir C_{\min} ↔18%</p> <p>%</p>	<p>Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir med boceprevir resulterade i minskad exponering av</p>

	<p>atazanavir AUC ↓ 35%</p> <p>atazanavir C_{max} ↓ 25%</p> <p>atazanavir C_{min} ↓ 49%</p> <p>ritonavir AUC ↓ 36%</p> <p>ritonavir C_{max} ↓ 27%</p> <p>ritonavir C_{min} ↓ 45%</p>	<p>atazanavir vilket kan vara förenad med minskad effekt och försämrad HIV-kontroll. Samtidig administrering kan övervägas från fall till fall om det bedöms som nödvändigt hos patienter med nedtryckt HIV-virusmängd och med HIV-virusstammar utan någon misstänkt resistens mot HIV-behandlingen. Ökad klinisk och laboratoriemässig övervakning av nedtryckt HIV är berättigad.</p>
ANTIBIOTIKA		
<p>Klaritromycin 500 mg BID (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Klaritromycin AUC ↑ 94% (↑ 75% ↑ 116%)</p> <p>Klaritromycin C_{max} ↑ 50% (↑ 32% ↑ 71%)</p> <p>Klaritromycin C_{min} ↑ 160% (↑ 135% ↑ 188%)</p>	<p>Ingen rekommendation beträffande dosreduktion kan ges; försiktighet bör därför iaktas om atazanavir kombineras med klaritromycin.</p>

	<p>14-OH klaritromycin 14-OH klaritromycin AUC ↓ 70% (↓ 74% ↓ 66%) 14-OH klaritromycin C_{max} ↓ 72% (↓ 76% ↓ 67%) 14-OH klaritromycin C_{min} ↓ 62% (↓ 66% ↓ 58%) Atazanavir AUC ↑ 28% (↑ 16% ↑ 43%) Atazanavir C_{max} ↔ 6% (↓ 7% ↑ 20%) Atazanavir C_{min} ↑ 91 % (↑ 66% ↑ 121%) En dosreduktion av klaritromycin kan resultera i subterapeutiska koncentrationer av 14-OH klaritromycin. Interaktionsmekanism en mellan klaritromycin/atazana vir är CYP3A4 hämning.</p>	
ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol 200 mg QD	Ingen signifikant effekt på	Ketokonazol och itrakonazol ska

(atazanavir 400 mg QD)	atazanavirkoncentrationen observerades.	användas med försiktighet med atazanavir/ritonavir.
Itrakonazol	Itrakonazol är liksom ketokonazol både en potent hämmare och ett substrat av CYP3A4.	Höga doser av ketokonazol och itrakonazol (>200 mg/dag)
	Baserat på data från andra bostrade proteashämmare och ketokonazol, där ketokonazol AUC visade 3-faldig ökning, förväntas atazanavir/ritonavir öka ketokonazol- eller itrakonazolkoncentrationen.	rekommenderas inte.
Vorikonazol 200 mg BID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD) Personer med minst en funktionell CYP2C19-allel.	Vorikonazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazol C _{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazol C _{min} ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C _{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C _{min} ↓20% (↓28% ↓10%)	Samtidig administrering av vorikonazol och atazanavir med ritonavir rekommenderas inte, såvida inte en bedömning av patientens nytta/risk motiverar användandet av vorikonazol (se avsnitt 4.4).

	<p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%)</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%)</p> <p>Ritonavir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Hos majoriteten av patienterna med minst en funktionell CYP2C19-allel, förväntas en minskad exponering av både vorikonazol och atazanavir.</p>	<p>När vorikonazolbehandling är nödvändig bör, om möjligt, patientens CYP2C19-genotyp bestämmas. Därför, om kombinationen är oundviklig, rekommenderas följande baserat på CYP2C19 status:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hos patienter med minst en funktionell CYP2C19-allel
<p>Vorikonazol 50 mg BID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Personer utan funktionell CYP2C19-allel.</p>	<p>Vorikonazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%)</p> <p>Vorikonazol C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%)</p> <p>Vorikonazol C_{min} ↑765% (↑571% ↑1020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%)</p> <p>Atazanavir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%)</p> <p>Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓13%)</p>	<p>rekommenderas noggrann klinisk övervakning av minskad effekt både för vorikonazol (kliniska tecken) och atazanavir (virologiskt svar).</p> <ul style="list-style-type: none"> - hos patienter utan en funktionell CYP2C19-allel rekommenderas noggrann klinisk och laboratorisk
	<p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%)</p>	

	<p>Ritonavir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%) Hos en liten andel patienter utan funktionell CYP2C19-allel, förväntas signifikant ökad vorikonazolexponering.</p>	<p>övervakning av vorikonazolassocierade biverkningar. Om genotypning inte är möjlig bör komplett övervakning av säkerhet och effekt utföras.</p>
<p>Flukonazol 200 mg QD (atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Atazanavir- och flukonazolkoncentrationerna ändrades inte signifikant när atazanavir/ritonavir administrerades samtidigt som flukonazol.</p>	<p>Ingen dosjustering är nödvändig för flukonazol och atazanavir.</p>
<p>ANTIMYCOBAKTERIELLA MEDEL</p>		
<p>Rifabutin 150 mg två gånger per vecka (atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutin C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutin C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) **</p>	<p>Vid samtidig administrering med atazanavir är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg 3 gånger per vecka på bestämda dagar (exempelvis måndag-onsdag-freda</p>

	<p>25-O-desacetyl-rifabutin C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) **</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** I jämförelse med enbart rifabutin 150 mg QD. Total rifabutin och 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>I tidigare studier påverkades inte atazanavirs farmakokinetik av rifabutin.</p>	<p>g). Ökad uppföljning av rifabutin-associerade biverkningar, inklusive neutropeni och uveit är berättigat på grund av en förväntad ökning av exponeringen för rifabutin. Ytterligare dosreduktion av rifabutin till 150 mg två gånger i veckan på bestämda dagar rekommenderas för patienter där 150 mg 3 gånger per vecka inte tolereras. Man bör ha i åtanke att doseringen 150 mg två gånger i veckan eventuellt inte ger en optimal exponering för rifabutin vilket föranleder risk för rifamycinresistens och behandlingssvikt. Ingen dosjustering är nödvändig för atazanavir.</p>
--	--	--

Rifampicin	Rifampicin är en stark CYP3A4-inducerare och har visats orsaka en minskning av AUC för atazanavir med 72% vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling. Vid försök att kompensera den minskade exponeringen, genom att öka dosen av atazanavir eller andra proteashämmare med ritonavir, har en hög frekvens av leverpåverkan observerats.	Kombinationen rifampicin och atazanavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
ANTIPSYKOTIKA		
Quetiapin	På grund av CYP3A4 hämning av atazanavir förväntas quetiapinkoncentrationer öka.	Samtidig administrering av quetiapin med atazanavir är kontraindicerat då atazanavir kan öka quetiapinrelaterad toxicitet. Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin kan

		leda till koma(se avsnitt 4.3).
Lurasidon	Atazanavir förväntas öka plasmanivåerna av lurasidon på grund av CYP3A4-hämning.	Samtidig administrering av lurasidon med atazanavir är kontraindicerat då det kan öka lurasidonrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.3).
SYRAREducerande medel		
<i>H₂-Receptorantagonister</i>		
Utan tenofovir		
Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den rekommenderade dosen på 300/100 mg QD		För patienter som inte behandlas med tenofovir, om
Famotidin 20 mg BID	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg administreras i kombination med H ₂ -receptorantagonister, bör dosen av H ₂ -receptorantagonister inte
Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	överskrida en dos jämförbar med famotidin 20 mg BID. Om en högre dos av H ₂ -receptorantagonis

Hos friska frivilliga som behandlas med atazanavir/ritonavir i en ökad dos på 400/100 mg QD		t krävs (t.ex. famotidin 40 mg BID eller motsvarande),
Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	kan en ökning av en dos från 300/100 mg till 400/100 mg av atazanavir/ritonavir övervägas.
Med tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg QD (motsvarande 245 mg tenofovirdisoproxil)		
Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den rekommenderade dosen på 300/100 mg QD		För patienter som behandlas med tenofovirdisoproxilfumarat Om atazanavir/ritonavir administreras samtidigt som både tenofovirdisoproxilfumarat och en H ₂ -receptorantagonist, rekommenderas ökning av dosen av atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir. Dosering motsvarande famotidin 40 mg BID bör inte överskridas.
Famotidin 20 mg BID	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%)*	
Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den förhöjda dosen på 400/100 mg QD		

Famotidin 20 mg BID	<p>Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)*</p> <p>Atazanavir C_{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)*</p> <p>Atazanavir C_{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*</p>	
Famotidin 40 mg BID	<p>Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)*</p> <p>Atazanavir C_{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)*</p> <p>Atazanavir C_{min} ↔1,3% (↓10% ↑15%)*</p>	
	<p>* I jämförelse med atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD och tenofovirdisoproxilfu marat 300 mg, allt givet som en engångsdos med föda. I jämförelse med atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg <i>utan tenofovirdisoproxilfu marat</i>, förväntas koncentrationerna av atazanavir att minska ytterligare med 20%.</p>	

	Interaktionsmekanismen är minskad löslighet av atazanavir eftersom magsäckens pH ökar med H ₂ -blockerare.	
<i>Protonpumpshämmare</i>		
Omeprazol 40 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (förmiddag): 2 h efter omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	Samtidig administrering atazanavir med ritonavir och protonpumpshämmare rekommenderas inte. Om kombinationen bedöms oundviklig, rekommenderas noggrann
Omeprazol 20 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (förmiddag): 1 h efter omeprazol Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavir C _{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavir C _{min} ↓31% (↓46% ↓12%) * * Vid jämförelse med atazanavir 300 mg	övervakning i kombination med en ökad dos av atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; doser av protonpumpshämmare jämförbara med 20 mg omeprazol ska inte överskridas (se avsnitt 4.4).
	QD med ritonavir 100 mg QD. Sänkningen	

	<p>av AUC, C_{max}, och C_{min} minskade inte när en ökad dos av atazanavir/ritonavir (400/100 mg en gång dagligen) tillfälligt gavs skilt från omeprazol med 12 timmars intervall. Även om det inte studerats, är liknande resultat att förvänta med andra protonpumpshämmare. Denna sänkning av atazanavirexponering kan ha en negativ påverkan på atazanavirs effekt. Interaktionsmekanismen är minskad löslighet av atazanavir eftersom magsäckens pH ökar med protonpumpshämmare.</p>	
<i>Antacida</i>		
	Minskad plasmakoncentration	Atazanavir bör administreras 2

<p>Antacida och läkemedel som innehåller buffert</p>	<p>av atazanavir kan bli följden av ökat pH i magsäcken om antacida, inklusive buffrade läkemedel, administreras tillsammans med atazanavir.</p>	<p>timmar före eller 1 timme efter buffrade läkemedel.</p>
<p>ALFA 1-ADRENORECEPTORANTAGONIST</p>		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Potentiell risk för förhöjda koncentrationer av alfuzosin som kan resultera i hypotension. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.</p>	<p>Samtidig administrering av alfuzosin med atazanavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p>
<p>ANTIKOAGULANTIA</p>		
<p>Warfarin</p>	<p>Samtidig administrering med atazanavir kan tänkas öka eller minska koncentrationerna av warfarin.</p>	<p>Det rekommenderas att International Normalised Ratio (INR) övervakas noggrant under behandling med atazanavir, särskilt vid behandlingens början.</p>
<p>ANTIPILEPTIKA</p>		

Karbamazepin	Atazanavir kan öka plasmanivåerna av karbamazepin på grund av CYP3A4-hämning. På grund av karbamazepin inducerande effekt, kan en minskning av atazanavir exponering inte uteslutas.	Karbamazepin ska användas med försiktighet i kombination med atazanavir. Om nödvändigt, övervaka serumkoncentrationerna av karbamazepin och justera dosen därefter. Noggrann övervakning av patientens virologiska svar bör iakttas.
Fenytoin, fenobarbital	Ritonavir kan minska plasmanivåerna av fenytoin och/eller fenobarbital på grund av CYP2C9- och CYP2C19-induktion. På grund av fenytoin/fenobarbitalinducerande effekt, kan en minskning av atazanavir exponering inte uteslutas	Fenobarbital och fenytoin bör användas med försiktighet i kombination med atazanavir/ritonavir. När atazanavir/ritonavir ges samtidigt med antingen fenytoin eller fenobarbital, kan en dosjustering av fenytoin eller fenobarbital krävas.

		Noggrann övervakning av patientens virologiska svar bör iakttas.
Lamotrigin	Samtidig administrering av lamotrigin och atazanavir/ritonavir kan minska plasmakoncentrationer av lamotrigin på grund av UGT1A4-induktion.	Lamotrigin bör användas med försiktighet i kombination med atazanavir/ritonavir. Om nödvändigt, övervaka lamotriginkoncentrationerna och justera dosen därefter.
ANTINEOPLASTIKUM OCH IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
<i>Antineoplastikum</i>		
Irinotecan	Atazanavir hämmar UGT och kan störa metabolismen av irinotecan, vilket kan resultera i ökad irinotekantoxicitet.	Om atazanavir administreras samtidigt med irinotecan bör patienterna noggrant övervakas för biverkningar relaterade till irinotecan.
<i>Immunsuppressiva medel</i>		
Ciklosporin Takrolimus Sirolimus	Koncentrationer av dessa immunsuppressiva	Mer frekvent bestämning av läkemedelskoncentrat

	läkemedel kan ökas vid samtidig administrering med atazanavir på grund av CYP3A4 hämning.	ioner av dessa läkemedel rekommenderas tills plasmanivåerna har stabiliserats.
HJÄRT- OCH KÄRLMEDEL		
<i>Anti-arytmiska medel</i>		
Amiodaron, systemisk lidokain, kinidin	Koncentrationerna av dessa anti-arytmiska medel kan öka när de administreras samtidigt med atazanavir. Interaktionsmekanismen hos amiodaron eller systemisk lidokain/atazanavir är CYP3A hämning. Kinidin har ett smalt terapeutiskt fönster och är kontraindicerat på grund av potentiell CYP3A hämning av atazanavir.	Försiktighet bör iakttas och terapeutisk bestämning av koncentrationen rekommenderas vid tillgänglighet. Samtidig användning av kinidin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
<i>Kalciumkanalblockerare</i>		
Bepriidil	Atazanavir bör inte användas i kombination med läkemedel som är	Samtidig administrering med bepriidil är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

	CYP3A4 substrat och har ett smalt terapeutiskt index.	
Diltiazem 180 mg QD (atazanavir 400 mg QD)	<p>Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%)</p> <p>Diltiazem C_{max} ↑98% (↑78% ↑119%)</p> <p>Diltiazem C_{min} ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Desacetyl-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%)</p> <p>Desacetyl-diltiazem C_{max} ↑172% (↑144% ↑203%)</p> <p>Desacetyl-diltiazem C_{min} ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades. En ökning av det maximala PR-intervallet sågs jämfört med enbart atazanavir. Samtidig administrering av diltiazem och atazanavir/ritonavir</p>	En initial dosminskning av diltiazem med 50% rekommenderas, med efterföljande titrering vid behov och EKG-övervakning.

	har inte studerats. Interaktionsmekanismen mellan diltiazem/atazanavir är CYP3A4 hämning.	
Verapamil	Verapamils serumkoncentration kan ökas av atazanavir på grund av CYP3A4 hämning.	Försiktighet bör iakttas när verapamil kombineras med atazanavir.
KORTIKOSTEROIDER		
Flutikasonpropionat intranasalt 50 µg 4 gånger dagligen under 7 dagar (ritonavir 100 mg kapslar BID)	Plasmanivåerna för flutikason-propionat ökade signifikant, medan nivåerna på det egna kortisolet sänktes med ungefär 86% (90% konfidensintervall 82 – 89%). Större effekter kan förväntas då flutikason-propionat inhaleras. Systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir samtidigt	Samtidig administrering av atazanavir/ ritonavir och dessa glukokortikoider rekommenderas inte såvida inte nyttan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dosreducering av glukokortikoiden skall övervägas med noggrann övervakning av lokal- och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid, vilken inte är ett substrat för

	<p>med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikason-propionat; detta kan också inträffa med andra kortikosteroider som metaboliseras via cytokrom P450 3A t.ex. budesonid. Hur plasmanivån av ritonavir påverkas av en hög systemisk flutikasonexponering är ännu inte känt. Interaktionsmekanismen är CYP3A4 hämning.</p>	<p>CYP3A4 (t.ex. beklometason). Dessutom, om utsättning av glukokortikoider skall ske, kan det behövas successivt under en längre period.</p>
--	--	---

EREKTIL DYSFUNKTION

PDE-hämmare

<p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>Sildenafil, tadalafil och vardenafil metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering med atazanavir kan resultera i ökade koncentrationer av PDE5-hämmaren och en ökning av PDE5-associerade</p>	<p>Patienter bör varnas för dessa möjliga biverkningar vid användning av PDE5-hämmare för erektil dysfunktion med atazanavir (se avsnitt 4.4). Se även PULMONELL ARTERIELL HYPERTENSION i</p>
---	--	---

	biverkningar, inklusive hypotension, synförändringar och priapism. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning.	denna tabell för ytterligare information om samtidig administrering av atazanavir med sildenafil.
ÖRTPREPARAT		
Johannesört (<i>hypericum perforatum</i>)	Samtidig administrering av johannesört med atazanavir kan förväntas resultera i en signifikant minskning av plasmanivåerna för atazanavir. Denna effekt kan bero på induktion av CYP3A4. Det föreligger risk för förlust av behandlingseffekt och utveckling av resistens (se avsnitt 4.3).	Samtidig administrering av atazanavir med produkter som innehåller johannesört är kontraindicerat.
HORMONELLA PREVENTIVMEDEL		
Etinylestradiol 25 µg + norgestimat	Etinylestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%)	Om perorala preventivmedel administreras samtidigt med

<p>(atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p>	<p> Etinylestradiol C_{max} ↓ 16% (↓26% ↓5%) Etinylestradiol C_{min} ↓ 37% (↓45% ↓29%) Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C_{max} ↑6 8% (↑51% ↑88%) Norgestimat C_{min} ↑1 02% (↑77% ↑131%) Medan koncentrationen av etinylestradiol ökade med samtidig administrering av enbart atazanavir, på grund av att både UGT och CYP3A4 hämmas av atazanavir, blir nettoeffekten av atazanavir/ritonavir en minskning av etinylestradiolkoncent rationen på grund av den inducerande effekten av ritonavir. Ökningen av progestin-exponering </p>	<p> atazanavir/ritonavir, rekommenderas att preventivmedlet innehåller minst 30 µg av etinylestradiol och att patienten blir uppmanad att iaktta strikt följsamhet med detta preventivmedels dosering. Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir med andra hormonella preventivmedel eller preventivmedel innehållande progestogener förutom norgestimat har inte studerats och bör därför undvikas. En alternativ säker preventivmetod rekommenderas. </p>
---	--	---

	<p>en kan leda till relaterade biverkningar (t.ex. insulinresistens, dyslipidemi, akne och spotting), vilket eventuellt kan påverka följsamheten till behandlingen.</p>	
<p>Etinylestradiol 35 µg + noretisteron (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Etinylestradiol AUC ↑ 48% (↑ 31% ↑ 68%)</p> <p>Etinylestradiol Cmax ↑ 15% (↓ 1% ↑ 32%)</p> <p>Etinylestradiol Cmin ↑ 91% (↑ 57% ↑ 133%)</p> <p>Noretisteron AUC ↑ 110% (↑ 68% ↑ 162%)</p> <p>Noretisteron Cmax ↑ 67% (↑ 42% ↑ 196%)</p> <p>Noretisteron Cmin ↑ 262% (↑ 157% ↑ 409%)</p> <p>Ökningen av progestin-exponering en kan leda till relaterade biverkningar (t.ex. insulinresistens,</p>	

	dyslipidemi, akne och spotting), vilket eventuellt kan påverka följsamheten till behandlingen.	
LIPIDSÄNKANDE MEDEL		
<i>HMG-CoA reductashämmare</i>		
Simvastatin Lovastatin	Simvastatin och lovastatin är synnerligen beroende av CYP3A4 för sin metabolism och samtidig administrering med atazanavir kan resultera i ökade koncentrationer.	Samtidig administrering av simvastatin eller lovastatin med atazanavir är kontraindicerad på grund av en ökad risk för myopati inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.3).
Atorvastatin	Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan också öka med atorvastatin som också metaboliseras av CYP3A4.	Samtidig administrering av atorvastatin och atazanavir rekommenderas inte. Om användning av atorvastatin bedöms absolut nödvändig ska lägsta möjliga dos av atorvastatin användas under noggrann säkerhetsövervakning (se avsnitt 4.4).

Pravastatin Fluvastatin	Även om inte studerat så föreligger en potentiell risk för ökad exponering av pravastatin eller fluvastatin vid samtidig administrering med proteashämmare. Pravastatin metaboliseras inte av CYP3A4. Fluvastatin metaboliseras delvis av CYP2C9.	Försiktighet bör iakttas.
INHALERADE BETA-AGONISTER		
Salmeterol	Samtidig administrering med atazanavir kan resultera i förhöjda koncentrationer av salmeterol och en ökning av salmeterol-associerade biverkningar. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	Samtidig administrering av salmeterol med atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
OPIOIDER		

<p>Buprenorfin, QD, stabil underhållsdos (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Buprenorfin AUC ↑ 67%</p> <p>Buprenorfin C_{max} ↑ 37 %</p> <p>Buprenorfin C_{min} ↑ 69 %</p> <p>Norbuprenorfin AUC ↑ 105%</p> <p>Norbuprenorfin C_{max} ↑ 61%</p> <p>Norbuprenorfin C_{min} ↑ 101%</p> <p>Interaktionsmekanismen är CYP3A4 och UGT1A1 hämning. Atazanavirkoncentrationen (när det ges tillsammans med ritonavir) blev inte signifikant påverkad.</p>	<p>Samtidig administrering med atazanavir tillsammans med ritonavir kräver klinisk övervakning av sedation och kognitiva effekter. En dosreduktion av buprenorfin kan övervägas.</p>
<p>Metadon, stabil underhållsdos (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Ingen signifikant effekt på metadonkoncentrationen observerades. Med tanke på att låg dos av ritonavir (100 mg två gånger dagligen) inte har haft någon signifikant effekt på</p>	<p>Ingen dosjustering är nödvändig om metadon administreras samtidigt med atazanavir.</p>

	metadonkoncentrationen förväntas ingen interaktion om metadon administreras samtidigt med atazanavir.	
PULMONELL ARTERIELL HYPERTENSION		
<i>PDE5-hämmare</i>		
Sildenafil	Samtidig administrering med atazanavir kan resultera i förhöjda koncentrationer av PDE5-hämmaren och en ökning av biverkningar associerade med PDE5-hämmare. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	En säker och effektiv dos för sildenafil i kombination med atazanavir har inte fastställts vid behandling av pulmonell arteriell hypertension. Sildenafil är kontraindicerat för behandling av pulmonell arteriell hypertension (se avsnitt 4.3).
LUGNANDE MEDEL		
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam och triazolam metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4. Samtidig	Samtidig administrering av atazanavir med triazolam eller midazolam som ges

	<p>administrering med atazanavir kan orsaka en stor koncentrationsökning av dessa bensodiazepiner. Ingen interaktionsstudie har genomförts av samtidig administrering av atazanavir med bensodiazepiner. Baserat på data från andra CYP3A4-hämmare förväntas plasmakoncentrationen av midazolam bli signifikant högre när midazolam administreras oralt. Data från samtidig användning av andra proteashämmare tyder på en möjlig 3-4-faldig ökning av midazolams plasmanivåer.</p>	<p>oralt är kontraindicerad (se avsnitt 4.3), medan försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av atazanavir och midazolam givet parenteralt. Om atazanavir administreras samtidigt med parenteralt midazolam bör det ske på en intensivvårdsavdelning (IVA) eller en liknande miljö som garanterar noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk behandling vid eventuell andningsdepression och/ eller förlängd sedering. Dosjustering för midazolam bör övervägas, speciellt</p>
--	---	--

		om mer än en engångsdos av midazolam ges.
--	--	---

Om ritonavir sätts ut från den rekommenderade atazanavir bostrade behandlingsregimen (se avsnitt 4.4)

Samma rekommendationer kring läkemedelsinteraktioner gäller förutom att:

- samtidig administrering rekommenderas inte med tenofovir, boceprevir, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, protonpumpshämmare och buprenorfin.
- samtidig administrering med famotidin rekommenderas inte, men om så krävs, bör atazanavir utan ritonavir administreras antingen 2 timmar efter famotidin eller 12 timmar före. Ingen enskild dos av famotidin bör överstiga 20 mg, och den totala dagliga dosen av famotidin bör inte överstiga 40 mg.
- behovet av att överväga att
 - samtidig administrering av vorikonazol och atazanavir utan ritonavir kan påverka atazanavirkoncentrationen
 - samtidig administrering av flutikason och atazanavir utan ritonavir kan öka flutikason- koncentrationerna i förhållande till om flutikason ges ensamt
 - om ett oralt p-piller administreras med atazanavir utan ritonavir, rekommenderas det att det orala p-pillret innehåller högst 30 mikrogram av etinylestradiol
 - ingen dosjustering av lamotrigin krävs.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300-1000 graviditeter) tyder inte på någon missbildningstoxicitet av atazanavir. Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av Atazanavir Mylan med ritonavir kan övervägas under graviditet om de potentiella fördelarna uppväger den potentiella risken.

I kliniska studien AI424-182 administrerades atazanavir/ritonavir (300/100 mg eller 400/100 mg) i kombination med zidovudin/lamivudin till 41 gravida kvinnor i andra eller tredje trimestern. Sex av 20 (30%) kvinnor som fick atazanavir/ritonavir 300/100 mg och 13 av 21 (62%) som fick atazanavir/ritonavir 400/100 mg fick hyperbilirubinemi av grad 3-4. Det observerades inga fall av laktacidosis i kliniska studien AI424-182.

Studien utvärderade 40 spädbarn som fick antiretroviral profylaktisk behandling (som inte inkluderade atazanavir) och var negativa för hiv-1 DNA vid förlossningstillfället och/eller under de första 6 månaderna efter förlossningen. Tre av 20 spädbarn (15%) födda av kvinnor som behandlats med atazanavir/ritonavir 300/100 mg och 4 av 20 (20%) födda av kvinnor som behandlats med atazanavir/ritonavir 400/100 mg fick bilirubin av grad 3-4). Det sågs inga tecken på patologisk gulsot och 6 av 40 spädbarn i denna studie fick ljusterapi i maximalt 4 dagar. Det förekom inga rapporter av kärnikterus hos spädbarn.

För doseringsrekommendation, se avsnitt 4.2 och för farmakokinetiska data, se avsnitt 5.2.

Det är inte känt om Atazanavir Mylan med ritonavir administrerat till modern under graviditeten kommer att förvärra fysiologisk hyperbilirubinemi och leda till kärnikterus hos nyfödda och spädbarn. Under perioden före förlossningen bör ytterligare övervakning övervägas.

Amning

Atazanavir har påvisats i bröstmjolk. Som allmän regel rekommenderas att hiv-infekterade mödrar inte ammar sina barn, för att undvika överföring av hiv.

Fertilitet

I en preklinisk fertilitets- och tidig embryonal utvecklingsstudie i råtta, förändrades brunstcykeln utan någon effekt på parning eller fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör informeras om att yrsel har rapporterats vid behandling med regimer som innehåller atazanavir (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattad säkerhetsprofil

Atazanavir har utvärderats beträffande säkerhetsprofilen i kombinationsbehandling med andra antiretrovirala läkemedel i kontrollerade studier på 1806 vuxna patienter som fick atazanavir

400 mg en gång per dag (1151 patienter med en medianduration av 52 veckor och en maximalduration av 152 veckor) eller atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg en gång per dag (655 patienter med en medianduration av 96 veckor och en maximalduration av 108 veckor).

Biverkningar överensstämde mellan patienter som fick atazanavir 400 mg en gång per dag och patienter som fick atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg en gång per dag, bortsett från att gulsot och förhöjda bilirubinnivåer rapporterades oftare med atazanavir plus ritonavir.

Bland patienter som fick atazanavir 400 mg en gång per dag eller atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg en gång per dag rapporterades som mycket vanliga biverkningar med åtminstone ett möjligt samband med kombinationer innehållande atazanavir och en eller fler NRTI:er illamående (20%), diarré (10%) och gulsot (13%). Bland patienter som fick atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg var gulsotsfrekvensen 19%. I majoriteten av fallen rapporterades gulsot inom ett par dagar till några månader efter initiering av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Kronisk njursjukdom hos HIV-infekterade patienter som behandlats med atazanavir, med eller utan ritonavir, har rapporterats efter det att läkemedlet kommit ut på marknaden. En stor prospektiv observationsstudie har visat ett samband mellan en ökad förekomst av kronisk njursjukdom och kumulativ exponering för atazanavir/ritonavir-innehållande regimer hos HIV-infekterade patienter med en initialt normal eGFR. Detta samband

observerades oberoende av exponering för tenofoviridisoproxil. Regelbunden övervakning av njurfunktionen hos patienter bör bibehållas under hela behandlingsperioden (se avsnitt 4.4).

Tabulerad lista med biverkningar

Bedömningen av biverkningar för atazanavir är baserad på säkerhetsdata från kliniska studier och erfarenheter efter marknadsföring. Frekvensen definieras med följande grupperingar: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Immunsystemet:	mindre vanliga: överkänslighet
Metabolism och nutrition:	mindre vanliga: viktninskning, viktökning, anorexi, aptitökning
Psykiska störningar:	mindre vanliga: depression, desorientering, oro, sömnlöshet, sömnstörningar, onormala drömmar
Centrala och perifera nervsystemet:	vanliga: huvudvärk; mindre vanliga: perifer neuropati, synkope, minnesförlust, yrsel, sömnighet, dysgeusi
Ögon:	vanliga: okulär gulsot
Hjärtat:	mindre vanliga: torsades de pointesa

	sällsynta: QTc förlängninga, ödem, palpitation
Blodkärl:	mindre vanliga: hypertension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:	mindre vanliga: dyspné
Magtarmkanalen:	vanliga: kräkningar, diarré, magont, illamående, dyspepsi; mindre vanliga: pankreatit, gastrit, abdominal utspändhet aftös stomatit, flatulens, muntorrhet
Lever och gallvägar:	vanliga: gulsot; mindre vanliga: hepatit, kolelitas, kolestasa; sällsynta: hepatosplenomegali, kolekystita
Hud- och subkutan vävnad:	vanliga: hudutslag; mindre vanliga: erythema multiforme, toxiska hudutslag, DRESS syndrom (läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom), angioödem, nässelutslag, alopeci, klåda; sällsynta: Stevens-Johnson syndrom, vesikubullösa utslag, eksem, kärlutvidgning
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	mindre vanliga: muskelatrofi, artralgi, myalgi; sällsynta: myopati

Njurar och urinvägar:	mindre vanliga: nefrolitiasis, hematuri, proteinuri, pollakisuri, interstitiell nefrit, kronisk njursjukdom ^a ; sällsynta: njursmärtor
Reproduktionsorgan och bröstkörtel:	mindre vanliga: gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	vanliga: trötthet; mindre vanliga: bröstskorgssmärtor, sjukdomskänsla, pyrexia, asteni; sällsynta: gånggrubbning

a Dessa biverkningar identifierades efter det att läkemedlet kommit ut på marknaden, dock har frekvenserna uppskattats från en statistisk uträkning baserad på totala antalet patienter som behandlats med atazanavir i kontrollerade, randomiserade och andra tillgängliga kliniska prövningar (n=2321).

b Se beskrivning av utvalda biverkningar för ytterligare upplysningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hudutslag och relaterade syndrom

Utslagen är vanligen milda till måttliga makulopapulösa hudutslag som uppträder inom de 3 första veckorna efter att behandling med atazanavir inletts.

Stevens-Johnson syndrom (SJS), erythema multiforme, toxiska hudutslag och DRESS syndrom (läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom) har rapporterats vid användning av atazanavir (se avsnitt 4.4).

Avvikelse i laboratorievärden

Den vanligaste rapporterade avvikelser i laboratorievärden hos patienter som gavs kombinationer innehållande atazanavir och en eller fler NRTI:er var förhöjt totalbilirubin huvudsakligen rapporterade som förhöjt indirekt [okonjugerat] bilirubin (87%, grad 1,2,3 eller 4). Förhöjning av totalbilirubin av grad 3 eller 4 noterades hos 37% (6% grad 4) . Bland behandlingserfarna patienter behandlade med atazanavir 300 mg en gång per dag med 100 mg ritonavir en gång per dag, med en medianduration av 95 veckor, hade 53% totalbilirubinstegring av grad 3-4. Bland behandlingsnaiva patienter behandlade med atazanavir 300 mg en gång per dag och med 100 mg ritonavir en gång per dag med en

medianduration av 96 veckor, hade 48% totalbilirubinstegring av grad 3-4 (se avsnitt 4.4).

Andra betydande kliniska avvikelser i laboratorievärden (grad 3 eller 4) som rapporterades för $\geq 2\%$ av de patienter som fick kombinationer innehållande atazanavir och en eller flera NRTI:er inkluderade: förhöjt kreatinkinas (7%), förhöjt ALAT (5%), lågt antal neutrofiler (5%), förhöjt ASAT (3%) och förhöjt lipas (3%).

Två procent av patienterna behandlade med atazanavir uppvisade samtidig ALAT/ASAT-stegring av grad 3-4 och förhöjning av totalbilirubin av grad 3-4.

Pediatrik population

I kliniska studier på pediatrika patienter mellan 3 månader och < 18 års ålder var den genomsnittliga behandlingen med atazanavir 115 veckor. Säkerhetsprofilen i dessa studier var totalt sett jämförbara med vad som sågs hos vuxna. Asymtomatisk atrioventrikulär blockering av både första (23%) och andra graden (1%) rapporterades för pediatrika patienter. Den mest frekvent rapporterade avvikelser i laboratorievärden hos pediatrika patienter som fått atazanavir var förhöjda värden total bilirubin ($\geq 2,6$ gånger ULN, grad 3-4), vilket återfanns hos 45% av patienterna.

Andra speciella populationer

Patienter med samtidig infektion med hepatit B och/eller hepatit C virus.

I en klinisk studie AI424-020 med pediatrika patienter från 3 månader till < 18 års ålder som fick antingen det orala pulvret eller kapselformuleringen av atazanavir så var den genomsnittliga behandlingstiden 115 veckor. Säkerhetsprofilen i denna studie var totalt sett jämförbar med vad som setts hos vuxna. Asymtomatisk atrioventrikulär blockering av både första (23%) och andra graden (1%) rapporterades för pediatrika patienter. Den mest frekvent rapporterade avvikelserna i laboratorievärden hos pediatrika patienter som fått atazanavir var förhöjda värden total bilirubin (\geq 2,6 gånger ULN, grad 3-4), vilket återfanns hos 45% av patienterna.

I kliniska studierna AI424-397 och AI424-451, med pediatrika patienter mellan 3 månader och <11 års ålder var den genomsnittliga behandlingstiden med atazanavir oralt pulver 80 veckor. Inga dödsfall rapporterades. Säkerhetsprofilen i dessa studier var sammantaget jämförbar med tidigare pediatrika och vuxenstudier. Den mest frekvent rapporterade avvikelserna i laboratorievärden hos de pediatrika patienter som behandlades med atazanavir oralt pulver var förhöjda värden total bilirubin (\geq 2,6 gånger övre normalgränsen, grad 3-4 ; 16%) och förhöjt amylas (grad 3-4 ; 33%), generellt inte pankreasproducerat. I de här kliniska studierna rapporterades förhöjning av ALAT oftare hos pediatrika patienter än hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka

läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Erfarenhet av akut överdosering med atazanavir hos människa är begränsad. Enstaka doser på upp till 1200 mg har tagits av friska frivilliga utan symtomatiska obehag. Vid höga doser som leder till hög läkemedelsexponering kan gulsot på grund av indirekt (okonjugerad) hyperbilirubinemi (utan förändrade värden i leverfunktionstest) eller PR-intervallförlängningar observeras (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Behandling av överdos med atazanavir bör bestå av allmänt understödande åtgärder, inklusive övervakning av vitala funktioner och elektrokardiogram (EKG) och observationer av patientens kliniska status. Om befogat bör eliminering av oabsorberad atazanavir uppnås med emes eller magpumpning. Administrering av aktivt kol kan också användas för att hjälpa till att avlägsna oabsorberat läkemedel. Det finns ingen specifik antidot mot överdos av atazanavir. Eftersom atazanavir huvudsakligen metaboliseras av levern och är höggradigt proteinbundet är det inte troligt att dialys hjälper för att få bort signifikanta mängder av detta läkemedel.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antivirala medel för systemiskt bruk, proteashämmare, ATC-kod: J05AE08

Verkningsmekanism

Atazanavir är en azapeptid som hämmar hiv-1 proteas (PI). Substansen hämmar selektivt den virusspecifika bearbetningen av virala gag-polproteiner i hiv-1-infekterade celler och hindrar därmed bildande av mogna virioner och infektion av andra celler.

Virushämmande aktivitet *in vitro*

Atazanavir uppvisar hämmande aktivitet mot hiv-1 (inklusive alla testade subtyper) och hiv-2 i cellodlingar.

Resistens

Antiretroviralt behandlingsnaiva vuxna patienter

I kliniska prövningar med antiretroviralt behandlingsnaiva patienter som behandlades med icke-boostat atazanavir är I50L-substitution, ibland i kombination med förändring av A71V, den kännetecknande resistenssubstitutionen för atazanavir. Resistens mot atazanavir var 3,5- till 29-faldig utan bevis på fenotypisk korsresistens mot andra PI (proteashämmare). I kliniska prövningar med antiretroviralt behandlingsnaiva patienter som behandlades med boostat atazanavir förekom inga I50L-substitutioner hos någon av de patienter som saknade PI-substitutioner vid studiestart. I sällsynta fall har N88S-substitutionen observerats hos atazanavirbehandlade patienter med virologisk svikt (med eller utan ritonavir). Medan detta kan bidra till minskad känslighet för atazanavir när det

inträffar med andra proteassubstitutioner, har N88S i sig själv inte alltid lett till fenotypisk resistens mot atazanavir eller haft någon bestående inverkan på klinisk effekt i kliniska studier.

Tabell 3. Nya substitutioner hos behandlingsnaiva patienter med terapivikt på atazanavir + ritonavir (Studie 138, 96 veckor)

Frekvens	Ny PI substitution (n=26) ^a
>20%	inga
10-20%	inga

^a Antal patienter med parade genotyper som klassificerades som virologisk svikt (hiv RNA \geq 400 kopior/ml). M184I/V-substitutionen uppträdde hos 5/26 atazanavir/ritonavir respektive 7/26 lopinavir/ritonavir patienter med virologisk svikt.

Antiretroviralt behandlingserfarna vuxna patienter

100 isolat från antiretroviralt behandlingserfarna patienter i studier 009, 043, och 045, som bedömdes ha virologisk svikt när de behandlades med atazanavir, atazanavir + ritonavir eller atazanavir + saquinavir visade sig ha utvecklat resistens mot atazanavir. Av de 60 isolat från patienter som fick atazanavir eller atazanavir + ritonavir uttryckte 18 (30%) fenotypen I50L, som tidigare beskrivits hos behandlingsnaiva patienter.

Tabell 4. Nya substitutioner hos behandlingserfarna patienter med terapivikt på atazanavir + ritonavir (Studie 045, 48 veckor)

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

^a Antal patienter med parade genotyper som klassificerades som virologisk svikt (hiv RNA \geq 400 kopior/ml).

^b Tio patienter hade fenotypisk resistens mot atazanavir + ritonavir vid studiestart (foldchange [FC]>5.2-faldig). FC-känslighet i cellodlingar jämfört med vildtypsreferens analyserades med PhenoSenseTM (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornien, USA)

Inga av de nya substitutionerna (se Tabell 4) är specifika för atazanavir och detta kan möjligen avspegla återkomsten av arkiverad resistens på atazanavir + ritonavir i den behandlingserfarna patientpopulationen i Studie 045.

Resistens hos antiretroviralt behandlingserfarna patienter uppstår huvudsakligen genom ackumulering av de större och mindre substitutioner som är involverade i proteashämmarresistens enligt tidigare beskrivningar.

Kliniska resultat

Hos antiretroviralt behandlingsnaiva vuxna patienter

Studie 138 är en internationell, randomiserad, öppen, prospektiv, multicenterprövning med behandlingsnaiva patienter, där atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg en gång per dag) jämförs med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg två gånger dagligen). Var och en av de båda kombinationerna administrerades med en fast dos av tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin (300 mg/200 mg tabletter en gång per dag). Atazanavir/ritonavirgruppen visade

liknande (inte sämre än) antiviral effekt jämfört med lopinavir/ritonavirgruppen bedömt på andelen patienter med hiv RNA < 50 kopior/ ml vid vecka 48 (Tabell 5).

Analyser av data efter 96 veckors behandling visade varaktig antiviral aktivitet. (Tabell 5)

Tabell 5: Effektergebnat i studie 138a

Parameter	Atazanavir/ritonavirb (300 mg/100 mg en gång per dag) n=440		Lopinavir/ritonavirc (400 mg/100 mg två gånger dagligen) n=443	
	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96
hiv RNA <50 kopior/ml, %				
Alla patienter ^d	78	74	76	68
Uppskattad differens [95% KI] ^d	Vecka 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Vecka 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Per protocol-analys ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Uppskattad differens ^e [95% KI]	Vecka 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Vecka 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
hiv RNA <50 kopior/ml, % enligt utgångskaraktensitika^d				
hiv RNA <100 000 kopior/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)

Parameter	Atazanavir/ritonavirb (300 mg/100 mg en gång per dag) n=440	Lopinavir/ritonavirc (400 mg/100 mg två gånger dagligen) n=443		
≥100 000 kopior/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4-tal <50 celler/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 till <100 celler/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 till <200 celler/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 celler/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
hiv RNA medelförändring från utgångsvärdet, log₁₀ kopior/ml				
Alla patienter	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³				
Alla patienter	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)

Parameter	Atazanavir/ritonavirb (300 mg/100 mg en gång per dag) n=440	Lopinavir/ritonavirc (400 mg/100 mg två gånger dagligen) n=443		
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³ enligt utgångskaraktäristika				
hiv RNA <100 000 kopior/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kopior/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a Utgångsmedelvärdet för antalet CD4-celler var 214 celler/mm³ (intervall 2 - 810 celler/mm³) och utgångsmedelvärdet för hiv-1 RNA i plasma var 4,94 log₁₀ kopior /ml (intervall 2,6 - 5,88 log₁₀ kopior/ml)

^b Atazanavir/RTV med tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dos 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen),

^c Lopinavir/RTV med tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dos 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen).

^d "Intent to treat"-analysen där saknade värden betraktas som misslyckanden.

^e "Per protocol"-analys: här exkluderades patienter som inte genomförde studien samt patienter med större protokollavvikelser.

^f Antal utvärderingsbara patienter.

*Data kring utsättande av ritonavir från atazanavirboostrad
behandlingsregim (se även avsnitt 4.4)*

Studie 136 (INDUMA)

I en öppen, randomiserad, jämförande studie efter en 26- till 30-veckors induktionsfas med atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg en gång dagligen och två NRTI, hade oboostat atazanavir 400 mg en gång dagligen och två NRTI som administrerades under en 48-veckors underhållsfas (n=87) en liknande antiviral effekt jämfört med atazanavir + ritonavir och två NRTI (n=85) hos hiv-infekterade patienter med fullt undertryckt hiv-replikation, enligt bedömning av andelen patienter med hiv-RNA <50 kopior/ml: 78% av patienterna på oboostat atazanavir och två NRTI jämfört med 75% på atazanavir + ritonavir och två NRTI.

Elva patienter (13%) i den oboostade atazanavirgruppen och 6 (7%) i atazanavir + ritonavir-gruppen fick virologiskt återfall. Fyra patienter i den oboostade atazanavirgruppen och två i atazanavir + ritonavir-gruppen hade hiv-RNA >500 kopior/ml under underhållsfasen. Ingen patient i någon av grupperna visade framträdande resistensutveckling mot proteashämmare. M184V substitutionen i omvänt transkriptas, som ger resistens mot lamivudin och emtricitabin, upptäcktes hos 2 patienter i den oboostade atazanavir- och 1 patient i atazanavir + ritonavir-gruppen.

Det var färre behandlingsavbrott i den oboostade atazanavirgruppen (1 vs 4 patienter i atazanavir + ritonavir-gruppen). Det var mindre hyperbilirubinemi och gulsot i den oboostade atazanavirgruppen jämfört med atazanavir + ritonavir-gruppen (18 respektive 28 patienter).

Hos antiretroviralt behandlingserfarna vuxna patienter

Studie 045 är en randomiserad, multicenterprövning där atazanavir/ritonavir (300 mg/100mg en gång dagligen) och atazanavir/saquinavir (400 mg/1200 mg en gång dagligen) jämförs med lopinavir + ritonavir (400/100 mg fast doskombination två gånger dagligen). Var och en av de tre kombinationerna administreras med tenofoviridisoproxilfumarat (se avsnitt 4.5 och 4.8) och en NRTI hos patienter med virologisk svikt efter två eller fler tidigare regimer med minst en PI, NRTI och NNRTI. För randomiserade patienter var medeldurationen för tidigare antiretroviral exponering 138 veckor för PI, 281 veckor för NRTI och 85 veckor för NNRTI. Vid studiestarten behandlades 34% av patienterna redan med en PI och 60% med en NNRTI. Femton av 120 patienter (13%) i behandlingsgruppen som fick atazanavir + ritonavir och 17 av 123 patienter (14%) i gruppen som fick lopinavir + ritonavir hade fyra eller fler av PI-substitutioner L10, M46, I54, V82, I84 och L90. Trettio två procent av patienterna i studien hade en virusstam med färre än två NRTI-substitutioner.

Den primära effektparametern var den genomsnittliga förändringen i hiv RNA från utgångsvärdet under 48 veckor (tabell 6).

Tabell 6: Effekresultat vid vecka 48^a och vid vecka 96 (Studie 045)

Parameter	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg en gång dagligen) n=120	LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg två gånger dagligen) n=123	Medelskillnad med tiden ("time-averaged difference") ATV/RTV-LPV/RTV

					[97,5% KI ^d]		
	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96	
hiv RNA medelförändring från utgångsvärdet, log₁₀ kopior/ml							
Alla patienter	-1,93 (n=90 ^e)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]	
hiv RNA <50 kopior/ml, %^f (svarande/utvärderbara)							
Alla patienter	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA	
hiv RNA <50 kopior/ml enligt utvalda PI substitutioner vid studiestart,^{f, g} % (svarande/utvärderbara)							
	0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
	3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
	≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³							
Alla patienter	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA	

^a Genomsnittligt utgångsvärde för antalet CD4-celler var 337 celler/mm³ (intervall: 14 -1543 celler/mm³) och genomsnittligt utgångsvärde för hiv-1 RNA i plasma var 4,4 log₁₀ kopior/ml (intervall: 2,6 - 5,88 log₁₀ kopior/ml).

- ^b ATV/RTV med tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosering 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen).
- ^c LPV/RTV med tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosering 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen).
- ^d Konfidensintervall.
- ^e Antal utvärderingsbara patienter.
- ^f "Intent to treat"-analysen där saknade värden betraktas som misslyckanden. Svarande patienter som stod på LPV/RTV som avslutade behandlingen före vecka 96 exkluderades från vecka 96 analysen. Andelen patienter med hiv RNA < 400 kopior/ml var 53% respektive 43% för ATV/RTV och 54% respektive 46% för LPV/RTV vid vecka 48 respektive vecka 96.
- ^g Utvalda substitutioner inkluderar alla förändringar vid positioner L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, och L90 (0-2, 3, 4 eller fler) vid studiestart.
NA = icke tillämplig.

Efter 48 veckors behandling var medelförändringen från utgångsvärdet i hiv RNA-nivåer för atazanavir + ritonavir och lopinavir + ritonavir likvärdig (inte sämre). Överensstämmande resultat erhöles med metoden "last observation carried forward" ("time-averaged difference" (medelskillnad med tiden) på 0,11, 97,5% konfidensintervall [-0,15, 0,36]). Med "as treated"-analysen där saknade värden exkluderades var andelen patienter med hiv RNA < 400 kopior/ml (< 50 kopior/ml) 55% (40%) för atazanavir + ritonavir och 56% (46%) för lopinavir + ritonavir.

Efter 96 veckors behandling mötte medelförändringarna från utgångsvärdet i hiv RNA-nivåer för atazanavir + ritonavir och lopinavir + ritonavir kriteriet för "non-inferiority" (inte sämre)

baserat på observerade fall. Överensstämmande resultat erhöles med analysmetoden "last observation carried forward". Med "as treated"-analysen där saknade värden exkluderades var andelen patienter med hiv RNA < 400 kopior/ml (< 50 kopior/ml) 84% (72%) för atazanavir + ritonavir och 82% (72%) för lopinavir + ritonavir. Det är viktigt att notera att totalt 48% av patienterna var kvar i studien vid tidpunkten för 96 - veckors analysen.

Kombinationen atazanavir + saquinavir visade sig vara underlägsen lopinavir + ritonavir.

Pediatrik population

Bedömningen av atazanavirs farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och effekt baseras på data från den öppna multicenter studien A1424-020 som genomfördes på patienter i åldrarna mellan 3 månader och 21 år. I denna studie fick totalt 182 pediatrika patienter (varav 81 antiretroviralnaiva och 101 antiretroviralerfarna) atazanavir (som kapsel eller oral formulering) en gång per dag, med eller utan ritonavir, i kombination med två NRTI.

Kliniska data som erhöles från denna studie är otillräckliga för att stödja användningen av atazanavir (med eller utan ritonavir) hos barn under 6 år.

Effektresultaten för de 41 pediatrika patienter från 6 år till < 18 år som gavs Atazanavir kapslar med ritonavir redovisas i tabell 7. För behandlingsnaiva pediatrika patienter var utgångsmedelvärdet för antalet CD4-celler 344 celler/mm³ (intervall 2-800 celler/mm³) medan utgångsmedelvärdet för hiv-1 RNA i plasma var 4,67 log₁₀

kopior/ml (intervall 3,70-5,00 log₁₀ kopior/ml). För behandlingserfarna pediatrika patienter var utgångsmedelvärdet för antalet CD4-celler 522 celler/mm³ (intervall 100-1157 celler/mm³) medan utgångsmedelvärdet för hiv-1 RNA i plasma var 4,09 log₁₀ kopior/ml (intervall 3,28-5,00 log₁₀ kopior/ml).

Tabell 7: Effektsresultat (pediatrika patienter från 6 års ålder till < 18 år) vid vecka 48 (studie A1424-020)		
Parameter	Behandlingsnaiva Atazanavir kapslar/ritonavir (300 mg/100 mg en gång dagligen) n=16	Behandlingserfarna Atazanavir kapslar/ritonavir (300 mg/100 mg en gång dagligen) n=25
hiv RNA <50 kopior/ml, % a		
Alla patienter	81 (13/16)	24 (6/25)
hiv RNA <400 kopior/ml, % a		
Alla patienter	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³		
Alla patienter	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
hiv RNA <50 kopior/ml enligt utvalda PI substitutioner vid studiestart,^c % (svarande/utvärderbara^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥4	NA	0 (0/3)

a "Intent to treat"-analysen där saknade värden betraktas som misslyckanden.

b Antal utvärderingsbara patienter.

^c PI major L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI minor:

L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Inkluderar patienter med resistensdata vid studiestart.

NA = icke tillämplig.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Atazanavirs farmakokinetik utvärderades hos friska frivilliga vuxna och hos hiv-infekterade patienter; signifikanta skillnader observerades mellan de två grupperna. Farmakokinetiken för atazanavir uppvisar en icke-linjär disposition.

Absorption

Hos hiv-infekterade patienter (n= 33, kombinerade studier), gav upprepade doser av atazanavir 300 mg en gång per dag med ritonavir 100 mg en gång per dag med föda, ett geometriskt genomsnittligt värde (CV%) av atazanavir C_{max} på 4466 (42%) ng/ml, tid till C_{max} cirka 2,5 timmar. Det geometriska genomsnittliga värdet (CV%) för atazanavir C_{min} och AUC var 654 (76%) ng/ml respektive 44185 (51%) ng/ml.

Hos hiv-infekterade patienter (n =13), gav upprepad dosering av atazanavir 400 mg (utan ritonavir) en gång dagligen med föda ett geometriskt medelvärde (CV%) för atazanavir C_{max} på 2298 (71) ng/ml, med tid till C_{max} på cirka 2,0 timmar. Det geometriska medelvärdet (CV%) för atazanavir C_{min} och AUC var 120 (109) ng/ml och 14874 (91) ng • h/ml, respektive.

Effekt av föda

Samtidig administrering av atazanavir och ritonavir med föda optimerar biotillgängligheten av atazanavir. Samtidig

administrering av atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg som engångsdos med en lätt måltid resulterade i en 33% AUC ökning och en 40% ökning av både C_{max} och 24-timmars koncentrationen av atazanavir jämfört med fastande tillstånd. Samtidig administrering med en måltid med hög fetthalt påverkade inte atazanavirs AUC jämfört med fastande tillstånd och C_{max} var inom 11% av fastevärdena. 24-timmars koncentrationen efter en måltid med hög fetthalt ökade med ungefär 33% på grund av fördröjd absorption; medianen för T_{max} ökade från 2,0 till 5,0 timmar. Administreringen av atazanavir med ritonavir med antingen en lätt måltid eller måltid med hög fetthalt minskade variabiliteten hos AUC och C_{max} med ungefär 25% jämfört med fastande tillstånd. För att höja biotillgängligheten och minimera variabiliteten skall atazanavir tas med föda.

Distribution

Atazanavir var till cirka 86% bundet till humanserumproteiner över ett koncentrationsintervall på 100 till 10 000 ng/ml. Atazanavir binds till både alfa-1-syraglykoprotein (AAG) och albumin i liknande omfattning (89% respektive 86% vid 1000 ng/ml). I en studie med upprepade dosering till hiv-infekterade patienter som fick 400 mg atazanavir en gång per dag med en lätt måltid i 12 veckor, kunde atazanavir detekteras i cerebrospinalvätska och semen.

Biotransformation

Studier på människa och *in vitro* studier med humanlevermikrosomer har visat att atazanavir huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4 isozym till oxygeneterade metaboliter.

Metaboliterna utsöndras sedan i gallan som antingen fria eller glukuroniderade metaboliter. Andra mindre metabolismvägar består av N-dealkylering och hydrolys. Två atazanavirmetaboliter har karakteriserats i plasma i relativt låga koncentrationer. Ingentenda av metaboliterna uppvisade *in vitro* antiviral aktivitet.

Eliminering

Efter en engångsdos på 400 mg av ¹⁴C-atazanavir, återfanns 79% respektive 13% av den totala radioaktiviteten i avföring respektive urin. Oförändrat läkemedel bidrog med cirka 20% respektive 7% av den administrerade dosen i avföring respektive urin. Genomsnittlig utsöndring i urin av oförändrat läkemedel var 7% efter 2 veckors dosering med 800 mg en gång per dag. Hos hiv-infekterade vuxna patienter (n= 33, kombinerade studier) var den genomsnittliga halveringstiden inom doseringsintervallet för atazanavir 12 timmar vid steady state efter en dos på 300 mg en gång per dag med ritonavir 100 mg en gång per dag intaget samtidigt med en lätt måltid.

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

Hos friska personer var elimination via njurarna av oförändrat atazanavir cirka 7% av den administrerade dosen. Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga för atazanavir med ritonavir hos patienter med njurinsufficiens. Atazanavir (utan ritonavir) har studerats hos vuxna patienter med svårt nedsatt njurfunktion (n=20), inkluderande de patienter som får hemodialys, vid multipla doser om 400 mg en gång dagligen. Trots att denna prövning har vissa begränsningar (t.ex. har koncentrationer av obundet

läkemedel inte studerats), visar resultaten att atazanavirs farmakokinetiska parametrar minskade med 30% till 50% hos patienter som får hemodialys i jämförelse med patienter med normal njurfunktion. Mekanismen för denna nedgång är okänd. (Se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Atazanavir metaboliseras och elimineras primärt av levern. Atazanavir (utan ritonavir) har studerats hos vuxna patienter med måttlig till svår nedsatt leverfunktion (14 Child-Pugh klass B och 2 Child-Pugh klass C-patienter) efter en engångsdos på 400 mg. Den genomsnittliga AUC (0- ∞) var 42% högre hos patienter med nedsatt leverfunktion än hos friska försökspersoner. Den genomsnittliga halveringstiden för atazanavir hos patienter med nedsatt leverfunktion var 12,1 timmar jämfört med 6,4 timmar hos friska försökspersoner. Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för atazanavir efter en 300 mg dos med ritonavir har inte studerats. Koncentrationerna av atazanavir med eller utan ritonavir väntas öka hos patienter med måttlig eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Ålder/kön

En studie av farmakokinetiken för atazanavir utfördes på 59 friska män och kvinnor (29 unga, 30 äldre). Det fanns inga kliniskt påtagliga farmakokinetiska skillnader baserat på ålder eller kön.

Ras

En populationsfarmakokinetisk analys från Fas II tydde inte på någon skillnad i farmakokinetiken för atazanavir mellan olika raser.

Graviditet

Farmakokinetiska data från hiv-infekterade gravida kvinnor som får atazanavirkapslar med ritonavir presenteras i tabell 8.

Tabell 8: Steady-state farmakokinetik, atazanavir med ritonavir i hiv-infekterade gravida kvinnor efter födointag

	atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg		
Farmakokinetisk parameter	2a trimestern (n=9)	3e trimestern (n=20)	efter förlossning ^a (n=36)
C _{max} ng/ml Geometriskt medelvärde (CV%)	3 729,09 (39)	3 291,46 (48)	5 649,10 (31)
AUC ng•h/ml Geometriskt medelvärde (CV%)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
C _{min} ng/mlb Geometriskt medelvärde (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1 420,64 (47)
<p>^a Toppvärden för koncentration och AUC för atazanavir var ungefär 26-40% högre i perioden efter förlossning (4-12 veckor) jämfört med det som observerats historiskt i hiv-infekterade icke-gravida patienter. Dalkoncentrationen i plasma för atazanavir var ungefär 2 gånger högre i perioden efter förlossning jämfört med det som observerats historiskt i hiv-infekterade icke-gravida patienter.</p>			

	atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg		
Farmakokinetisk parameter	2a trimestern (n=9)	3e trimestern (n=20)	efter förlossning a (n=36)
b C _{min} är koncentrationen 24 timmar efter doseringstillfället.			

Pediatrik population

Eliminationen i förhållande till kroppsvikt tenderar att vara högre hos yngre barn. Detta medför att högre "peak to trough"-ratio observeras, men med rekommenderade doser är den observerade geometriska genomsnittliga exponeringen (C_{min}, C_{max} och AUC) hos pediatrika patienter likanande de som observerats hos vuxna patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med upprepade doser, genomförda på mus, råtta och hund var atazanavirrelaterade fynd i allmänhet begränsade till levern och inkluderade vanligen minimal till lätt förhöjning i serumbilirubin och leverenzymmer, hepatocellulär vakuolisering och hypertrofi och endast hos mus (honor) noterades singelcellsnekros i lever. Systemisk exponering för atazanavir hos mus (hanar), råtta och hund vid doser associerade med leverförändringar var åtminstone lika med värden observerade hos människor som givits 400 mg en gång per dag. Hos mus (honor) var atazanavirexponeringen vid den dos som gav singelcellsnekros 12 gånger exponeringen hos människor som ges 400 mg en gång per dag. Serumkolesterol och glukos var minimalt till lätt förhöjt hos råtta, men inte hos mus eller hund.

Under *in vitro* studier, hämmades den klonade humana hjärtkaliumkanalen, hERG, med 15% vid en

atazanavirkoncentration (30 µM) motsvarande 30 gånger den fria läkemedelskoncentrationen vid C_{max} i människa. Liknande atazanavirkoncentrationer ökade aktionspotentialens duration (APD₉₀) med 13% i en Purkinjetrådsstudie på kanin.

Elektrokardiografiska förändringar (sinusbradykardi, förlängning av PR-intervallet, förlängning av QT-intervallet och förlängning av QRS-komplexet) observerades endast i en initial 2-veckors toxicitetsstudie med oral tillförsel utförd på hund. Påföljande 9-månaders orala toxicitetsstudier på hundar visade inga substansrelaterade elektrokardiografiska förändringar. Den kliniska relevansen av dessa prekliniska data är okänd. Potentiella effekter på hjärtat hos människa med denna produkt kan inte uteslutas (se avsnitt 4.4 och 4.8). Risken för PR-förlängning bör beaktas i händelse av överdosering (se avsnitt 4.9).

I en studie på råtta med avseende på fertilitet och tidig fosterutveckling, påverkade atazanavir östruscykeln utan några effekter på parning eller fertilitet. Inga teratogena effekter observerades hos råtta eller kanin vid doser som var toxiska för moderdjuret. Hos dräktiga kaniner observerades synliga skador i mage och tarmar i döda eller döende honor vid doser, givna till modern, som var 2 till 4 gånger den högsta dosen som administrerades i den definitiva embryoutvecklingsstudien. Vid bedömning av pre- och postnatal utveckling på råtta såg en övergående minskning av kroppsvikten hos avkomman vid en för modern toxisk dos av atazanavir. Systemisk exponering för atazanavir vid doser som resulterade i toxicitet för modern var åtminstone lika med eller en aning högre än den som observerades hos människor som fått 400 mg en gång per dag.

Atazanavir var negativt i en Ames "reverse-mutation"-test men inducerade kromosomala avvikelser *in vitro* både i frånvaro och närvaro av metabolisk aktivering. I *in vivo* studier på råttor inducerade atazanavir inte mikrokärnor i benmärg, DNA-skada i duodenum ("comet"-test), eller "unscheduledDNA repair" i levern vid plasma- och vävnadskoncentrationer överstigande de som var klastogena *in vitro*.

I långtids carcinogenicitetsstudier med atazanavir på mus och råttor syntes en ökad förekomst av benigna leveradenom endast hos mus av honkön. Den ökade förekomsten av benigna leveradenom hos mus av honkön var troligen sekundär till cytotoxiska leverförändringar manifesterade som singelcellsnekros och anses inte ha någon relevans för människa vid avsedd terapeutisk exponering. Det förekom inga tumorogena fynd hos mus av honkön eller hos råttor.

Atazanavir ökade grumligheten i bovina hornhinnor i en *in vitro* okulär irritationsstudie, vilket kan tolkas som att substansen kan vara irriterande vid direktkontakt med ögat.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Laktosmonohydrat

Krospovidon

Magnesiumstearat

Kapselskallock 150 mg

Järnoxid röd (E172)
Titandioxid (E171)
Patentblått V (E131)
Gelatin

Kapselskalkropp 150 mg

Titandioxid (E171)
Patentblått V (E131)
Gelatin

Kapselskallock 200 mg

Titandioxid (E171)
Indigotin (E132)
Gelatin

Kapselskalkropp 200 mg

Järnoxid gul (E172)
Titandioxid (E171)
Patentblått V (E131)
Gelatin

Kapselskallock 300 mg

Järnoxid gul (E172)
Järnoxid röd (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatin

Kapselskalkropp 300 mg

Järnoxid röd (E172)

Titandioxid (E171)

Patentblått V (E131)

Gelatin

Tryckfärg

Shellack

Propylenglykol

Ammoniaklösning, koncentrerad

Järnoxid svart (E172)

Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

För burkar: Använd inom 90 dagar efter öppnandet

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25°C. Förvaras i originalförpackningen.

Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

150 mg

OPA/Aluminium/PVC – Aluminiumblister innehållande 60, 60 x 1 (endos) kapslar.

PVC/PVDC/Aluminiumblister innehållande 60, 60 x 1 (endos) kapslar.

HDPE-burk med skruvlock av polypropylen innehållande 60 kapslar.

200 mg

OPA/Aluminium/PVC – Aluminiumblister innehållande 60, 60 x 1 (endos) kapslar.

PVC/PVDC/Aluminiumblister innehållande 30, 60, 60 x 1 (endos) kapslar. HDPE-burk med skruvlock av polypropylen innehållande 60 kapslar.

300 mg

OPA/Aluminium/PVC – Aluminiumblister innehållande 30, 30 x 1 (endos) kapslar. PVC/PVDC/Aluminiumblister innehållande 30, 30 x 1 (endos) kapslar.

HDPE-burk med skruvlock av polypropylen innehållande 30, 90 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1091/001

EU/1/16/1091/002

EU/1/16/1091/003

EU/1/16/1091/004

EU/1/16/1091/005

EU/1/16/1091/006

EU/1/16/1091/007

EU/1/16/1091/008

EU/1/16/1091/009

EU/1/16/1091/010

EU/1/16/1091/011

EU/1/16/1091/012

EU/1/16/1091/013

EU/1/16/1091/014

EU/1/16/1091/015

EU/1/16/1091/016

EU/1/16/1091/017

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 22 augusti 2016

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1/2020