

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Accord 200 mg harde kapsler
Atazanavir Accord 300 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Atazanavir Accord 200 mg harde kapsler
Hver kapsel inneholder atazanavirsulfat tilsvarende 200 mg atazanavir.

Hjelpestoff med kjent effekt: 109 mg laktose pr. kapsel
0,0007 mg paraoransje FCF (E110) pr. kapsel

Atazanavir Accord 300 mg harde kapsler
Hver kapsel inneholder atazanavirsulfat tilsvarende 300 mg atazanavir.

Hjelpestoff med kjent effekt: 163 mg laktose pr. kapsel
0,41 mg paraoransje FCF (E110) pr. kapsel

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Atazanavir Accord 200 mg harde kapsler
Off-white til lysegult granulat fylt i harde gelatinkapsler med ca. 21,4 mm lengde med grønn ugjennomsiktig hette merket med "H" i svart, og lysegrønn ugjennomsiktig hoveddel merket med "A7" i svart.

Atazanavir Accord 300 mg harde kapsler
Off-white til lysegult granulat fylt i harde gelatinkapsler med ca. 23,5 mm lengde med oransje ugjennomsiktig hette merket med "H" i svart, og grønn ugjennomsiktig hoveddel merket med "A8" i svart.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Basert på tilgjengelige virologiske og kliniske data fra voksne pasienter forventes det ingen nytte hos pasienter med stammer som er resistente mot multiple proteasehemmere (≥ 4 proteasehemmermutasjoner).

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Voksne

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

Pediatrisk pasienter (6 år inntil 18 år og som veier minst 15 kg)

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

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

Kroppsvekt (kg)	atazanavirdose én gang daglig	ritonavirdose én gang daglig ^a
15 til mindre enn 35	200 mg	100 mg
minst 35	300 mg	100 mg

^a Ritonavir kapsler, tabletter eller mikstur.

Pediatriske pasienter (minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg): andre formuleringer av dette legemidlet kan være tilgjengelig for pediatriske pasienter som er minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg (se preparatomtalen for atazanavir mikstur). Det er anbefalt å bytte fra andre formuleringer til kapsler så snart pasientene greier å svelge kapsler konsekvent.

Ved overgang fra én formulering til en annen kan det være nødvendig å endre dosen. Se doseringstabellen for den spesifikke formuleringen (se preparatomtalen for atazanavir oralt pulver).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Graviditet og etter fødselen

Under svangerskapets andre og tredje trimester:

Atazanavir Accord 300 mg med ritonavir 100 mg vil muligens ikke gi tilstrekkelig eksponering for atazanavir, særlig når atazanaviraktiviteten eller hele regimet kan bli satt i fare på grunn av legemiddelresistens. Fordi det er begrensede data tilgjengelig og fordi det er variasjoner mellom gravide pasienter kan det vurderes å benytte terapikontroll (TDM) for å sikre adekvat eksponering.

Risiko for ytterligere nedsatt atazanavireksponering er forventet når atazanavir gis sammen med legemidler som er kjent for å redusere dets eksponering (for eksempel tenofoviridisoproksil eller H₂-reseptorantagonister).

- Hvis tenofovirdisoproksil eller en H₂-reseptorantagonist er nødvendig, kan en doseøkning til 400 mg Atazanavir Accord med ritonavir 100 mg med TDM vurderes (se pkt. 4.6 og 5.2).
- Det anbefales ikke å bruke Atazanavir Accord med ritonavir til gravide pasienter som får både tenofovirdisoproksil og en H₂-reseptorantagonist.

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

Etter fødselen:

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

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

Pediatriske pasienter (under 3 måneder)

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

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Kapslene skal svelges hele.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Atazanavir Accord er kontraindisert hos pasienter med alvorlig leversvikt (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Atazanavir Accord med ritonavir er kontraindisert hos pasienter med moderat leversvikt (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

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

Kombinasjon med rifampicin (se pkt. 4.5).

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

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

Samtidig administrasjon med legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert den faste dosekombinasjonen elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med den faste dosekombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med preparater som inneholder johannesurt/prikkperikum (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig administrasjon av atazanavir med ritonavir ved doser på mer enn 100 mg én gang daglig har ikke blitt klinisk evaluert. Bruk av høyere doser av ritonavir kan endre sikkerhetsprofilen til atazanavir (virkninger på hjertet, hyperbilirubinemi), og anbefales derfor ikke. Bare når atazanavir med ritonavir

blir administrert samtidig med efavirenz kan en doseøkning av ritonavir til 200 mg én gang daglig vurderes. I så fall er nøye klinisk monitorering påkrevd (se Interaksjon med andre legemidler nedenfor).

Pasienter med andre sykdommer samtidig

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

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

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

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

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

Vekt og metabolske parametre

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

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

Hyperbilirubinemi

Reversible økninger i indirekte (ukonjugert) bilirubin forbundet med hemming av UDP-glukuronosyl transferase (UGT) har forekommet hos pasienter som får atazanavir (se pkt. 4.8). Økning i hepatiske transaminaser som forekommer med økning av bilirubin hos pasienter som får Atazanavir Accord bør evalueres for alternative etiologier. Annen antiretroviral behandling enn atazanavir bør kanskje vurderes dersom gulsott eller skleral ikterus er uakseptabelt for en pasient. Dosereduksjon av atazanavir anbefales ikke fordi det kan resultere i tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.

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

Seponering av ritonavir kun under kontrollerte betingelser

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

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

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

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

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

Gallesteinsykdom

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

Kronisk nyresykdom

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

Nyresteinsykdom

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

Immunt reaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Utslett og assosierte syndromer

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

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

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

Interaksjon med andre legemidler

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

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

Atazanavir metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4. Samtidig administrasjon av atazanavir med ritonavir og legemidler som induserer CYP3A4 anbefales ikke (se pkt. 4.3 og 4.5).

PDE-5-hemmere som brukes til behandling av erektil dysfunksjon: særlig forsiktighet bør utvises ved forskrivning av PDE-5-hemmere (sildenafil, tadalafil eller vardenafil) for behandling av erektil dysfunksjon hos pasienter som får atazanavir. Samtidig administrering av atazanavir med disse legemidlene forventes å øke konsentrasjonen av disse vesentlig, og kan føre til PDE-5-assosierte bivirkninger som hypotensjon, synsforstyrrelser og priapisme (se pkt. 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet

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

Effekt

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

Hjelpestoffer

Laktose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Når atazanavir og ritonavir administreres samtidig, er det mulig at den metabolske interaksjonsprofilen for ritonavir kan dominere fordi ritonavir er en mer potent CYP3A4-hemmer enn atazanavir.

Preparatomtalen for ritonavir må konsulteres før behandling med atazanavir og ritonavir settes i gang.

Atazanavir metaboliseres i leveren via CYP3A4. Det hemmer CYP3A. Atazanavir skal ikke brukes samtidig med legemidler som er substrater for CYP3A4 og har et smalt terapeutisk vindu: kvetiapin, lurasidon, afluzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, oralt administrert midazolam, lomitapid og ergotalkaloider, spesielt ergotamin og dihydroergotamin (se pkt. 4.3).

Samtidig administrasjon av atazanavir med legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert fast dosekombinasjon av elbasvir/grazoprevir er kontraindisert. Dette skyldes en økning i plasmakonsentrasjoner av grazoprevir og elbasvir, og en potensiell økt risiko for ALAT-økning forbundet med økt konsentrasjon av grazoprevir (se pkt. 4.3). Samtidig administrasjon av Atazanavir Accord med fast dosekombinasjon av glekaprevir/pibrentasvir er kontraindisert grunnet den potensielt økte risikoen for ALAT-økninger som følge av en signifikant økning i plasmakonsentrasjoner av glekaprevir og pibrentasvir (se pkt. 4.3).

Andre interaksjoner

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

Dersom seponering av ritonavir er medisinsk påkrevd under kontrollerte betingelser (se pkt. 4.4), bør man være spesielt oppmerksom med hensyn til interaksjoner med atazanavir som kan være annerledes i fravær av ritonavir (se informasjon i tabell 2 under).

Tabell 2: Interaksjoner mellom atazanavir og andre legemidler

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
-------------------------------------	-------------	---

MIDLER MOT ANTI-HCV		
Grazoprevir 200 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg én gang daglig)	Atazanavir AUC: ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atazanavir Cmax: ↑12 % (↑1 % ↑24 %) Atazanavir Cmin: ↑23 % (↑13 % ↑134 %) Grazoprevir AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) Grazoprevir Cmax: ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Grazoprevir Cmin: ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %) Konsentrasjonen av grazoprevir økte kraftig når det ble gitt samtidig med atazanavir/ritonavir.	Samtidig administrasjon av atazanavir og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert på grunn av en betydelig økning i plasmakonsentrasjonen av grazoprevir som er assosiert med en potensiell økt risiko for forhøyede ALAT-verdier (se pkt. 4.3).
Elbasvir 50 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg én gang daglig)	Atazanavir AUC: ↑7 % (↓2 % ↑17 %) Atazanavir Cmax: ↑2 % (↓4 % ↑8 %) Atazanavir Cmin: ↑15 % (↑2 % ↑29 %) Elbasvir AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) Elbasvir Cmax: ↑315 % (↑246 % ↑397 %) Elbasvir Cmin: ↑545 % (↑451 % ↑654 %) Konsentrasjonen av elbasvir økte når det ble gitt samtidig med atazanavir/ritonavir	
Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voksilaprevir 100 mg enkeltdose* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg én gang daglig)	Sofosbuvir AUC : ↑40 % (↑25 % ↑57 %) Sofosbuvir Cmax : ↑29 % (↑9 % ↑52 %) Velpatasvir AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) Velpatasvir Cmax : ↑29 % (↑7 % ↑56 %) Voksilaprevir AUC : ↑331 % (↑276 % ↑393 %) Voksilaprevir Cmax : ↑342 % (↑265 % ↑435 %) * Mangel på farmakokinetiske interaksjonsgrenser 70–143 % Effekt på atazanavir- og ritonavireksponering har ikke blitt undersøkt. Forventet: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir Interaksjonsmekanismen mellom atazanavir/ritonavir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir er hemming av OATP1B, Pgp og CYP3A.	Samtidig administrasjon av atazanavir med preparater som inneholder voksilaprevir forventes å øke konsentrasjonen av voksilaprevir. Samtidig administrasjon av atazanavir og behandlingsregimer med voksilaprevir er ikke anbefalt.
Glekaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg én gang daglig*)	Glekaprevir AUC : ↑553 % (↑424 % ↑714 %) Glekaprevir Cmax : ↑306 % (↑215 % ↑423 %) Glekaprevir Cmin : ↑1330 % (↑885 % ↑1970 %)	

	Pibrentasvir AUC : ↑64 % (↑48 % ↑82 %) Pibrentasvir C_{max} : ↑29 % (↑15 % ↑45 %) Pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168 %) *En effekt av atazanavir og ritonavir på den første dosen av glekaprevir og pibrentasvir er rapportert.	følge av en signifikant økning i plasmakonsentrasjoner av glekaprevir og pibrentasvir (se pkt. 4.3)
ANTIRETROVIRALE MIDLER		
<i>Proteasehemmere:</i> Samtidig administrasjon av atazanavir/ritonavir og andre proteasehemmere er ikke undersøkt, men forventes å øke eksponeringen av andre proteasehemmere. Slik samtidig administrasjon anbefales derfor ikke.		
Ritonavir 100 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg én gang daglig) Studier utført på HIV-infiserte pasienter.	Atazanavir AUC: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)* Atazanavir C_{max}: ↑120 % (↑56 % ↑211 %)* Atazanavir C_{min}: ↑713 % (↑359 % ↑1339 %)* * I en kombinasjonsanalyse ble atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg (n=33) sammenlignet med atazanavir 400 mg uten ritonavir (n=28). Mekanismen for interaksjon mellom atazanavir og ritonavir er hemming av CYP3A4.	Ritonavir 100 mg én gang daglig brukes som farmakokinetisk forsterker for atazanavir.
Indinavir	Indinavir er forbundet med indirekte ukonjugert hyperbilirubinemi på grunn av hemming av UGT.	Samtidig administrasjon av atazanavir og indinavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).
<i>Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTIs)</i>		
Lamivudin 150 mg to ganger daglig + zidovudin 300 mg to ganger daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Ingen signifikant effekt på lamivudin- og zidovudinkonsentrasjonene ble observert.	På grunnlag av disse dataene og fordi det ikke forventes at ritonavir vil ha noen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til NRTIs, forventes det ikke at samtidig administrasjon av disse legemidlene og atazanavir vil medføre en signifikant endring i eksponeringen for legemidlene som ble administrert samtidig.
Abakavir	Samtidig administrasjon av abakavir og atazanavir forventes ikke å signifikant endre eksponeringen for abakavir.	
Didanosin (bufrede tabletter) 200 mg/stavudin 40 mg, begge enkeltdoser (atazanavir 400 mg enkeltdose)	Atazanavir, samtidig administrasjon med ddI+d4T (fastende) Atazanavir AUC ↓87 % (↓92 % ↓79 %) Atazanavir C_{max} ↓89 % (↓94 % ↓82 %) Atazanavir C_{min} ↓84 % (↓90 % ↓73 %) Atazanavir, dosert 1 time etter ddI+d4T (fastende) Atazanavir AUC ↔3 % (↓36 % ↑67 %) Atazanavir C_{max} ↑12 % (↓33 % ↑18 %)	Didanosin skal tas på fastende mage 2 timer etter atazanavir tatt sammen med mat. Samtidig administrasjon av stavudin og atazanavir forventes ikke å signifikant endre eksponeringen for stavudin.

	Atazanavir C_{min} $\leftrightarrow$ 3 % ($\downarrow$39 % $\uparrow$73 %) Atazanavirkonsentrasjonene ble kraftig redusert ved samtidig administrasjon med didanosin (bufrede tabletter) og stavudin. Mekanismen for interaksjonen er redusert oppløselighet av atazanavir ved økt pH, som skyldes et antacidum i didanosinbufrede tabletter. Det ble ikke observert noen signifikant effekt på konsentrasjonene av didanosin og stavudin.	
Didanosin (enterodrasjerte kapsler) 400 mg enkeltdose (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Didanosin (med mat) Didanosin AUC $\downarrow$34 % ($\downarrow$41 % $\downarrow$27 %) Didanosin C_{max} $\downarrow$38 % ($\downarrow$48 % $\downarrow$26 %) Didanosin C_{min} $\uparrow$25 % ($\downarrow$8 % $\uparrow$69 %) Det ble ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonene ved samtidig administrasjon med enterodrasjert didanosin, men administrasjon sammen med mat reduserte didanosinkonsentrasjonene.	
Tenofovirdisoproksil-fumarat 300 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig) 300 mg tenofovirdisoproksil-fumarat tilsvarer 245 mg tenofovirdisoproksil. Studier utført på HIV-infiserte pasienter	Atazanavir AUC $\downarrow$22 % ($\downarrow$35 % $\downarrow$6 %) * Atazanavir C_{max} $\downarrow$16 % ($\downarrow$30 % $\leftrightarrow$0 %) * Atazanavir C_{min} $\downarrow$23 % ($\downarrow$43 % $\uparrow$2 %) * * I en kombinasjonsanalyse av flere kliniske studier ble atazanavir/ritonavir 300/100 mg administrert samtidig med tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg (n=39) sammenlignet med atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33). Effekten av atazanavir/ritonavir i kombinasjon med tenofovirdisoproksil-fumarat hos behandlingserfarne pasienter har blitt demonstrert i klinisk studie 045 og hos behandlingsnaive pasienter i klinisk studie 138 (se pkt. 4.8 og 5.1). Mekanismen for interaksjonen mellom atazanavir og Tenofovirdisoproksilfumarat er ukjent.	Ved samtidig administrasjon med tenofovirdisoproksil-fumarat anbefales det at atazanavir 300 mg gis sammen med ritonavir 100 mg og tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg (som en enkeltdose med mat).
Tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig) 300 mg tenofovirdisoproksilfumarat tilsvarer 245 mg tenofovirdisoproksil.	Tenofovirdisoproksilfumarat AUC $\uparrow$37 % ($\uparrow$30 % $\uparrow$45 %) Tenofovirdisoproksilfumarat C_{max} $\uparrow$34 % ($\uparrow$20 % $\uparrow$51 %) Tenofovirdisoproksilfumarat C_{min} $\uparrow$29 % ($\uparrow$21 % $\uparrow$36 %)	Pasienter skal monitoreres nøye for tenofovirdisoproksilfumarat-assosierte bivirkninger, inkludert renale sykdommer.
<i>Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg én	Atazanavir (pm): alle administrert med	Samtidig administrasjon av

gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	mat Atazanavir AUC ↔0 % (↓9 % ↑10 %)* Atazanavir C _{max} ↑17 % (↑8 % ↑27 %)* Atazanavir C _{min} ↓42 % (↓51 % ↓31 %)*	efavirenz og atazanavir anbefales ikke (se pkt. 4.4)
Efavirenz 600 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 200 mg én gang daglig)	Atazanavir (pm): alle administrert med mat Atazanavir AUC ↔6 % (↓10 % ↑26 %) */** Atazanavir C _{max} ↔9 % (↓5 % ↑26 %) */** Atazanavir C _{min} ↔12 % (↓16 % ↑49 %) */** * Ved sammenligning med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig om kvelden uten efavirenz. Denne reduksjonen av atazanavir C _{min} , kan virke negativt på effekten av atazanavir. Mekanismen for interaksjonen mellom efavirenz/atazanavir er induksjon av CYP3A4. ** Basert på historisk sammenligning.	
Nevirapin 200 mg to ganger daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig) Studie utført på HIV-infiserte pasienter.	Nevirapin AUC ↑26 % (↑17 % ↑36 %) Nevirapin C _{max} ↑21 % (↑11 % ↑32 %) Nevirapin C _{min} ↑35 % (↑25 % ↑47 %) Atazanavir AUC ↓19 % (↓35 % ↑2 %) * Atazanavir C _{max} ↔2 % (↓15 % ↑24 %) * Atazanavir C _{min} ↓59 % (↓73 % ↓40 %) * * Ved sammenligning med atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg uten nevirapin. Denne reduksjonen av atazanavir C _{min} , kan virke negativt på effekten av atazanavir. Mekanismen for interaksjonen mellom nevirapin og atazanavir er induksjon av CYP3A4.	Samtidig administrasjon av nevirapin og atazanavir anbefales ikke (se pkt. 4.4)
Integrasehemmere		
Raltegravir 400 mg to ganger daglig (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC ↑41 % Raltegravir C _{max} ↑24 % Raltegravir C _{12hr} ↑77 % Mekanismen for interaksjonen er hemming av UGT1A1.	Dosejustering er ikke nødvendig for raltegravir.
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg to ganger daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Klaritromycin AUC ↑94 % (↑75 % ↑116 %) Klaritromycin C _{max} ↑50 % (↑32 % ↑71 %) Klaritromycin C _{min} ↑160 % (↑135 % ↑188 %) 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 %)	Det kan ikke gis anbefalinger om dosereduksjon. Forsiktighet bør derfor utvises dersom atazanavir blir administrert samtidig med klaritromycin.

	Atazanavir AUC ↑28 % (↑16 % ↑43%) Atazanavir C_{max} ↔6 % (↓7 % ↑20 %) Atazanavir C_{min} ↑91 % (↑66 % ↑121 %) Dosereduksjon av klaritromycin kan medføre subterapeutisk konsentrasjon av 14-OH klaritromycin. Mekanismen for interaksjonen mellom klaritromycin og atazanavir er hemming av CYP3A4.	
ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol 200 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Det er ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonene.	Ketokonazol og itrakonazol bør brukes med forsiktighet med atazanavir/ritonavir, høye doser av ketokonazol og itrakonazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.
Itrakonazol	Itrakonazol er, som ketokonazol, en potent hemmer så vel som substrat for CYP3A4.	
	Basert på data fra andre forsterkede proteasehemmere og ketokonazol, der AUC for ketokonazol viste en tredobbel økning, antas det at atazanavir/ritonavir øker konsentrasjonene av ketokonazol og itrakonazol.	
Vorikonazol 200 mg to ganger daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig) Personer med minst ett funksjonelt 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 %) Ritonavir AUC ↓12 % (↓17 % ↓7 %) Ritonavir C_{max} ↓9 % (↓17 % ↔0 %) Ritonavir C_{min} ↓25 % (↓35 % ↓14 %) Hos de fleste pasientene med minst ett funksjonelt CYP2C19-allel forventes en reduksjon i eksponering av både vorikonazol og atazanavir.	Samtidig administrasjon av vorikonazol og atazanavir med ritonavir anbefales ikke med mindre bruk av vorikonazol er berettiget ut fra en nytte-/risikovurdering for pasienten (se pkt. 4.4). Når det er nødvendig med behandling med vorikonazol bør genotyping av pasientens CYP2C19 utføres dersom dette er mulig. Dersom kombinasjonen ikke kan unngås er derfor følgende anbefalinger gitt på bakgrunn av CYP2C19-status: - hos pasienter med minst ett funksjonelt CYP2C19-allel anbefales tett klinisk monitorering for tap av effekt av både vorikonazol (kliniske tegn) og atazanavir (virologisk respons). - hos pasienter uten et funksjonelt CYP2C19-allel anbefales tett klinisk og laboratoriemonitorering av vorikonazolassosierte
Vorikonazol 50 mg to ganger daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig) Personer uten et funksjonelt CYP2C19-allel.	Vorikonazol AUC ↑561 % (↑451 % ↑699 %) Vorikonazol C_{max} ↑438 % (↑355 % ↑539 %) Vorikonazol C_{min} ↑765 % (↑571 % ↑1020 %) Atazanavir AUC ↓20 % (↓35 % ↓3 %) Atazanavir C_{max} ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) Atazanavir C_{min} ↓31 % (↓46 % ↓13 %) Ritonavir AUC ↓11 % (↓20 % ↓1 %) Ritonavir C_{max} ↓11 % (↓24 % ↑4 %) Ritonavir C_{min} ↓19 % (↓35 % ↑1 %) Hos et lite antall pasienter uten et funksjonelt CYP2C19-allel forventes signifikant forhøyet eksponering av	

	vorikonazol.	bivirkninger. Dersom genotyping ikke er mulig bør full monitorering av sikkerhet og effekt gjennomføres.
Flukonazol 200 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg én gang daglig)	Konsentrasjonene av atazanavir og flukonazol ble ikke signifikant endret når atazanavir/ritonavir ble administrert samtidig med flukonazol.	Dosejusteringer er ikke nødvendig for flukonazol og atazanavir.
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifabutin 150 mg to ganger ukentlig (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg én gang daglig)	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 %) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{max} ↑677 % (↑513 % ↑883 %) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{min} ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %) ** ** Ved sammenligning med 150 mg rifabutin én gang daglig alene. Total rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑119 % (↑78 % ↑169 %). I forutgående studier ble ikke farmakokinetikken til atazanavir påvirket av rifabutin.	Når gitt sammen med atazanavir/ritonavir er den anbefalte dosen av rifabutin 150 mg 3 ganger per uke på fastsatte dager (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Økt monitorering av rifabutinassosierte bivirkninger, inkludert nøytropeni og uveitt, er berettiget på grunn av en forventet økning i eksponering av rifabutin. Videre dosereduksjon av rifabutin til 150 mg to ganger ukentlig på fastsatte dager er anbefalt for pasienter som ikke tolererer dosen på 150 mg 3 ganger per uke. En bør merke seg at doseringen på 150 mg to ganger ukentlig muligens ikke gir en optimal eksponering for rifabutin, noe som kan føre til en risiko for rifamycinresistens og behandlingssvikt. Ingen dosejustering er nødvendig for atazanavir.
Rifampicin	Rifampicin er en sterk CYP3A4-induser og har vist å forårsake en reduksjon i atazanavir AUC på 72 % som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling. Forsøk på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av atazanavir eller andre proteasehemmere med ritonavir førte til høye frekvenser av leverbivirkninger.	Samtidig bruk av rifampicin og atazanavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIPSYKOTIKA		
Kvetiapin	Kvetiapinkonsentrasjonen forventes å øke på grunn av at atazanavir hemmer CYP3A4.	Samtidig administrasjon av kvetiapin og atazanavir er kontraindisert siden atazanavir kan øke kvetiapinrelatert toksisitet.

		Økt plasmakonsentrasjon av kvetiapin kan føre til koma (se pkt. 4.3).
Lurasidon	Atazanavir forventes å øke plasmanivået av lurasidon på grunn av CYP3A4-hemming	Samtidig administrasjon av lurasidon med atazanavir er kontraindisert, ettersom det kan øke lurasidonrelatert toksisitet (se pkt. 4.3)
SYRENØYTRALISERENDE MIDLER		
H2-reseptorantagonister		
Uten tenofovir		
Hos HIV-infiserte pasienter med den anbefalte atazanavir-/ritonavirdosen på 300/100 mg én gang daglig		Hos pasienter som ikke tar tenofovir bør en dose tilsvarende famotidin 20 mg to ganger daglig ikke overskrides dersom atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg administreres sammen med en H2-reseptorantagonist (f.eks. famotidin 40 mg to ganger daglig eller tilsvarende), kan en økning av atazanavir-/ritonavirdosen fra 300/100 mg til 400/100 mg vurderes.
Famotidin 20 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC ↓18 % (↓25 % ↑1 %) Atazanavir Cmax ↓20 % (↓32 % ↓7 %) Atazanavir Cmin ↔1 % (↓16 % ↑18 %)	
Famotidin 40 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC ↓23 % (↓32 % ↓14 %) Atazanavir Cmax ↓23 % (↓33 % ↓12 %) Atazanavir Cmin ↓20 % (↓31 % ↓8 %)	
Hos friske frivillige med en økt dose atazanavir/ritonavir på 400/100 mg én gang daglig		
Famotidin 40 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC ↔3 % (↓14 % ↑22 %) Atazanavir Cmax ↔2 % (↓13 % ↑8 %) Atazanavir Cmin ↓14 % (↓32 % ↑8 %)	
Med tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig (tilsvarende 245 mg tenofovirdisoproksil)		
Hos HIV-infiserte pasienter med den anbefalte atazanavir-/ritonavirdosen på 300/100 mg én gang daglig		Hos pasienter som tar tenofovirdisoproksilfumarat: Hvis atazanavir/ritonavir administreres samtidig med både tenofovirdisoproksilfumarat og en H2-reseptorantagonist, anbefales en doseøkning for atazanavir til 400 mg med 100 mg ritonavir. En dose tilsvarende famotidin 40 mg to ganger daglig bør ikke overskrides.
Famotidin 20 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC ↓21 % (↓34 % ↓4 %) * Atazanavir Cmax ↓21 % (↓36 % ↓4 %) * Atazanavir Cmin ↓19 % (↓37 % ↑5 %) *	
Famotidin 40 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* Atazanavir Cmax ↓23 % (↓36 % ↓8 %) * Atazanavir Cmin ↓25 % (↓47 % ↑7 %) *	
Hos HIV-infiserte pasienter med en økt atazanavir-/ritonavirdose på 400/100 mg én gang daglig		
Famotidin 20 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC ↑18 % (↑6,5 % ↑30 %)* Atazanavir Cmax ↑18 % (↑6,7 % ↑31 %)* Atazanavir Cmin ↑24 % (↑10 % ↑39 %)*	
Famotidin 40 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC ↔2,3 % (↓13 % ↑10 %)* Atazanavir Cmax ↔5 % (↓17 % ↑8,4 %)* Atazanavir Cmin ↔1,3 % (↓10 % ↑15%)*	
	* Sammenlignet med atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig og tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg, alle som enkeltdoser tatt med mat. Sammenlignet med atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg uten tenofovirdisoproksilfumarat, forventes atazanavirkonsentrasjonene å minske med ytterligere omtrent 20 %.	
	Mekanismen for interaksjonen er nedsatt	

	løselighet av atazanavir på grunn av økt intragastrisk pH ved bruk av H ₂ -blokkere.	
Protonpumpehemmere		
Omeprazol 40 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Atazanavir (am): 2 timer etter omeprazol Atazanavir AUC ↓61 % (↓65 % ↓55 %) Atazanavir C _{max} ↓66 % (↓62 % ↓49 %) Atazanavir C _{min} ↓65 % (↓71 % ↓59 %)	Samtidig administrasjon av atazanavir med ritonavir og protonpumpehemmere anbefales ikke. Hvis kombinasjonen blir vurdert som uunnngåelig, anbefales tett klinisk monitorering kombinert med en økning i dosen av atazanavir til 400 mg med 100 mg ritonavir. Doser av protonpumpehemmere sammenlignbare med omeprazol 20 mg skal ikke overskrides (se pkt. 4.4).
Omeprazol 20 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Atazanavir (am): 1 time etter omeprazol Atazanavir AUC ↓30 % (↓43 % ↓14 %) * Atazanavir C _{max} ↓31 % (↓42 % ↓17 %) * Atazanavir C _{min} ↓31 % (↓46 % ↓12 %) * * Ved sammenligning med atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig. Reduksjonen i AUC, C _{max} , og C _{min} ble ikke forhindret da en økt dose av atazanavir/ritonavir (400/100 mg én gang daglig) midlertidig ble separert fra omeprazol med 12 timer. Tilsvarende resultater kan forventes med andre protonpumpehemmere, selv om dette ikke er undersøkt. Denne reduksjonen i eksponeringen av atazanavir kan ha en negativ innvirkning på effekten av atazanavir. Mekanismen for interaksjonen er redusert løselighet av atazanavir på grunn av økt intragastrisk pH ved bruk av protonpumpehemmere.	
Antacida		
Antacida og legemidler som inneholder buffere	Redusert plasmakonsentrasjon av atazanavir kan bli konsekvensen av økt gastrisk pH hvis antacida, inkludert bufrede legemidler, administreres med atazanavir.	Atazanavir skal administreres 2 timer før eller 1 time etter antacida eller bufrede legemidler.
ALFA 1-ADRENORESEPTORANTAGONIST		
Alfuzosin	Potensiale for økte alfuzosinkonsentrasjoner som kan føre til hypotensjon. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Samtidig administrasjon av alfuzosin og atazanavir er kontraindisert (se pkt. 4.3)
ANTIKOAGULANTER		
Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAKs)		
Apiksaban Rivaroksaban	Potensiale for økt konsentrasjon av apiksaban og rivaroksaban kan føre til en økt risiko for blødning. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 og P-gp forårsaket av atazanavir/ritonavir. Ritonavir er en sterk hemmer av både CYP3A4 og P-gp. Atazanavir er en CYP3A4-hemmer. Det er	Samtidig administrering av apiksaban eller rivaroksaban med atazanavir med ritonavir anbefales ikke.

	ukjent om atazanavir er en potensiell hemmer av P-gp, og dette kan ikke utelukkes.	
Dabigatran	Potensiale for økt konsentrasjon av dabigatran kan føre til en økt risiko for blødning. Mekanismen for interaksjonen er hemming av P-gp. Ritonavir er en sterk P-gp-hemmer. Det er ukjent om atazanavir er en potensiell hemmer av P-gp, og dette kan ikke utelukkes.	Samtidig administrering av dabigatran og atazanavir med ritonavir anbefales ikke.
Edoksaban	Potensiale for økt konsentrasjon av edoksaban kan føre til en økt risiko for blødning. Mekanismen for interaksjonen er hemming av P-gp forårsaket av atazanavir/ritonavir. Ritonavir er en sterk P-gp-hemmer. Det er ukjent om atazanavir er en potensiell hemmer av P-gp, og dette kan ikke utelukkes.	Utvís forsiktighet når edoksaban brukes samtidig med atazanavir. Vennligst se pkt. 4.2 og 4.5 i preparatomtalen for edoksaban for hensiktsmessige anbefalinger for dosering av edoksaban ved samtidig administrasjon med P-gp-hemmere.
<i>Vitamin-K-antagonister</i>		
Warfarin	Samtidig administrasjon med atazanavir kan potensielt føre til en økning eller en reduksjon i warfarinkonsentrasjonene.	Det anbefales å overvåke International Normalised Ratio (INR) nøye under behandling med atazanavir, spesielt når behandlingen startes.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin	Atazanavir kan øke plasmanivået av karbamazepin på grunn av CYP3A4-hemming. På grunn av induserende effekt av karbamazepin kan en reduksjon i eksponeringen av atazanavir ikke utelukkes.	Karbamazepin bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med atazanavir. Om nødvendig bør serumkonsentrasjonen av karbamazepin monitoreres og dosen deretter justeres. Nøye monitorering av pasientens virologiske respons bør utføres.
Fenytoin, fenobarbital	Ritonavir kan redusere plasmanivået av fenytoin og/eller fenobarbital på grunn av induksjon av CYP2C9 og CYP2C19. På grunn av en induserende effekt av fenytoin/fenobarbital kan en reduksjon i eksponering av atazanavir ikke utelukkes.	Fenobarbital og fenytoin bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med atazanavir/ritonavir. Dersom atazanavir/ritonavir administreres samtidig med enten fenytoin eller fenobarbital kan en dosejustering av fenytoin eller fenobarbital være nødvendig. Nøye monitorering av

		pasientens virologiske respons bør utføres.
Lamotrigin	Samtidig administrasjon av lamotrigin og atazanavir/ritonavir kan redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin på grunn av UGT1A4-induksjon.	Lamotrigine bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med atazanavir/ritonavir. Om nødvendig bør konsentrasjonen av lamotrigin monitoreres og dosen deretter justeres.
ANTINEOPLASTISKE OG IMMUNSUPPRESSIVE MIDLER		
<i>Antineoplastiske midler</i>		
Irinotekan	Atazanavir hemmer UGT og kan interferere med metabolismen av irinotekan, noe som kan medføre økt irinotekantoksisitet	Hvis atazanavir administreres samtidig med irinotekan må pasientene monitoreres tett med hensyn til bivirkninger relatert til irinotekan.
<i>Immunosuppressive midler</i>		
Ciklosporin Takrolimus Sirolimus	Konsentrasjonene av disse immunsuppressive midlene kan økes ved samtidig administrasjon med atazanavir på grunn av hemming av CYP3A4.	Hyppigere monitorering av terapeutisk konsentrasjon av disse legemidlene anbefales inntil plasmanivåene har stabilisert seg.
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
<i>Antiarytmika</i>		
Amiodaron Systemisk lidokain Kinidin	Konsentrasjonene av disse antiarytmika kan økes ved samtidig administrasjon med atazanavir. Mekanismen for interaksjonen mellom amiodaron eller systemisk lidokain og atazanavir er hemming av CYP3A. Kinidin har et smalt terapeutisk vindu, og er kontraindisert på grunn av atazanavirs potensielle hemming av CYP3A.	Forsiktighet må utvises og monitorering av terapeutisk konsentrasjon anbefales om mulig. Samtidig bruk av kinidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Kalsiumantagonister</i>		
Bepriidil	Atazanavir skal ikke brukes samtidig med legemidler som er substrater for CYP3A4 og har et smalt terapeutisk vindu.	Samtidig administrasjon med bepriidil er kontraindisert (se pkt. 4.3)
Diltiazem 180 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Diltiazem AUC ↑125 % (↑109 % ↑141 %) Diltiazem C _{max} ↑98 % (↑78 % ↑119 %) Diltiazem C _{min} ↑142 % (↑114 % ↑173 %) Desacetyl-diltiazem AUC ↑165 % (↑145 % ↑187 %) Desacetyl-diltiazem C _{max} ↑172 % (↑144 % ↑203 %) Desacetyl-diltiazem C _{min} ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Det ble ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonene. Det	Det anbefales at startdosen av diltiazem reduseres med 50 %, med påfølgende titrering etter behov og EKG-overvåking

	var en økning i maksimal PR- intervall sammenlignet med atazanavir alene. Samtidig administrasjon av diltiazem og atazanavir/ritonavir har ikke blitt undersøkt. Mekanismen for interaksjonen mellom diltiazem og atazanavir er hemming av CYP3A4.	
Verapamil	Serumkonsentrasjonen av verapamil kan økes av atazanavir på grunn av hemming av CYP3A4.	Forsiktighet skal utvises når verapamil administreres samtidig med atazanavir.
KORTIKOSTEROIDER		
Flutikasonpropionat intranasalt 50 mikrog 4 ganger daglig i 7 dager (ritonavir 100 mg kapsler to ganger daglig)	Plasmakonsentrasjonen av flutikasonpropionat økte signifikant, mens kroppens eget kortisolnivå ble redusert med ca. 86 % (90 % konfidensintervall: 82-89 %). Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Det er rapportert systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon, hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme med andre kortikosteroider som metaboliseres via cytokrom P450 3A-systemet, f.eks. budesonid. Det er foreløpig ikke kjent hvilken effekt høy systemisk flutikasoneksponering har på ritonavirs plasmakonsentrasjon. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4.	Samtidig administrasjon av atazanavir/ritonavir og denne typen glukokortikoider anbefales ikke, med mindre behandlingens nytte oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.4). En dosereduksjon av glukokortikoidet bør overveies sammen med nøye monitorering av lokale og systemiske effekter, eller bytte til et glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f.eks. beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres, må dosen reduseres gradvis over lengre tid.
EREKTIL DYSFUNKSJON		
<i>PDE5-hemmere</i>		
Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Sildenafil, tadalafil og vardenafil metaboliseres via CYP3A4. Samtidig administrasjon med atazanavir kan medføre økt konsentrasjon av PDE-5- hemmeren og økning i PDE-5- assosierte bivirkninger som hypotensjon, synsforstyrrelser og priapisme. Mekanismen for denne interaksjonen er hemming av CYP3A4.	Pasienter skal advares om disse mulige bivirkningene ved bruk av PDE-5-hemmere mot erektil dysfunksjon med atazanavir (se pkt. 4.4). Se også PULMONAL ARTERIELL HYPERTENSJON i denne tabellen for ytterligere informasjon vedrørende samtidig administrasjon av atazanavir with sildenafil.
NATURMIDLER		
Johannesurt/prikkperikum (<i>Hypericum perforatum</i>)	Samtidig bruk av johannesurt/prikkperikum og atazanavir forventes å medføre en signifikant reduksjon i plasmanivået av atazanavir. Denne effekten kan være forårsaket av en induksjon av CYP3A4. Det er risiko for tap av terapeutisk effekt og	Samtidig administrasjon av atazanavir og midler som inneholder johannesurt/prikkperikum er kontraindisert.

	resistensutvikling (se pkt. 4.3).	
HORMONELLE PREVENSMIDLER		
Etinyløstradiol 25 mikrog + norgestimat (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Etinyløstradiol AUC ↓19 % (↓25 % ↓13 %) Etinyløstradiol C _{max} ↓16 % (↓26 % ↓5 %) Etinyløstradiol C _{min} ↓37 % (↓45 % ↓29 %) Norgestimat AUC ↑85 % (↑67 % ↑105 %) Norgestimat C _{max} ↑68 % (↑51 % ↑88 %) Norgestimat C _{min} ↑102 % (↑77 % ↑131 %) Selv om konsentrasjonen av etinyløstradiol økte når atazanavir ble gitt alene, på grunn av at atazanavir hemmer både UGT og CYP3A4, er nettoeffekten av atazanavir/ritonavir en reduksjon i etinyløstradiolnivået pga. den induserende effekten av ritonavir. Økningen i progestineksponeringen kan føre til relaterte bivirkninger (f.eks. insulinresistens, dyslipidemi, akne og spotting), og dermed muligens påvirke etterlevelsen.	Hvis et oralt prevensjonsmiddel administreres samtidig med atazanavir/ritonavir, anbefales det at det orale prevensjonsmidlet inneholder minst 30 mikrog etinyløstradiol og at pasienten minnes på nøyaktig etterlevelse av dette doseringsregimet for prevensjon. Samtidig administrasjon av atazanavir/ritonavir med andre hormonelle prevensjonsmidler eller orale prevensjonsmidler som inneholder andre progestogener enn norgestimat er ikke undersøkt, og bør derfor unngås. En alternativ, sikker prevensjonsmetode anbefales.
Etinyløstradiol 35 mikrog + noretindron (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Etinyløstradiol AUC ↑48 % (↑31 % ↑68 %) Etinyløstradiol C _{max} ↑15 % (↓1 % ↑32 %) Etinyløstradiol C _{min} ↑91 % (↑57 % ↑133 %) Noretindron AUC ↑110 % (↑68 % ↑162 %) Noretindron C _{max} ↑67 % (↑42 % ↑196 %) Noretindron C _{min} ↑262 % (↑157 % ↑409 %) Økningen i progestineksponering kan føre til relaterte bivirkninger (f.eks. insulinresistens, dyslipidemi, akne og spotting), og dermed muligens påvirke etterlevelsen.	
LIPIDMODIFISERENDE MIDLER		
<i>HMG-CoA-reduktasehemmere</i>		
Simvastatin Lovastatin	Simvastatin og lovastatin er svært avhengige av CYP3A4 for metabolismering, og samtidig administrasjon med atazanavir kan medføre høyere konsentrasjoner.	Samtidig administrasjon av simvastatin eller lovastatin med atazanavir er kontraindisert på grunn av større risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.3).
Atorvastatin	Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan også øke med atorvastatin som også metaboliseres via CYP3A4.	Samtidig administrasjon av atorvastatin og atazanavir er ikke anbefalt. Dersom bruk av atorvastatin anses som strengt nødvendig, bør lavest mulig dose av atorvastatin gis under nøye sikkerhetsmonitorering (se pkt. 4.4).

Pravastatin Fluvastatin	Selv om det ikke er undersøkt, er det et potensiale for økt eksponering av pravastatin eller fluvastatin ved samtidig administrasjon med proteasehemmere. Pravastatin blir ikke metabolisert via CYP3A4. Fluvastatin blir delvis metabolisert via CYP2C9.	Forsiktighet bør utvises.
<i>Andre lipidmodifiserende midler</i>		
Lomitapid	Lomitapid er svært avhengige av CYP3A4 for metabolisme, og samtidig administrasjon med atazanavir med ritonavir kan medføre høyere konsentrasjoner.	Samtidig administrasjon av lomitapid og atazanavir med ritonavir er kontraindisert på grunn av den potensielle risikoen for betydelig økning i transaminasenivå og levertoksisitet (se pkt. 4.3).
INHALERTE BETAAGONISTER		
Salmeterol	Samtidig administrasjon med atazanavir kan føre til økte konsentrasjoner av salmeterol og en økning av salmeterolassosierte bivirkninger. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming av atazanavir og/eller ritonavir.	Samtidig administrasjon av salmeterol med atazanavir er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
OPIOIDER		
Buprenorfin, én gang daglig, fast vedlikeholdsdose (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Buprenorfin AUC ↑67 % Buprenorfin C _{max} ↑37 % Buprenorfin C _{min} ↑69 % Norbuprenorfin AUC ↑105 % Norbuprenorfin C _{max} ↑61 % Norbuprenorfin C _{min} ↑101 % Mekanismen for interaksjon er hemming av CYP3A4 og UGT1A1. Atazanavirkonsentrasjonene (når gitt sammen med ritonavir) ble ikke signifikant påvirket.	Samtidig administrasjon med atazanavir med ritonavir krever klinisk monitorering med hensyn til sedasjon og kognitive effekter. En dosereduksjon av buprenorfin kan vurderes.
Metadon, fast vedlikeholdsdose (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Det ble ikke observert noen signifikant effekt på metadonkonsentrasjonene. Fordi lavdose ritonavir (100 mg to ganger daglig) ikke har vist noen signifikant effekt på metadonkonsentrasjonene. Basert på disse dataene, er det ikke forventet noen interaksjon hvis metadon administreres samtidig med atazanavir.	Det er ikke nødvendig med dosejustering hvis metadon administreres samtidig med atazanavir.
PULMONAL ARTERIELL HYPERTENSJON		
<i>PDE5-hemmere</i>		
Sildenafil	Samtidig administrasjon med atazanavir kan føre til økte konsentrasjoner av PDE5-hemmeren, og en økning av PDE5-hemmerassosierte bivirkninger. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-	En sikker og effektiv dose i kombinasjon med atazanavir har ikke blitt fastslått for sildenafil når den brukes til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon. Sildenafil er

	hemming av atazanavir og/eller ritonavir.	kontraindisert når den brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.3).
SEDATIVA		
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam og triazolam metaboliseres i høy grad via CYP3A4. Samtidig administrasjon av atazanavir kan forårsake kraftig økning i konsentrasjonen av disse benzodiazepinene. Det er ikke utført legemiddelinteraksjonsstudier på samtidig administrasjon av atazanavir og benzodiazepiner. Basert på data fra andre CYP3A4-hemmere kan det forventes at midazolamkonsentrasjonene i plasma er signifikant høyere når midazolam gis oralt. Data fra samtidig bruk av parenteral midazolam med andre proteasehemmere antyder en mulig 3- 4 ganger økning i plasmanivået til midazolam.	Samtidig administrasjon av atazanavir med triazolam eller oralt administrert midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3), mens forsiktighet bør utvises når atazanavir administreres samtidig med parenteralt administrert midazolam. Dersom atazanavir administreres samtidig med parenteralt administrert midazolam, skal dette gjøres på en intensivavdeling eller tilsvarende for å sikre tett klinisk monitorering og riktig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshegning og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, spesielt hvis det gis mer enn én enkeltdose midazolam.

Ved seponering av ritonavir fra anbefalt atazanavirforsterket regime (se pkt. 4.4)

De samme anbefalingene for legemiddelinteraksjoner gjelder, med unntak av:

- det anbefales ikke samtidig administrasjon med tenofovir, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, protonpumpehemmere og buprenorfin.
- det anbefales ikke samtidig administrasjon med famotidin. Men hvis nødvendig skal atazanavir uten ritonavir administreres enten 2 timer etter famotidin eller 12 timer før. Ingen enkeltdoser av famotidin bør overskride 20 mg, og den totale daglige dosen av famotidin bør ikke overskride 40 mg.
- behov for vurdering av at:
 - samtidig administrasjon av apiksaban, dabigatran, eller rivaroksaban og atazanavir uten ritonavir kan påvirke konsentrasjonene av apiksaban, dabigatran eller rivaroksaban
 - samtidig administrasjon av vorikonazol og atazanavir uten ritonavir kan påvirke atazanavirkonsentrasjonene
 - samtidig administrasjon av flutikason og atazanavir uten ritonavir kan øke flutikasonkonsentrasjonene i forhold til flutikason gitt alene
 - dersom et oralt prevensjonsmiddel administreres samtidig med atazanavir uten ritonavir, anbefales det at det orale prevensjonsmiddelet ikke inneholder mer enn 30 mikrogram etinyløstradiol
 - ingen dosejustering av lamotrigin er påkrevd

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

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

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

Amming

Atazanavir har blitt funnet i morsmelk hos mennesker. For å unngå overføring av HIV til barn anbefales det at kvinner med HIV ikke ammer sine barn.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Atazanavir har blitt evaluert med hensyn på sikkerhet i kombinasjonsbehandling med andre antiretrovirale legemidler i kontrollerte kliniske studier hos 1806 voksne pasienter som fikk atazanavir 400 mg én gang daglig (1151 pasienter, 52 ukers median varighet og maksimalt 152 ukers varighet) eller atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg én gang daglig (655 pasienter, 96 ukers median varighet og maksimalt 108 ukers varighet).

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

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

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

Bivirkningstabell

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

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

- ^a Disse bivirkningene ble identifisert gjennom overvåkning etter markedsføring. Frekvensene ble imidlertid estimert ut fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for atazanavir i randomiserte kontrollerte og andre tilgjengelige kliniske studier (n = 2321).
- ^b Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger for flere detaljer.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

Metabolske parametre

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

Utslett og assosierte syndromer

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

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

Laboratorieavvik

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

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

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

Pediatrik populasjon

I en klinisk studie, AI424-020, hadde pediatrike pasienter i alderen 3 måneder til inntil 18 år, som enten fikk pulver- eller kapselformuleringen, en gjennomsnittlig varighet av behandlingen med atazanavir på 115 uker. Sikkerhetsprofilen i denne studien var samlet sett sammenlignbar med det som er sett hos voksne. Både asymptomatisk førstegrad (23 %) og andregrad (1 %) atrioventrikulær blokk ble rapportert hos pediatrike pasienter. De hyppigst rapporterte laboratorieavvikene hos pediatrike pasienter som fikk atazanavir var økning i totalbilirubin ($\geq 2,6$ ganger ULN, grad 3–4), noe som oppsto hos 45 % av pasientene.

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

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller hepatitt C virus

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Antiviral aktivitet *in vitro*: atazanavir viser anti-HIV-1 (inkludert alle undertyper som ble testet) og anti-HIV-2-aktivitet i cellekulturer.

Resistens

Antiretrovirale behandlingsnaive voksne pasienter

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

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

Frekvens	de novo proteasehemmersubstitusjon (n=26) ^a
> 20 %	Ingen
10–20 %	Ingen

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

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

Antiretroviralt behandlingserfarne voksne pasienter

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

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

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

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

^b Ti pasienter hadde fenotypisk resistens overfor atazanavir + ritonavir ved baseline (foldendring [FC]>5,2). Følsomhet for foldendringer i cellekulturer sammenlignet med vildtypereferanser ble målt med PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

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

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

Kliniske resultater

Hos antiretrovirale behandlingsnaive voksne pasienter

Studie 138 er en internasjonal, randomisert, åpen, multisenter, prospektiv studie med behandlingsnaive pasienter der atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg én gang daglig) til lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg to ganger daglig), hver i kombinasjon med en fast dose tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (300 mg/200 mg tabletter én gang daglig). Atazanavir/ritonavirgruppen viste tilsvarende ("non-inferior") antiviral effekt som

lopinavir/ritonavirgruppen, vurdert ut fra andelen pasienter med HIV RNA < 50 kopier/ml ved uke 48 (tabell 5).

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

Tabell 5: Effektnesultater i studie 138 ^a

Parameter	Atazanavir/ritonavir ^b (300 mg/100 mg én gang daglig) n=440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg to ganger daglig) n=443	
	Uke 48	Uke 96	Uke 48	Uke 96
HIV RNA <50 kopier/ml, %				
Alle pasienter ^d	78	74	76	68
Estimert differanse [95 % KI] ^d	Uke 48: 1,7 % [-3,8 %, 7,1 %] Uke 96: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
“Per protocol”-analyse ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Estimert differanse ^e [95 % KI]	Uke 48: -3 % [-7,6 %, 1,5 %] Uke 96: 2,2 % [-2,3 %, 6,7 %]			
HIV RNA < 50 kopier/ml, % av egenskaper ved baseline^d				
HIV RNA				
< 100 000 kopier/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥ 100 000 kopier/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4-celletall				
< 50 celler/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 til < 100 celler/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 til < 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 gjennomsnittlig endring fra baseline, log₁₀ kopier/ml				
Alle pasienter	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm³				
Alle pasienter	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm³ av egenskaper ved baseline				
HIV RNA				
< 100 000 kopier/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥ 100 000 kopier/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a Gjennomsnittlig CD4-celletall ved baseline var 214 celler/mm³ (skala 2 til 810 celler/mm³) og gjennomsnittlig plasma HIV-1 RNA ved baseline var 4,94 log₁₀ kopier/ml (skala 2,6 til 5,88 log₁₀ kopier/ml)

^b Atazanavir/ritonavir RTV med tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).

^c Lopinavir/RTV med tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).

^d ”Intent-to-treat”-analyse, med manglende verdier ansett som svikt.

^e “Per protocol”-analyse: Ekskluderer pasienter som ikke fullførte og pasienter med store protokollavvik.

^f Antall evaluerbare pasienter.

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

Studie 136 (INDUMA)

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

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

Det var færre som avsluttet behandlingen i gruppen med uforsterket (1 vs. 4 pasienter i gruppen med atazanavir + ritonavir). Det var mindre hyperbilirubinemi og gulsott i gruppen med uforsterket atazanavir sammenliknet med gruppen med atazanavir + ritonavir (henholdsvis 18 og 28 pasienter).

Hos antiretrovirale behandlingserfarne voksne pasienter

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

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

Tabell 6: Effekteresultater ved uke 48^a og uke 96 (studie 045)

Parameter	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg én gang daglig) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg to ganger daglig) n=123		Gjennomsnittlig tidsdifferanse ATV/RTV-LPV/RTV [97,5 % KI ^d]	
	Uke 48	Uke 96	Uke 48	Uke 96	Uke 48	Uke 96
HIV RNA gjennomsnittlig endring fra baseline, log₁₀ kopier/ml						
Alle pasienter	-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 kopier/ml, %^f (respondere/evaluerbare)						
Alle pasienter	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV RNA <50 kopier/ml ved valg av baseline proteasehemmersubstitusjoner,^{f,g} % (respondere/evaluerbare)						
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 gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm³						
Alle pasienter	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

a Gjennomsnittlig CD4-celletall ved baseline var 337 celler/mm³ (skala: 14 til 1543 celler/mm³) og gjennomsnittlig plasma HIV-1 RNA-nivå ved baseline var 4,4 log₁₀ kopier/ml (skala: 2,6 til 5,88 log₁₀ kopier/ml).

b ATV/RTV med tenofovir disoproksilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).

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

d Konfidensintervall.

- e Antall evaluerbare pasienter.
- f "Intent-to-treat"-analyse, med manglende verdier ansett som svikt. Respondere på LPV/RTV som avsluttet behandlingen før uke 96 er ekskludert fra 96-ukers analysen. Andelen pasienter med HIV RNA < 400 kopier/ml var 53 % og 43 % for ATV/RTV og 54 % og 46 % for LPV/RTV ved henholdsvis uke 48 og 96.
- g Utvalgte substitusjoner inkluderer enhver endring i posisjon L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, og L90 (0-2, 3, 4 eller flere) ved baseline.
- NA = ikke relevant ("not applicable").

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

Gjennomsnittlige HIV RNA-enderinger fra baseline for atazanavir + ritonavir og lopinavir + ritonavir møtte i løpet av 96 uker med behandling kriteriene for "non-inferiority" basert på observerte tilfeller. Det ble vist konsistente resultater med LOCF (Last Observation Carried Forward) analysemetode. Ved analyse i følge behandling ("as-treated"), der manglende data ble utelukket var andelen pasienter med HIV RNA <400 kopier/ml (<50 kopier/ml) for atazanavir + ritonavir 84 % (72 %) og 82 % (72 %) for lopinavir + ritonavir. Det er viktig å merke seg at ved analysen etter 96 uker var 48 % av pasientene gjenværende i studien.

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

Pediatrisk populasjon

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

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

Effektdata som er sett hos 41 pediatriske pasienter fra 6 år inntil 18 år som fikk atazanavir kapsler med ritonavir presenteres i tabell 7. For behandlingsnaive pediatriske pasienter var gjennomsnittlig baseline CD4-celletall 344 celler/mm³ (skala: 2 til 800 celler/mm³) og gjennomsnittlig baseline plasma HIV-1 RNA var 4,67 log₁₀ kopier/ml (skala: 3,70 til 5,00 log₁₀ kopier/ml). For behandlingserfarne pediatriske pasienter var gjennomsnittlig baseline CD4 celletall 522 celler/mm³ (skala: 100 til 1157 celler/mm³), og gjennomsnittlig baseline plasma HIV-1 RNA var 4,09 log₁₀ kopier/ml (skala: 3,28 til 5,00 log₁₀ kopier/ml).

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

Parameter	Behandlingsnaive atazanavir kapsler/ritonavir (300 mg/100 mg én gang daglig) n=16	Behandlingserfarne atazanavir kapsler/ritonavir (300 mg/100 mg én gang daglig) n=25
HIV RNA <50 kopier/ml, %^a		
Alle pasienter	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA <400 kopier/ml, %^a		
Alle pasienter	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 Gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm³		
Alle pasienter	293 (n=14b)	229 (n=14b)
HIV RNA <50 kopier/ml ved valgte proteasehemmersubstitusjoner ved baseline, %^c (responder/evaluerbare^d)		
0-2	NA	27 (4/15)

3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

a "Intent-to-treat" analyse med manglende verdier ansett som svikt.

b Antall evaluerbare pasienter.

c Viktigste proteasehemmere: 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 Inkluderer pasienter med resistensdata ved baseline.

NA = ikke relevant ("not applicable").

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon: Hos HIV-infiserte pasienter (n=33, kombinerte studier) viste gjentatt dosering med atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig med mat, en geometrisk gjennomsnittsverdi (CV%) for atazanavir, C_{max} på 4466 (42 %) ng/ml, med tid til C_{max} på ca. 2,5 timer. Den geometriske gjennomsnittsverdien (CV%) for atazanavir C_{min} og AUC var henholdsvis 654 (76 %) ng/ml og 44 185 (51 %) ng·time/ml.

Hos HIV-infiserte pasienter (n=13) viste gjentatt dosering med atazanavir 400 mg (uten ritonavir) én gang daglig med mat en geometrisk gjennomsnittsverdi (CV%) for atazanavir C_{max} på 2298 (71) nanogram/ml, med tid til C_{max} på ca. 2,0 timer. Den geometriske gjennomsnittsverdien (CV%) for atazanavir C_{min} og AUC var henholdsvis 120 (109) nanogram/ml og 14874 (91) nanogram·time/ml.

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

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

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

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

Spesielle populasjoner

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

Nedsatt leverfunksjon: atazanavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig via leveren. Atazanavir (uten ritonavir) er undersøkt etter en enkeltdose på 400 mg hos voksne pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (14 Child-Pugh klasse B og 2 Child-Pugh klasse C). Gjennomsnittlig $AUC_{(0-\infty)}$ var 42 % høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon enn hos friske individer. Gjennomsnittlig halveringstid for atazanavir hos pasienter med nedsatt leverfunksjon var 12,1 timer sammenliknet med 6,4 timer hos friske individer. Virkningen nedsatt leverfunksjon kan ha på atazanavirs farmakokinetikk etter en 300 mg dose ritonavir er ikke blitt undersøkt. Konsentrasjoner av atazanavir med eller uten ritonavir forventes å øke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

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

Rase: en farmakokinetisk populasjonsanalyse av prøver fra fase II kliniske studier indikerte at rase ikke hadde noen effekt på atazanavirs farmakokinetikk.

Graviditet:

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

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

Farmakokinetiske parametre	Atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg		
	2. trimester (n=9)	3. trimester (n=20)	postpartum ^a (n=36)
C_{max} ng/ml Geometrisk gjennomsnitt (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng·time/ml Geometrisk gjennomsnitt (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C_{min} ng/ml ^b Geometrisk gjennomsnitt (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

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

b C_{min} er konsentrasjon 24 timer etter dosering.

Pediatrisk populasjon

Det er en trend mot en høyere clearance hos yngre barn når man tar høyde for kroppsvekt. Som et resultat av dette er det sett høyere ratio mellom topp- og bunnpunkt. Ved anbefalte doser er

imidlertid geometriske gjennomsnittseksponeringer for atazanavir (C_{min} , C_{max} og AUC) hos pediatriske pasienter forventet å være tilsvarende de som er observert hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Den klonete humane hjertekaliumkanalen (hERG) var hemmet med 15 % i *in vitro*-studier ved en atazanavirkonsentrasjon (30 μ M) tilsvarende 30 ganger fri legemiddelkonsentrasjon ved C_{max} hos mennesker. Tilsvarende konsentrasjoner av atazanavir økte aksjonspotensialets varighet (APD_{90}) med 13 % i Purkinjefiberstudier hos kaniner. Elektrokardiografiske endringer (sinus bradykardi, forlengelse av PR-intervall, forlengelse av QT-intervall og forlengelse av QRS-komplekset) ble bare sett i en innledende 2 ukers oral toksisitetstudie foretatt på hunder. Påfølgende 9-måneders orale toksisitetstudier med hunder viste ingen legemiddelrelaterte elektrokardiografiske endringer. Hvilken klinisk betydning disse ikke-kliniske data har er uvisst. Muligheten for at dette produktet kan ha innvirkning på hjertet hos mennesker kan ikke utelukkes (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved overdosering bør muligheten for PR-forlengelse tas i betraktning (se pkt. 4.9).

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Atazanavir Accord 200 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

laktosemonohydrat

krysspovidon (E1202)

magnesiumstearat (E470b)

Kapselskall:

gelatin (E441)

brilliantblå FCF (E133)

gult jernoksid (E172)

titandioksid (E171)

paraoransje FCF (E110)

Svart blekk:

skjellakk (E904)

svart jernoksid (E172)

kaliumhydroksid (E525)

Atazanavir Accord 300 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

laktosemonohydrat

krysspovidon (E1202)

magnesiumstearat (E470b)

Kapselskall:

gelatin (E441)

brilliantblå FCF (E133)

gult jernoksid (E172)

titandioksid (E171)

erytrosin (E127)

paraoransje FCF (E110)

Svart blekk:

skjellakk (E904)

svart jernoksid (E172)

kaliumhydroksid (E525)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Atazanavir Accord 200 mg harde kapsler er tilgjengelig i OPA/aluminium/PVC-aluminium-blisterpakninger som inneholder 30, 60 og 90 harde kapsler. Det er også tilgjengelig i én høydensitetspolyetylen (HDPE) boks med barnesikker polypropylen skrulokk med foring. Hver boks inneholder 60 harde kapsler.

Atazanavir Accord 300 mg harde kapsler er tilgjengelig i OPA/aluminium/PVC-aluminium-blisterpakninger som inneholder 30, 60 og 90 harde kapsler. Det er også tilgjengelig i én høydensitetspolyetylen (HDPE) boks med barnesikker polypropylen skrulokk med foring. Hver boks inneholder 30 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

200 mg: 17-12039
300 mg: 17-12040

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. juli 2019
Dato for siste fornyelse: 20. mars 2024

10. OPPDATERINGSDATO

07.12.2023