

 11. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Atazanavir "Stada", hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

30834

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atazanavir "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Atazanavir "Stada" 150 mg hårde kapsler:*

Hver kapsel indeholder 150 mg atazanavir (som sulfat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

69,00 mg lactosemonohydrat per kapsel.

*Atazanavir "Stada" 200 mg hårde kapsler:*

Hver kapsel indeholder 200 mg atazanavir (som sulfat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

92,00 mg lactosemonohydrat per kapsel.

*Atazanavir "Stada" 300 mg hårde kapsler:*

Hver kapsel indeholder 300 mg atazanavir (som sulfat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

138,00 mg lactosemonohydrat per kapsel.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

*Atazanavir "Stada" 150 mg hårde kapsler:*

Ikke gennemsigtig blå og lyseblå kapsel af størrelse 1, med "150 mg" printet på låget med hvidt blæk.

*Atazanavir "Stada" 200 mg hårde kapsler:*

Ikke gennemsigtig blå kapsel af størrelse 0, med "200 mg" printet på låget med hvidt blæk.

*Atazanavir "Stada" 300 mg hårde kapsler:*

Ikke gennemsigtig rød og blå kapsel af størrelse 00, med "300 mg" printet på låget med hvidt blæk.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Atazanavir "Stada"-kapsler, administreret sammen med en lav dosis ritonavir, er indiceret til behandling af HIV-1-infektion hos voksne og børn fra 6 år og ældre i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.2).

På baggrund af eksisterende virologiske og kliniske data for voksne patienter forventes der ikke gavnlig effekt hos patienter med stammer, der er resistente over for flere proteasehæmmere (≥ 4 PI-mutationer).

Valg af Atazanavir "Stada" til behandlingserfarne voksne og pædiatriske patienter bør baseres på en individuel, viral resistenstest og patientens behandlingsanamnese (se pkt. 4.4 og 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Behandling bør indledes af en læge med erfaring med behandling af HIV-infektion.

Dosering

*Voksne*

Anbefalet dosis Atazanavir "Stada"-kapsler er 300 mg én gang dagligt sammen med 100 mg ritonavir én gang dagligt og i forbindelse med et måltid. Ritonavir anvendes som farmakokinetisk booster for atazanavir (se pkt. 4.5 og 5.1). (Se også pkt. 4.4 Seponering af ritonavir udelukkende under restriktive omstændigheder).

*Pædiatriske patienter (fra 6 år til under 18 år og med en legemsvægt på mindst 15 kg)*

Doseringen af atazanavir-kapsler til pædiatriske patienter bestemmes ud fra legemsvægten som vist i tabel 1 og bør ikke overskride den anbefalede dosis for voksne. Atazanavir "Stada"-kapsler skal tages sammen med ritonavir og i forbindelse med et måltid.

**Tabel 1: Dosis af Atazanavir "Stada"-kapsler med ritonavir til pædiatriske patienter (fra 6 år til under 18 år og med en legemsvægt på mindst 15 kg)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Legemsvægt (kg)**15 til under 35Mindst 35 | **Atazanavir "Stada" en daglig dosis**200 mg300 mg | **Ritonavir en daglig dosisa**100 mg100 mg |

a Ritonavirkapsler, tabletter eller oral opløsning.

*Pædiatriske patienter (mindst 3 måneder og med en legemsvægt på mindst 5 kg):*

Andre formuleringer af atazanavir kan være tilgængelige for pædiatriske patienter, som er mindst 3 måneder og vejer mindst 5 kg (se relevant produktresume for alternative formulering). Det anbefales at skifte til kapsler fra alternative formuleringer, så snart patienten konsekvent er i stand til at sluge kapsler.

Ved skift mellem to formuleringer kan det være nødvendigt at ændre dosis. Se doseringstabellen for den pågældende formulering (se relevant produktresumé).

*Specielle populationer*

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke påkrævet. Atazanavir "Stada" med ritonavir anbefales ikke til patienter i hæmodialysebehandling (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Atazanavir "Stada" med ritonavir har ikke været undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Atazanavir "Stada" med ritonavir bør anvendes med forsigtighed til patienter med let nedsat leverfunktion.

Atazanavir "Stada" med ritonavir må ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Ved seponering af ritonavir fra det initiale, anbefalede ritonavir-boostede regime (se pkt. 4.4) kan ikke-boostet Atazanavir "Stada" fortsættes hos patienter med let nedsat leverfunktion med en dosis på 400 mg og hos patienter med moderat nedsat leverfunktion med en reduceret dosis på 300 mg en gang dagligt sammen med føde (se pkt. 5.2). Ikke-boostet Atazanavir "Stada" må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion.

*Graviditet og post partum*

Graviditetens andet og tredje trimester:

Atazanavir "Stada" 300 mg med ritonavir 100 mg giver muligvis ikke tilstrækkelig eksponering for atazanavir, specielt i de tilfælde hvor aktiviteten af atazanavir eller af hele regimet er kompromitteret på grund af resistens. Da der findes begrænsede data samt på grund af variabiliteten patienterne imellem under graviditet, kan det overvejes at anvende terapeutisk lægemiddelovervågning (TDM Therapeutic Drug Monitoring) for at sikre tilstrækkelig eksponering.

En risiko for yderligere fald i eksponering for atazanavir er forventelig, når atazanavir administreres sammen med lægemidler, der er kendt for at reducere dets eksponering (f.eks. tenofovirdisoproxil eller H2-receptorantagonister).

* Hvis det er nødvendigt at anvende tenofovirdisoproxil eller en H2-receptorantagonist, bør det overvejes at øge dosis af Atazanavir "Stada" til 400 mg med 100 mg ritonavir under TDM (se pkt. 4.6 og 5.2).
* Atazanavir "Stada" med ritonavir anbefales ikke til gravide, der både anvender tenofovirdisoproxil og en H2-receptorantagonist.

(Se pkt. 4.4 Seponering af ritonavir udelukkende under restriktive omstændigheder).

Postpartum:

Efter et muligt fald i eksponering for atazanavir i andet og tredje trimester kan eksponeringen for atazanavir muligvis øges i de første to måneder efter fødslen (se pkt. 5.2). Derfor skal postpartum-patienter monitoreres nøje for bivirkninger.

* I denne periode skal postpartum-patienter følge de samme dosisanbefalinger som ikke-gravide, inklusive anbefalingerne for samtidig administration af lægemidler, der er kendt for at påvirke atazanavireksponeringen (se pkt. 4.5).

*Pædiatriske patienter (under 3 måneder)*

Atazanavir "Stada" bør ikke anvendes til børn under 3 måneder på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed, især på grund af den potentielle risiko for kernicterus.

Administration

Til oral anvendelse. Kapslerne bør synkes hele.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Atazanavir er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Atazanavir med ritonavir er kontraindiceret hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Samtidig administration af simvastatin eller lovastatin (se pkt. 4.5).

Kombination med rifampicin (se pkt. 4.5).

Kombination med PDE5-hæmmeren sildenafil udelukkende ved behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) (se pkt. 4.5). For samtidig behandling med sildenafil ved erektil dysfunktion, se pkt. 4.4 og 4.5.

Samtidig administration af lægemidler, der er substrat for CYP3A4-isoformen af cytokrom P450 og har et snævert terapeutisk vindue (f.eks. quetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, quinidin, bepridil, triazolam og midazolam administreret oralt (se pkt. 4.5 for advarsler for parenteral midazolam-administration), lomitapid samt sekalealkaloider, især ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, methylergonovin) (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med produkter indeholdende grazoprevir, inklusive fastdosis-kombination af elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med glecaprevir/pibrentasvir fastdosis-kombination (se pkt. 4.5)

Samtidig administration af præparater, der indeholder perikon (Hypericum perforatum) (se pkt. 4.5).

Samtidig administration med apalutamid (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Samtidig administration af atazanavir og ritonavir i doser over 100 mg én gang dagligt er ikke evalueret klinisk. Brug af højere doser ritonavir kan ændre sikkerhedsprofilen for atazanavir (kardielle virkninger, hyperbilirubinæmi) og kan derfor ikke anbefales. Kun når atazanavir med ritonavir bliver administreret samtidig med efavirenz, kan en dosisøgning af ritonavir til 200 mg én gang dagligt overvejes. I dette tilfælde er tæt klinisk monitorering påkrævet (se Interaktion med andre lægemidler).

Patienter med samtidigt forekommende tilstande

Nedsat leverfunktion: Atazanavir metaboliseres primært via leveren, og der er observeret forhøjet plasmakoncentration hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.3). Sikkerhed og effekt af atazanavir er ikke bestemt hos patienter med signifikante underliggende leverforstyrrelser. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for svære og potentielt dødelige leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling ved hepatitis B eller C, henvises der også til de relevante produktresuméer for disse lægemidler (se pkt. 4.8).

Patienter med allerede eksisterende leverdysfunktion, inklusive kronisk, aktiv hepatitis, har en øget forekomst af abnorm leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling og bør monitoreres i overensstemmelse med standardpraksis. Ved tegn på forværret leverlidelse hos sådanne patienter skal man overveje at afbryde eller seponere behandlingen.

Nedsat nyrefunktion: Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dog anbefales Atazanavir "Stada" ikke til patienter i hæmodialyse­behandling (se pkt. 4.2 og 5.2).

QT-forlængelse: Der er i kliniske studier observeret dosisrelaterede, asymptomatiske forlængelser i PR-intervallet med atazanavir. Der bør udvises forsigtighed ved lægemidler, der vides at inducere PR-forlængelser. Atazanavir "Stada" bør anvendes med forsigtighed til patienter med allerede eksisterende overledningsproblemer (andengrads- eller højere atrioventrikulær eller kompleks knude-grenblok), og kun såfremt fordelene opvejer risikoen (se pkt. 5.1). Man bør udvise særlig forsigtighed, når Atazanavir "Stada" ordineres samtidig med lægemidler, som kan forøge QT-intervallet og/eller til patienter med allerede eksisterende risikofaktorer (bradykardi, medfødt langt QT, elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.8 og 5.3).

Hæmofilipatienter: Der har været rapporter om øget blødning, inklusive spontane hudhæmatomer og hæmarthrose, hos type A og B hæmofile patienter, der havde fået behandling med proteasehæmmere.

Hos nogle patienter blev der givet yderligere faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde fortsattes behandlingen med proteasehæmmere, eller behandlingen blev genoptaget hvis afbrudt. En årsagssammenhæng er antydet, selvom virknings­mekanismen ikke er klarlagt.

Hæmofilipatienter bør derfor være opmærksomme på risikoen for øget blødning.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for HIV. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Atazanavir har i kliniske studier (med eller uden ritonavir) vist sig at inducere dyslipidæmi i mindre udstrækning end andre sammenlignelige produkter, der indgik i studierne.

Hyperbilirubinæmi

Der er set reversible forhøjelser i indirekte (ukonjugeret) bilirubin relateret til hæmning af UDP-glucuronosyltransferase (UGT) hos patienter i behandling med atazanavir (se pkt. 4.8). Patienter i behandling med Atazanavir "Stada", som har forhøjede levertransaminaser og forhøjet bilirubin samtidig, bør evalueres for alternative ætiologier. Anden antiretroviral behandling end Atazanavir "Stada" kan overvejes såfremt gulsot eller scleral icterus ikke er acceptabelt for patienten. Det kan ikke anbefales at reducere dosis af Atazanavir "Stada", da det kan medføre tab af terapeutisk virkning og udvikling af resistens.

Indinavir er ligeledes forbundet med indirekte (ukonjugeret) hyperbilirubinæmi relateret til hæmning af UGT. Kombinationer af atazanavir og indinavir er ikke undersøgt, og samtidig administration af disse lægemidler kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

Seponering af ritonavir udelukkende under restriktive omstændigheder

Den anbefalede standardbehandling er Atazanavir "Stada" boostet med ritonavir, hvilket sikrer optimale farmakokinetiske parametre og et optimalt niveau af virologisk suppression.

Seponering af ritonavir fra det boostede Atazanavir "Stada"-regime frarådes, men en dosis på 400 mg én gang dagligt sammen med føde kan overvejes hos voksne patienter under følgende kombinerede restriktive forhold:

* intet tidligere virologisk svigt
* udetekterbar virusbelastning i de seneste 6 måneder med det nuværende regime
* virusstammer, som ikke har HIV-resistensassocierede mutationer (RAM) på det nuværende regime.

Atazanavir "Stada" uden ritonavir bør ikke overvejes hos patienter, der bliver behandlet i et baggrundsprogram med tenofovirdisoproxil og med andre samtidige lægemidler, der reducerer atazanavirs biotilgængelighed (se pkt. 4.5 I tilfælde af seponering af ritonavir fra anbefalet atazanavirboostet regime) eller i tilfælde af forventede problemer med compliance.

Atazanavir "Stada" uden ritonavir bør ikke anvendes til gravide patienter, da det kan medføre suboptimal eksponering, hvilket giver anledning til særlig bekymring for moderens infektion og vertikal transmission.

Cholelithiasis

Der er rapporteret om cholelithiasis hos patienter behandlet med atazanavir (se pkt. 4.8). Hos nogle patienter krævede dette hospitalsindlæggelse med yderligere behandling, og nogle patienter havde komplikationer. Hvis der opstår tegn eller symptomer på cholelithiasis, kan midlertidig afbrydelse eller seponering af behandlingen overvejes.

Kronisk nyresygdom

Kronisk nyresygdom hos HIV-inficerede patienter behandlet med atazanavir, med eller uden ritonavir, er blevet rapporteret under post-marketing-overvågning. Et stort prospektivt observationsstudie har vist en sammenhæng mellem øget forekomst af kronisk nyresygdom og kumulativ eksponering for atazanavir/ritonavir-indeholdende behandlingsregimer hos HIV-patienter med initial normal eGFR. Denne sammenhæng blev observeret uafhængig af eksponering for tenofovirdisoproxil. Regelmæssig overvågning af patienternes nyrefunktion bør opretholdes igennem hele behandlingsforløbet (se pkt. 4.8).

Nefrolitiasis

Der er rapporteret nefrolitiasis hos patienter behandlet med atazanavir (se pkt. 4.8). Hos nogle patienter krævede dette hospitalsindlæggelse med yderligere behandling, og nogle patienter havde komplikationer. I nogle tilfælde er nefrolitiasis blevet forbundet med akut nyresvigt eller nyreinsufficiens. Hvis der opstår tegn eller symptomer på nefrolitiasis, kan midlertidig afbrydelse eller seponering af behandlingen overvejes.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk observeres sådanne reaktioner inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel, og udbrud kan optræde mange måneder efter behandlingsstart.

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden HIV-sygdom og/eller patienter i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højt BMI (Body Mass Index)). Patienterne skal informeres om at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

Udslæt og relaterede syndromer

Udslæt er ofte lette til moderate makulopapuløse huderuptioner, der optræder inden for de første 3 uger efter påbegyndelse af atazanavir-behandling.

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme, toksiske huderuptioner og lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) har været rapporteret hos patienter i behandling med atazanavir. Patienterne bør informeres om tegn og symptomer samt monitoreres nøje for hudreaktioner. Atazanavir "Stada" bør seponeres, hvis der udvikles alvorligt udslæt.

De bedste resultater i håndteringen af disse bivirkninger opnås ved tidlig diagnosticering og øjeblikkelig seponering af alle mistænkte lægemidler. Hvis patienten har udviklet SJS eller DRESS under behandling med atazanavir, bør Atazanavir "Stada"-behandling ikke genoptages.

Interaktioner med andre lægemidler

Kombination af atazanavir og atorvastatin frarådes (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af atazanavir og nevirapin eller efavirenz frarådes (se pkt. 4.5). Ved behov for samtidig administration af atazanavir og en NNRTI, kan det overvejes at øge dosis af Atazanavir "Stada" og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg, i kombination med efavirenz, og under omhyggelig klinisk monitorering.

Atazanavir metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4. Samtidig administration af Atazanavir "Stada" og lægemidler, der inducerer CYP3A4 frarådes (se pkt. 4.3 og 4.5).

PDE5-hæmmere ved behandling af erektil dysfunktion: Der bør udvises særlig forsigtighed ved ordinering af PDE5-hæmmere (sildenafil, tadalafil eller vardenafil) til behandling af erektil dysfunktion hos patienter, der får atazanavir. Samtidig administration af Atazanavir "Stada" med disse lægemidler forventes at øge deres koncentration væsentligt og kan resultere i PDE5-relaterede bivirkninger såsom hypotension, synsforstyrrelser og priapisme (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af voriconazol og atazanavir med ritonavir frarådes, medmindre det vurderes, at fordel/risiko-forholdet berettiger brugen af voriconazol.

Hos størstedelen af patienterne forventes en nedsat eksponering for både voriconazol og atazanavir. Hos et lille antal patienter uden en funktionel CYP2C19-allel forventes signifikant øget voriconazoleksponering (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af atazanavir/ritonavir og fluticason, eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, frarådes, medmindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af salmeterol og atazanavir kan resultere i en øget risiko for salmeterol-relaterede kardiovaskulære bivirkninger. Samtidig administration af salmeterol og Atazanavir "Stada" anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Absorptionen af atazanavir kan reduceres ved øget pH-værdi i maven, uanset årsagen til dette.

Samtidig administration af atazanavir og protonpumpehæmmere frarådes (se pkt. 4.5). Hvis kombinationen af atazanavir og en protonpumpehæmmer ikke kan undgås, anbefales tæt klinisk monitorering af patienten, samtidig med at dosis af atazanavir øges til 400 mg med 100 mg ritonavir. Dosis af protonpumpehæmmere bør ikke overstige dosis svarende til omeprazol 20 mg.

Samtidig administration af atazanavir og andre hormonelle kontraceptionsmidler eller orale kontraceptionsmidler indeholdende andre gestagener end norgestimat eller norethindron er ikke blevet undersøgt og bør derfor undgås (se pkt. 4.5).

Pædiatrisk population

*Sikkerhed*

Asymptomatisk forlængelse af PR-intervallet forekom hyppigere hos pædiatriske patienter end hos voksne. Asymptomatisk 1. og 2. grads AV-blok blev rapporteret hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.8). Der bør udvises forsigtighed ved lægemidler, der vides at inducere PR-forlængelser. Atazanavir "Stada" bør anvendes med forsigtighed til pædiatriske patienter med allerede eksisterende overledningsproblemer (andengrads- eller højere atrioventrikulær eller kompleks knude-grenblok), og kun såfremt fordelene opvejer risikoen. Ved kliniske fund (f.eks. bradykardi) anbefales kardial monitorering.

*Virkning*

Atazanavir/ritonavir er ikke effektivt over for virale stammer med multiresistens­mutationer.

Hjælpestoffer

*Lactose*

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ved samtidig administration af atazanavir og ritonavir kan ritonavirs metaboliske lægemiddelinteraktionsprofil dominere, idet ritonavir er en mere potent CYP3A4-hæmmer end atazanavir. Produktresumé for ritonavir bør kontrolleres, inden behandling med Atazanavir "Stada" og ritonavir initieres.

Atazanavir metaboliseres i leveren gennem CYP3A4. Det hæmmer CYP3A4. Atazanavir "Stada" er derfor kontraindiceret med lægemidler, der er substrater af CYP3A4 og har et snævert terapeutisk indeks: quetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, quinidin, bepridil, triazolam, oralt administreret midazolam, lomitapid og sekalealkaloider, især ergotamin og dihydroergotamin (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af atazanavir med produkter indeholdende grazoprevir inklusive elbasvir/grazoprevir i fastdosis-kombination er kontraindiceret på grund af stigning i plasmakoncentrationerne af grazoprevir og elbasvir og den potentielle stigning i risiko for ALAT-stigning som er associeret med stigning i koncentrationer af grazoprevir (se pkt. 4.3). Samtidig administrering af Atazanavir STADA med glecaprevir/pibrentasvir fastdosis-kombinationer er kontraindiceret grundet den potentielle øgede risiko for forhøjet ALT på grund af signifikant stigning i plasmakoncentrationerne af glemcaprevir og pobrentasvir (se pkt. 4.3).

*Andre interaktioner*

Interaktioner mellem atazanavir og andre lægemidler angives i tabellen nedenfor (stigninger er angivet med "↑", fald med "↓", ingen ændring med "↔"). Hvis tilgængelige angives 90% konfidensintervaller (KI) i parentes. Studierne, der refereres til i Tabel 2, er udført med raske frivillige medmindre andet er angivet. Det er vigtigt at nævne, at mange studier er udført med ikke-boostet atazanavir, hvilket ikke er det anbefalede atazanavir-regime (se pkt. 4.4).

Hvis seponering af ritonavir under restriktive forhold (se pkt. 4.4) er en medicinsk nødvendighed, skal man være særligt opmærksom på interaktioner med atazanavir, som kan være anderledes uden ritonavir (se oplysninger i nedenstående tabel 2).

**Tabel 2: Interaktioner mellem atazanavir og andre lægemidler**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lægemiddel efter terapeutisk område** | **Interaktion** | **Anbefalinger ved samtidig administration** |
| **ANTI-HCV MIDLER** |
| **Grazoprevir 200 mg 1 gang dagligt**(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt) | 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%)Koncentrationerne af grazoprevir steg betydeligt ved samtidig administration med atazanavir/ritonavir. | Samtidig administration af atazanavir og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret på grund af en signifikant stigning i plasmakoncentrationer af grazoprevir og en associeret potentiel stigning i risiko for ALAT-stigning (se pkt. 4.3). |
| **Elbasvir 50 mg 1 gang dagligt**(atazanavir 300 mg/ritonavir100 mg 1 gang dagligt) | 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%)Koncentrationerne for elbasvir steg betydeligt ved samtidig administration med atazanavir/ritonavir. |
| **Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voxilaprevir 100 mg enkeltdosis\***(atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg en gang dagligt) | Sofosbuvir AUC: $\uparrow $40 % ($\uparrow $25 % $\uparrow $57 %)Sofosbuvir Cmax: $\uparrow $29 % ($\uparrow $9 % $\uparrow $52 %)Velpatasvir AUC: $\uparrow $93 % ($\uparrow $58 % $\uparrow $136 %)Velpatasvir Cmax: $\uparrow $29 % ($\uparrow $7 % $\uparrow $56 %)Voxilaprevir AUC: $\uparrow $331 % ($\uparrow $276 % $\uparrow $393 %)Voxilaprevir Cmax: $\uparrow $342 % ($\uparrow $265 % $\uparrow $435 %)\*Mangel på farmakokinetiske interagerende grænser 70-143 %Effekt på eksponeringen af ritonavir er ikke blevet undersøgt.Forventet:* Atazanavir
* Ritonavir

Interaktionsmekanismen mellem atazanavir/ritonavir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir er hæmning af OATP1B, Pgp og CYP3A4 | Samtidig administrering af atazanavir med produkter indeholdende voxilaprevir, forventes at øge koncentrationen af voxilaprevirSamtidig administrering af produkter indeholdende atazanavir med voxilaprevir regimer anbefales ikke. |
| **Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg en gang dagligt**(atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg en gang dagligt\* | Glecaprevir AUC: $\uparrow $553 % ($\uparrow $424 % $\uparrow $714 %)Glecaprevir Cmax: $\uparrow $306 % ($\uparrow $215 % $\uparrow $423 %)Glecaprevir Cmin: $\uparrow $1330 % ($\uparrow 885 \% \uparrow 1970 \%$Pibrentasvir AUC: $\uparrow $64 % ($\uparrow $48 % $\uparrow $82 %)Pibrentasvir Cmax: $\uparrow $29 % ($\uparrow $15 % $\uparrow $45 %)Pibrentasvir Cmin: $\uparrow $129 % ($\uparrow $95 % $\uparrow $168 %)\*Effekten af atazanavir og ritonavir ved den første dosis af glecaprevir og pibrentasvir er rapporteret.  | Samtidig administration af atazanavir med glecaprevir/pibrentasvir er kontraindiceret grundet den potentielle øgede risiko for forhøjet ALT på grund af signifikant stigning i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir (se pkt. 4.3). |
| **ANTITROMBOTIKA** |
| Ticagrelor | Interaktionsmekanismen er atazanavir- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4. | Samtidig administration af atazanavir og ticagrelor frarådes på grund af den potentielle stigning i ticagrelors antitrombotiske aktivitet. |
| Clopidogrel | Interaktionsmekanismen er atazanavir- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4. | Samtidig administration med clopidogrel frarådes på grund af den potentielle reduktion i clopidogrels antitrombotiske aktivitet. |
| Prasugrel | Interaktionsmekanismen er atazanavir- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4. | Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af prasugrel og atazanavir (med eller uden ritonavir). |
| **ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER** |
| *Proteasehæmmere:* Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og andre proteasehæmmere er ikke undersøgt, men forventes at øge eksponeringen for andre proteasehæmmere. Samtidig administration frarådes derfor. |
| **Ritonavir 100 mg 1 gang dagligt**(atazanavir 300 mg 1 gang dagligt)Studier udført med HIV-inficerede patienter. | Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)\*Atazanavir Cmax: ↑120% (↑56% ↑211%)\*Atazanavir Cmin: ↑713% (↑359% ↑1339%)\*\* Atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg (n=33) er i en kombineret analyse sammenlignet med atazanavir 400 mg uden ritonavir (n=28).Interaktionsmekanismen mellem atazanavir og ritonavir er CYP3A4-hæmning. | Ritonavir 100 mg 1 gang dagligt anvendes som booster for atazanavirs farmakokinetik. |
| **Indinavir** | Indinavir resulterer i indirekte ukonjugeret hyperbilirubinæmi pga. UGT-hæmning. | Samtidig administration af atazanavir og indinavir frarådes (se pkt. 4.4). |
| *Nukleosid/nukleotid reverse transkriptasehæmmere (NRTI’er)* |
| **Lamivudin 150 mg 2 gange dagligt + zidovudin 300 mg 2****gange dagligt**(atazanavir 400 mg 1 gang dagligt) | Der er ikke set signifikant effekt på koncentrationen af lamivudin eller zidovudin. | Baseret på disse data, og fordi ritonavir ikke forventes at have signifikant effekt på NRTI’ernes farmakokinetik, forventes samtidig administration af disse lægemidler og atazanavir ikke at påvirke lægemidlernes eksponering signifikant. |
| **Abacavir** | Samtidig administration af abacavir og atazanavir forventes ikke at påvirke abacavirs eksponering signifikant. |  |
| **Didanosin (tabletter med buffer) 200 mg/stavudin****40 mg, begge som enkeltdoser**(atazanavir 400 mg somenkeltdosis) | Atazanavir, samtidig administration af ddI+d4T (fastende)Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%)Atazanavir Cmax ↓89% (↓94% ↓82%)Atazanavir Cmin ↓84% (↓90% ↓73%)Atazanavir, doseret 1 time efter ddI+d4T (fastende)Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%)Atazanavir Cmax ↑12% (↓33% ↑18%)Atazanavir Cmin ↔3% (↓39% ↑73%)Atazanavir-koncentrationen faldt betydeligt ved samtidig administration af didanosin (tabletter med buffer) og stavudin. Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. en stigning i pH, der skyldes det syrehæmmende middel i didanosintabletterne med buffer.Der er ikke set signifikant påvirkning af didanosin- og stavudinkoncentrationerne. | Didanosin skal tages fastende, 2 timer efter indtagelse af Atazanavir "Stada", taget til et måltid.Samtidig administration af stavudin og atazanavir forventes ikke at påvirke stavudineksponeringen signifikant. |
| **Didanosin (enterokapsler)****400 mg enkeltdosis**(atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt**)** | Didanosin (med mad)Didanosin AUC ↓34% (↓41% ↓27%)Didanosin Cmax ↓38% (↓48% ↓26%)Didanosin Cmin ↑25% (↓8% ↑69%)Der er ikke set signifikant effekt på atazanavir-koncentrationen ved samtidig administration af enteroovertrukken didanosin, men administration sammen med mad reducerer didanosin-koncentrationen. |  |
| **Tenofovirdisoproxilfumarate 300 mg 1 gang dagligt**(atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)300 mg tenofovirdisoproxilfumarat er ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil.Studier udført med HIV-inficerede patienter. | Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%) \*Atazanavir Cmax ↓16% (↓30% ↔0%) \*Atazanavir Cmin ↓23% (↓43% ↑2%) \*\* I en kombineret analyse af flere kliniske studier, hvor samtidig administration af atazanavir/ritonavir 300/100 mg og tenofovirdisoproxilfumarate 300 mg (n=39) blev sammenlignet med atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33).Der er vist effekt af atazanavir/ritonavir i kombination med tenofovirdisoproxilfumarat hos behandlingserfarne patienter i det kliniske studie 045 og hos behandlingsnaive patienter i det kliniske studie 138 (se pkt. 4.8 og 5.1).Interaktionsmekanismen mellem atazanavir og tenofovirdisoproxil fumarat er ukendt. | Ved administration sammen med tenofovirdisoproxilfumarat anbefales det at give atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg og tenofovirdisoproxil 245 mg (alle som en enkeltdosis sammen med mad). |
| **Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg 1 gang dagligt**(atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)300 mg tenofovirdisoproxilfumarat er ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil. | Tenofovirdisoproxilfumarat AUC↑37% (↑30% ↑45%)Tenofovirdisoproxilfumarat Cmax ↑34% (↑20% ↑51%)Tenofovirdisoproxilfumarat Cmin ↑29% (↑21% ↑36%) | Patienterne skal monitoreres tæt for tenofovirdisoproxilfumarat-relaterede bivirkninger, inklusive nyrefunktions­påvirkning. |
| *Non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NNRTI’er)* |
| **Efavirenz 600 mg 1 gang dagligt**(atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt) | Atazanavir (aften): alle administreret med madAtazanavir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)\*Atazanavir Cmax ↑17% (↑8% ↑27%)\*Atazanavir Cmin ↓42% (↓51% ↓31%)\* | Samtidig administration af efavirenz og atazanavir frarådes (se pkt. 4.4) |
| **Efavirenz 600 mg 1 gang dagligt**(atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 200 mg 1 gang dagligt) | Atazanavir (aften): alle administreret med madAtazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) \*/\*\*Atazanavir Cmax ↔9% (↓5% ↑26%) \*/\*\*Atazanavir Cmin ↔12% (↓16% ↑49%) \*/\*\*\* Sammenlignet med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang dagligt om aftenen uden efavirenz. Dette fald i atazanavir Cmin kan påvirke effekten af atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen for efavirenz/atazanavir er CYP3A4-induktion.\*\* Baseret på historisk sammenligning. |
| **Nevirapin 200 mg 2 gange dagligt**(atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)Studier udført med HIVinficerede patienter. | Nevirapin AUC ↑26% (↑17% ↑36%)Nevirapin Cmax ↑21% (↑11% ↑32%)Nevirapin Cmin ↑35% (↑25% ↑47%)Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) \*Atazanavir Cmax ↔2% (↓15% ↑24%) \*Atazanavir Cmin ↓59% (↓73% ↓40%) \*\* Sammenlignet med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uden nevirapin. Dette fald i atazanavir Cmin kan påvirke effekten af atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen for nevirapin/atazanavir er CYP3A4-induktion. | Samtidig administration afnevirapin og atazanavir frarådes (se pkt. 4.4) |
| *Integrasehæmmere* |
| **Raltegravir 400 mg 2 gange dagligt**(atazanavir/ritonavir) | Raltegravir AUC ↑41%Raltegravir Cmax ↑24%Raltegravir C12t ↑77%Mekanismen er hæmning af UGT1A1. | Dosisjustering er ikke nødvendig for raltegravir. |
| **ANTIBIOTIKA** |
| **Clarithromycin 500 mg 2 gange dagligt**(atazanavir 400 mg 1 gang dagligt) | Clarithromycin AUC ↑94% (↑75% ↑116%)Clarithromycin Cmax ↑50% (↑32% ↑71%)Clarithromycin Cmin ↑160% (↑135% ↑188%)14-OH-clarithromycin14-OH-clarithromycin AUC ↓70% (↓74% ↓66%)14-OH-clarithromycin Cmax ↓72% (↓76% ↓67%)14-OH-clarithromycin Cmin ↓62% (↓66% ↓58%)Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir Cmax ↔6% (↓7% ↑20%)Atazanavir Cmin ↑91% (↑66% ↑121%)Reduktion af clarithromycin­dosis kan medføre subterapeutiske koncentrationer af 14-OH-clarithromycin. Interaktionsmekanismen for clarithromycin/atazanavir er CYP3A4-hæmning. | Der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosisreduktion; der bør derfor udvises forsigtighed, hvis atazanavir administreres samtidig med clarithromycin. |
| **ANTIMYKOTIKA** |
| **Ketoconazol 200 mg 1 gang dagligt**(atazanavir 400 mg 1 gang dagligt) | Der er ikke set signifikant påvirkning af atazanavirkoncentrationen. | Ketoconazol og itraconazol bør anvendes med forsigtighed sammen med atazanavir/ritonavir. Høje doser ketoconazol og itraconazol (>200 mg/dag) frarådes. |
| **Itraconazol** | Itraconazol er, som ketoconazol, en potent CYP3A4-hæmmer såvel som et CYP3A4-substrat. |
|  | Baseret på data fra andre boostede PI’er og ketoconazol, hvor ketoconazol-AUC viste en 3-fold stigning, forventes atazanavir/ritonavir at øge ketoconazol- og itraconazolkoncentrationerne. |
| **Voriconazol 200 mg 2 gange dagligt** (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)Personer med mindst én funktionel CYP2C19-allel. | Voriconazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%)Voriconazol Cmax ↓10% (↓22% ↓4%)Voriconazol Cmin ↓39% (↓49% ↓28%)Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%)Atazanavir Cmax ↓13% (↓20% ↓4%)Atazanavir Cmin ↓20% (↓28% ↓10%)Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%)Ritonavir Cmax ↓9% (↓17% ↔0%)Ritonavir Cmin ↓25% (↓35% ↓14%)Hos størstedelen af patienterne med mindst én funktionel CYP2C19-allel forventes en reduktion i eksponering for både voriconazol og atazanavir. | Samtidig administration af voriconazol og atazanavir med ritonavir frarådes medmindre det vurderes, at fordel/risikoforholdet for patienten berettiger brug af voriconazol (se pkt. 4.4).Når behandling med voriconazol er påkrævet, bør patientens CYP2C19-genotype bestemmes, hvis muligt.Hvis kombinationen ikke kan undgås, anbefales derfor følgende, afhængigt af CYP2C19-status:- hos patienter med mindst én funktionel CYP2C19-allel anbefales tæt klinisk monitorering for manglende virkning af både voriconazol (kliniske tegn) og atazanavir (virologisk respons).- hos patienter uden en funktionel CYP2C19-allel anbefales tæt klinisk og laboratoriemæssig monitorering for voriconazol-relaterede bivirkningerHvis genotypebestemmelse ikke er mulig, skal der udføres komplet monitorering af virkning og bivirkninger. |
| **Voriconazol 50 mg 2 gange dagligt** (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)Personer uden en funktionelCYP2C19-allel. | Voriconazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%)Voriconazol Cmax ↑438% (↑355% ↑539%)Voriconazol Cmin ↑765% (↑571% ↑1.020%)Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%)Atazanavir Cmax ↓19% (↓34% ↔0,2%)Atazanavir Cmin ↓31 % (↓46 % ↓13%)Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%)Ritonavir Cmax ↓11% (↓24% ↑4%)Ritonavir Cmin ↓19% (↓35% ↑1%)Hos et lille antal patienter uden en funktionel CYP2C19-allel forventes signifikant øget eksponering for voriconazol. |
| **Fluconazol 200 mg 1 gang dagligt**(atazanavir 300 mg og ritonavir100 mg 1 gang dagligt) | Atazanavir- og fluconazol-koncentrationerne ændredes ikke signifikant ved samtidig administration af atazanavir/ritonavir og fluconazol. | Dosisjustering er ikke nødvendig for fluconazol og atazanavir. |
| **ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER** |
| **Rifabutin 150 mg 2 gange ugentligt**(atazanavir 300 mg og ritonavir100 mg 1 gang dagligt) | Rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%) \*\*Rifabutin Cmax ↑149% (↑103% ↑206%) \*\*Rifabutin Cmin ↑40% (↑5% ↑87%) \*\*25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) \*\*25-O-desacetyl-rifabutin Cmax ↑677% (↑513% ↑883%) \*\*25-O-desacetyl-rifabutin Cmin ↑1045% (↑715% ↑1510%) \*\*\*\* Sammenlignet med rifabutin150 mg 1 gang dagligt. Total rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑119% (↑78% ↑169%).I tidligere studier blev atazanavirs farmakokinetik ikke ændret af rifabutin. | Når rifabutin gives sammen med atazanavir, er den anbefalede rifabutindosis 150 mg 3 gange ugentligt på fastsatte dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag).Øget overvågning for rifabutin-associerede bivirkninger inklusive neutropeni og uveitis er påkrævet pga. en forventet øget rifabutineksponering. Yderligere reduktion af rifabutindosis til 150 mg 2 gange ugentligt på fastsatte dage anbefales til patienter, der ikke tolererer 150 mg 3 gange ugentligt. Det bør erindres, at 2 ugentlige doser på 150 mg muligvis ikke giver en optimal eksponering for rifabutin med deraf følgende risiko for rifamycinresistens og behandlingssvigt. Dosisjustering er ikke nødvendig for Atazanavir. |
| **Rifampicin** | Rifampicin er en kraftig CYP3A4-induktor og er vist at reducere atazanavirs AUC med 72%, hvilket kan medføre virologisk svigt og resistensudvikling. Under forsøg på at kompensere for den nedsatte eksponering ved at øge dosis af atazanavir, eller andre proteasehæmmere med ritonavir, er der set en høj frekvens af leverreaktioner. | Samtidig administration af kombination af rifampicin og atazanavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| **ANTIPSYKOTIKA** |
| **Quetiapin** | Da atazanavir hæmmer CYP3A4, forventes koncentrationen af quetiapin at stige. | Samtidig administration af quetiapin og atazanavir er kontraindiceret, da atazanavir kan øge quetiapin-relateret toksicitet. Forhøjet plasmakoncentration af quetiapin kan medføre koma (se pkt. 4.3). |
| **Lurasidon** | Atazanavir forventes at øge plasmakoncentrationen af lurasidon på grund af CYP3A4-hæmning. | Samtidig administration af lurasidon og atazanavir er kontraindiceret, da dette kan øge lurasidon-relateret toksicitet (se pkt. 4.3). |
| **SYREHÆMMENDE MIDLER** |
| *H2-receptorantagonister* |
| **Uden tenofovir** |
| HIV-smittede patienter, der tager den anbefalede dosis atazanavir/ritonavir på 300/100 mg 1 gang dagligt | **Patienter, der ikke tager tenofovir,** hvis atazanavir300 mg/ritonavir 100 mg og H2-receptorantagonister administreres samtidigt, bør en dosis svarende til famotidin 20 mg 2 gange dagligt ikke overskrides. Hvis en højere dosis H2-receptorantagonist er nødvendig (f.eks. famotidin 40 mg 2 gange dagligt eller tilsvarende), kan dosisøgning af atazanavir/ritonavir fra300/100 mg til 400/100 mg overvejes. |
| **Famotidin 20 mg 2 gange dagligt** | Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%)Atazanavir Cmax ↓20% (↓32% ↓7%)Atazanavir Cmin ↔1% (↓16% ↑18%) |
| **Famotidin 40 mg 2 gange dagligt** | Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%)Atazanavir Cmax ↓23% (↓33% ↓12%)Atazanavir Cmin ↓20% (↓31% ↓8%) |
| Raske frivillige, der får en øget dosis atazanavir/ritonavir på 400/100 mg 1 gang dagligt |
| **Famotidin 40 mg 2 gange dagligt** | Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%)Atazanavir Cmax ↔2% (↓13% ↑8%)Atazanavir Cmin ↓14% (↓32% ↑8%) |
| **Med tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg 1 gang dagligt (ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil)**  |
| HIV-smittede patienter, der tager den anbefalede dosis atazanavir/ritonavir på 300/100 mg 1 gang dagligt | **Patienter, der tager tenofovirdisoproxilfumarat.**Hvis atazanavir/ritonavir administreres samtidigt med både tenofovirdisoproxil og en H2-receptorantagonist, anbefales dosisøgning af atazanavir til 400 mg med 100 mg ritonavir. En dosis, der svarer til 40 mg famotidin 2 gange dagligt bør ikke overskrides. |
| **Famotidin 20 mg 2 gange dagligt** | Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) \*Atazanavir Cmax ↓21% (↓36% ↓4%) \*Atazanavir Cmin ↓19% (↓37% ↑5%) \* |
| **Famotidin 40 mg 2 gange dagligt** | Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)\*Atazanavir Cmax ↓23% (↓36% ↓8%) \*Atazanavir Cmin ↓25% (↓47% ↑7%) \* |
| HIV-smittede patienter, der tager en øget dosis atazanavir/ritonavir på 400/100 mg 1 gang dagligt |
| **Famotidin 20 mg 2 gange dagligt** | Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5%↑30%)\*Atazanavir Cmax ↑18% (↑6,7% ↑31%)\*Atazanavir Cmin ↑24 % (↑10% ↑39%)\* |
| **Famotidin 40 mg 2 gange dagligt** | Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)\*Atazanavir Cmax ↔5% (↓17% ↑8,4%)\*Atazanavir Cmin ↔1,3% (↓10% ↑15%)\* |
|  | \* Sammenlignet med atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt og tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg, alle som enkeltdosis med mad.Sammenlignet med atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg uden tenofovirdisoproxilfumarat forventes koncentrationen af atazanavir at falde yderligere med ca. 20%.Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. intragastrisk pH-stigning med H2-blokkere. |
| *Protonpumpehæmmere* |
| **Omeprazol 40 mg 1 gang dagligt**(atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt) | Atazanavir (morgen): 2 timer efter omeprazolAtazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%)Atazanavir Cmax ↓66% (↓62% ↓49%)Atazanavir Cmin ↓65% (↓71% ↓59%) | Samtidig administration af atazanavir med ritonavir og en protonpumpehæmmer frarådes.Hvis kombination vurderes at være nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering og dosisøgning af atazanavir til 400 mg med 100 mg ritonavir.Dosis af protonpumpe-hæmmere svarende til omeprazol 20 mg bør ikke overskrides (se pkt. 4.4). |
| **Omeprazol 20 mg 1 gang dagligt**(atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt) | Atazanavir (morgen): 1 time efter omeprazolAtazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) \*Atazanavir Cmax ↓31% (↓42% ↓17%) \*Atazanavir Cmin ↓31% (↓46% ↓12%) \*\* Sammenlignet med atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt.Faldet i AUC, Cmax, and Cmin var ikke mindre, når en øget dosis af atazanavir/ritonavir (400/100 mg én gang dagligt) blev forskudt fra omeprazol med 12 timer. Selvom det ikke er undersøgt, forventes lignende resultater med andre protonpumpehæmmere. Dette fald i atazanavireksponeringen kan påvirke effekten af atazanavir negativt.Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. intragastrisk pH-stigning med protonpumpehæmmere. |
| *Antacida* |
| **Antacida og lægemidler indeholdende buffer** | Plasmakoncentrationen af atazanavir kan falde, hvis gastrisk pH øges ved samtidig administration af antacida, inklusive lægemidler med buffer, og atazanavir. | Atazanavir bør administreres 2 timer før eller 1 time efter antacida eller lægemidler med buffer. |
| **ALFA 1-ADRENERGE RECEPTORANTAGONISTER** |
| **Alfuzosin** | Risiko for øget alfuzosinkoncentration, som kan medføre hypotension. Interaktionsmekanismen er atazanavir- og/eller ritonavirhæmning af CYP3A4. | Samtidig administration af alfuzosin og atazanavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3) |
| **ANTIKOAGULANTIA** |
| *Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAK)* |
| **Apixaban** **Rivaroxaban** | Potentiale for øget koncentration af apixaban og rivaroxaban, som kan medføre en højere risiko for blødning. Interaktionsmekanismen er atazanavirs/ritonavirs hæmning af CYP3A4 og P-gp. Ritonavir er en kraftig hæmmer af både CYP3A4 og P-gp.Atazanavir er en hæmmer af CYP3A4. Atazanavirs potentielle hæmning af P-gp er ukendt og kan ikke udelukkes. | Samtidig administration af apixaban eller rivaroxaban og Atazanavir sammen med ritonavir frarådes |
| **Dabigatran** | Potentiale for øget koncentration af dabigatran, som kan medføre en højere risiko for blødning. Interaktionsmekanismen er P-gp-hæmning. Ritonavir er en kraftig P-gp-hæmmer. Atazanavirs potentielle hæmning af P-gp er ukendt og kan ikke udelukkes. | Samtidig administration af dabigatran og atazanavir sammen med ritonavir frarådes. |
| **Edoxaban** | Potentiale for øget koncentration af edoxaban, som kan medføre en højere risiko for blødning. Interaktionsmekanismen er atazanavir/ritonavirs hæmning af P-gp. Ritonavir er en kraftig P-gp-hæmmer. Atazanavir potentielle hæmning af P-gp er ukendt og kan ikke udelukkes. | Der skal udvises forsigtighed, når edoxaban anvendes sammen med atazanavir. Se produktresuméet for edoxaban pkt. 4.2 og 4.5 for relevante doseringsanbefalinger for edoxaban ved samtidig administration af P-gp-hæmmere. |
| *Vitamin K-antagonister* |
| **Warfarin** | Samtidig administration medatazanavir kan øge eller reducere koncentrationen af warfarin. | Det anbefales at monitorere International Normaliseret Ratio (INR) omhyggeligt under behandling med atazanavir, særligt ved behandlingsstart. |
| **ANTIEPILEPTIKA** |
| **Carbamazepin** | Atazanavir kan øge plasmakoncentrationen af carbamazepin på grund af CYP3A4-hæmning. På grund af carbamazepins inducerende effekt kan nedsat eksponering for atazanavir ikke udelukkes. | Carbamazepin bør anvendes med forsigtighed sammen med atazanavir. Om nødvendigt bør serumkoncentrationen af carbamazepin monitoreres og dosis justeres i henhold hertil.Patientens virologiske respons bør følges tæt. |
| **Phenytoin, phenobarbital** | Ritonavir kan reducere plasmakoncentrationen af phenytoin og/eller phenobarbital på grund af CYP2C9- og CYP2C19-induktion. På grund af phenytoins/phenobarbitals inducerende effekt kan nedsat eksponering for atazanavir ikke udelukkes. | Phenobarbital og phenytoin bør anvendes med forsigtighed sammen med atazanavir/ritonavir.Når atazanavir/ritonavir administreres sammen med phenytoin eller phenobarbital, kan det være nødvendigt at justere dosis af phenytoin eller phenobarbital.Patientens virologiske respons bør følges tæt. |
| **Lamotrigin** | Samtidig administration af lamotrigin og atazanavir/ritonavir kan reducere plasmakoncentrationen af lamotrigin på grund af UGT1A4-induktion. | Lamotrigin bør anvendes med forsigtighed sammen med atazanavir/ritonavir.Om nødvendigt bør koncentrationen af lamotrigin monitoreres og dosis justeres i henhold hertil. |
| **ANTINEOPLASTISKE OG IMMUNSUPRIMERENDE MIDLER** |
| *Antineoplastiske midler* |
| **Apalutamid** | Interaktionsmekanismen er apalutamidinduktion af CYP3A4 og atazanavir/ritonavir-hæmning af CYP3A4. | Samtidig administration med atazanavir (med eller uden ritonavir) er kontraindiceret på grund af potentialet for et fald i plasmakoncentrationen af atazanavir og ritonavir med efterfølgende tab af virologisk respons og mulig resistens over for klassen af proteasehæmmere (se pkt. 4.3). Derudover kan serumkoncentrationer af apalutamid øges, når det administreres samtidigt med atazanavir/ritonavir, hvilket kan resultere i alvorlige bivirkninger, herunder krampeanfald. |
| **Encorafenib** | Interaktionsmekanismen er atazanavir- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4. | Samtidig administration af encorafenib og atazanavir (med eller uden ritonavir) skal undgås på grund af potentialet for en stigning i plasmakoncentrationen af encorafenib og efterfølgende risiko for alvorlige bivirkninger såsom forlængelse af QT-intervallet. Hvis samtidig administration af encorafenib og atazanavir (med eller uden ritonavir) ikke kan undgås, skal dosis af encorafenib justeres som anbefalet for samtidig administration med kraftige og moderate CYP3A4-hæmmere i produktresuméet for encorafenib |
| **Ivosidenib** | Interaktionsmekanismen er atazanavir- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4. | Samtidig administration af ivosidenib og atazanavir (med eller uden ritonavir) skal undgås på grund af potentialet for en stigning i plasmakoncentrationen af ivosidenib og efterfølgende risiko for alvorlige bivirkninger såsom forlængelse af QT-intervallet. Hvis samtidig administration af ivosidenib og atazanavir (med eller uden ritonavir) ikke kan undgås, skal dosis af ivosidenib justeres som anbefalet for samtidig administration med kraftige og moderate CYP3A4-hæmmere i produktresuméet for ivosidenib. |
| **Irinotecan** | Atazanavir hæmmer UGT og kan derfor interferere med irinotecanmetabolismen og medføre øget irinotecan-toksicitet. | Hvis atazanavir administreres samtidig med irinotecan, bør patienten monitoreres tæt for irinotecan-relaterede bivirkninger. |
| *Immunsupprimerende midler* |
| **Ciclosporin****Tacrolimus****Sirolimus** | Koncentration af disse immunsuppressiva kan øges ved samtidig administration af atazanavir pga. CYP3A4-hæmning. | Hyppigere monitorering af den terapeutiske koncentration af disse lægemidler anbefales, indtil plasmaniveauerne er stabile. |
| **KARDIOVASKULÆRE MIDLER** |
| *Antiarytmika* |
| **Amiodaron****Systemisk lidocain****Quinidin** | Koncentrationer af disse antiarytmika kan øges ved samtidig administration af atazanavir. Interaktionsmekanismen for amiodaron eller systemisk lidocain/atazanavir er CYP3A-hæmning. Quinidin har et snævert terapeutisk indeks og er kontraindiceret pga. risiko for CYP3A-hæmning med atazanavir. | Der bør udvises forsigtighed, og monitorering af terapeutiske koncentrationer anbefales, hvis dette er muligt. Samtidig brug af quinidin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| *Calciumantagonister* |
| **Bepridil** | Atazanavir bør ikke anvendes i kombination med lægemidler, der er CYP3A4-substrater, og som har et snævert terapeutisk indeks. | Samtidig administration af bepridil er kontraindiceret (se pkt. 4.3) |
| **Diltiazem 180 mg 1 gang dagligt**(atazanavir 400 mg 1 gang dagligt) | Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%)Diltiazem Cmax ↑98% (↑78% ↑119%)Diltiazem Cmin ↑142% (↑114%↑173%)Desacetyl-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%)Desacetyl-diltiazem Cmax ↑172% (↑144% ↑203%)Desacetyl-diltiazem Cmin ↑121% (↑102% ↑142%)Der er ikke set signifikant påvirkning af atazanavirkoncentrationen. Der sås forlængelse af det maksimale PR interval sammenlignet med atazanavir alene. Samtidig administration af diltiazem og atazanavir/ritonavir er ikke undersøgt. Interaktionsmekanismen for diltiazem/atazanavir er CYP3A4-hæmning. | Initial dosisreduktion af diltiazem på 50% med efterfølgende titrering efter behov samt EKG-monitorering anbefales. |
| **Verapamil** | Serumkoncentrationen af verapamil kan øges af atazanavir pga. CYP3A4-hæmning. | Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af verapamil og atazanavir. |
| **KORTIKOSTEROIDER** |
| **Dexamethason og andre kortikosteroider** (alle administrationsveje) | Samtidig administration med dexamethason eller andre kortikosteroider, der inducerer CYP3A, kan medføre tab af terapeutisk virkning af atazanavir og udvikling af resistens over for atazanavir og/eller ritonavir. Alternative kortikosteroider bør overvejes. Interaktionsmekanismen er dexamethasoninduktion af CYP3A4 og atazanavir- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4. | Samtidig administration med kortikosteroider (alle administrationsveje), der metaboliseres af CYP3A, især ved langvarig brug, kan øge risikoen for udvikling af systemiske kortikosteroidbivirkninger, inklusive Cushings syndrom og adrenal suppression. Den potentielle fordel ved behandlingen versus risikoen for systemiske kortikosteroidbivirkninger bør overvejes. Ved samtidig administration af kutant administrerede kortikosteroider, som er følsomme over for CYP3A-hæmning, henvises der til kortikosteroidets produktresumé vedrørende forhold eller anvendelser, der øger den systemiske absorption. |
| **Fluticasonpropionat intranasalt 50 µg 4 gange dagligt i 7 dage**(ritonavir 100 mg kapsler 2 gange dagligt)**og** **Inhalerede/nasale kortikosteroider** | Plasmaniveauet af fluticasonpropionat øges signifikant hvorimod intrinsic kortisol-niveauer falder med ca. 86% (90% KI 82%-89%). Større effekt kan forventes ved inhalation af fluticasonpropionat. Systemiske kortikosteroid­bivirkninger, inklusive Cushings syndrom og adrenal suppression, er indberettet hos patienter behandlet med ritonavir og inhaleret eller intranasal fluticasonpropionat. Dette kan også forekomme med andre kortikosteroider, der metaboliseres via CYP3A4, f.eks. budesonid. Det vides endnu ikke, hvordan høj systemisk fluticasoneksponering påvirker ritonavir-plasmaniveauet. Interaktionsmekanismen er CYP3A4-hæmning.Samtidig brug af atazanavir (med eller uden ritonavir) og andre inhalerede/nasale kortikosteroider forventes at give de samme virkninger. | Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og disse glukokortikoider frarådes, medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger (se pkt. 4.4). Reduktion af glukokortikoiddosis bør overvejes, og patienten bør monitoreres tæt for lokale og systemiske bivirkninger eller skiftes til et glukokortikoid, som ikke er substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). Derudover kan det i tilfælde af seponering af glukokortikoidet være nødvendigt med progressiv dosisreduktion over en længere periode.Samtidig brug af inhalerede/nasale kortikosteroider og atazanavir (med eller uden ritonavir) kan øge plasmakoncentrationerne af inhalerede/nasale kortikosteroider. Der skal udvises forsigtighed ved brug. Overvej alternativer til inhalerede/nasale kortikosteroider, især ved langvarig brug. |
| **EREKTIL DYSFUNKTION** |
| *PDE5-hæmmere* |
| **Sildenafil, tadalafil, vardenafil** | Sildenafil, tadalafil og vardenafil metaboliseres af CYP3A4. Samtidig administration af atazanavir kan medføre øget koncentration af PDE5-hæmmeren og øget risiko for PDE5-relaterede bivirkninger, inklusive hypotension, synsforstyrrelser og priapisme. Mekanismen for denne interaktion er CYP3A4-hæmning. | Patienterne bør advares om risikoen for disse bivirkninger ved brug af PDE5-hæmmere mod erektil dysfunktion samtidig med atazanavir (se pkt. 4.4). Se også PULMONAL ARTERIEL HYPERTENSION i denne tabel for yderligere information om samtidig administration af atazanavir og sildenafil. |
| **GONADOTROPIN-FRIGIVENDE HORMON (GnRH)-RECEPTORANTAGONISTER** |
| **Elagolix** | Interaktionsmekanismen er forventet øget elagolixeksponering ved tilstedeværelse af atazanavir- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4. | Samtidig brug af elagolix 200 mg to gange dagligt med atazanavir (med eller uden ritonavir) i mere end 1 måned frarådes på grund af den potentielle risiko for bivirkninger såsom knogletab og forhøjede levertransaminaser. Samtidig brug af elagolix 150 mg én gang dagligt med atazanavir (med eller uden ritonavir) skal begrænses til 6 måneder |
| **KINASEHÆMMERE** |
| **Fostamatinib** | Interaktionsmekanismen er atazanavir- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4. | Samtidig brug af fostamatinib og atazanavir (med eller uden ritonavir) kan øge plasmakoncentrationen af R406, fostamatinibs aktive metabolit. Monitorér for toksiciteter fra R406-eksponering, der fører til dosisrelaterede bivirkninger såsom hepatotoksicitet og neutropeni. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af fostamatinib. |
| **NATURLÆGEMIDDEL** |
| **Perikon (*Hypericum perforatum*)** | Samtidig brug af perikon og atazanavir kan forventes at medføre signifikant fald i atazanavirs plasmaniveau. Denne effekt kan skyldes CYP3A4-induktion. Der er risiko for manglende terapeutisk effekt og resistensudvikling (se pkt. 4.3). | Samtidig administration af atazanavir og præparater indeholdende perikon er kontraindiceret. |
| **HORMONEL KONTRACEPTION** |
| **Ethinylestradiol 25 μg + norgestimat**(atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt) | Ethinylestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%)Ethinylestradiol Cmax ↓16% (↓26% ↓5%)Ethinylestradiol Cmin ↓37% (↓45% ↓29%)Norgestimat AUC ↑85% (↑67%↑105%)Norgestimat Cmax ↑68% (↑51% ↑88%)Norgestimat Cmin ↑102% (↑77% ↑131%)Ethinylestradiolkoncentrationen øges, når atazanavir administreres alene pga. atazanavirs hæmmende effekt på både UGT og CYP3A4, hvorimod nettoeffekten af atazanavir/ritonavir vil være et fald i ethinylestradiol­koncentrationen pga. ritonavirs inducerende effekt.Den øgede progestin-eksponering kan give bivirkninger (f.eks. insulinresistens, dyslipidæmi, akne og pletblødning), hvorved compliance muligvis påvirkes. | Hvis oral kontraception administreres samtidig med atazanavir/ritonavir, anbefales det, at det indeholder mindst 30 μg ethinylestradiol, og at patienten forstår nødvendigheden af omhyggelig compliance med dette kontraceptionsmiddel. Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og andre hormonelle kontraceptionsmidler eller orale kontraceptionsmidler indeholdende andre gestagener end norgestimat er ikke blevet undersøgt og bør derfor undgås. En alternativ pålidelig kontraceptionsmetode anbefales. |
| **Ethinylestradiol 35 μg + norethindron**(atazanavir 400 mg 1 gang dagligt) | Ethinylestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%)Ethinylestradiol Cmax ↑15% (↓1% ↑32%)Ethinylestradiol Cmin ↑91% (↑57% ↑133%)Norethindron AUC ↑110% (↑68% ↑162%)Norethindron Cmax ↑67% (↑42% ↑196%)Norethindron Cmin ↑262% (↑157% ↑409%)Den øgede progestin-eksponering kan give bivirkninger (f.eks. insulinresistens, dyslipidæmi, akne og pletblødning), hvorved compliance muligvis påvirkes |
| **LIPIDMODIFICERENDE MIDLER** |
| *HMG-CoA-reduktasehæmmere* |
| **Simvastatin****Lovastatin** | Simvastatin og lovastatin metaboliseres i høj grad via CYP3A4 og samtidig administration med atazanavir kan medføre øgede koncentrationer. | Samtidig administration af simvastatin eller lovastatin og atazanavir er kontraindiceret på grund af øget risiko for myopati, inklusive rabdomyolyse (se pkt. 4.3). |
| **Atorvastatin** | Risikoen for myopati, inklusive rabdomyolyse, kan også øges med atorvastatin, som også metaboliseres via CYP3A4. | Samtidig administration af atorvastatin og atazanavir frarådes. Hvis behandling med atorvastatin anses for at være absolut nødvendig, skal den lavest mulige dosis af atorvastatin administreres med omhyggelig monitorering af bivirkninger (se pkt. 4.4). |
| **Pravastatin****Fluvastatin** | Selvom det ikke er undersøgt, er der risiko for en øget pravastatin- eller fluvastatineksponering ved administration sammen med proteasehæmmere. Pravastatin metaboliseres ikke af CYP3A4. Fluvastatin metaboliseres delvist af CYP2C9. | Der skal udvises forsigtighed. |
| *Andre lipidmodificerende midler* |
| **Lomitapid** | Lomitapid metaboliseres i høj grad via CYP3A4, og samtidig administration med atazanavir og ritonavir kan medføre øget koncentration. | Samtidig administration af lomitapid og atazanavir sammen med ritonavir er kontraindiceret på grund af en potentiel risiko for markant forhøjede transaminaseniveauer og hepatotoksicitet (se pkt. 4.3). |
| **BETA-AGONISTER TIL INHALATION** |
| **Salmeterol** | Samtidig administration af atazanavir kan medføre højere salmeterolkoncentration og øget risiko for salmeterol-relaterede bivirkninger. Interaktionsmekanismen er atazanavir og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4. | Samtidig administration af salmeterol og atazanavir anbefales ikke (se pkt. 4.4). |
| **OPIOIDER** |
| **Buprenorphin, 1 gang dagligt, stabil vedligeholdelsesdosis**(atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt) | Buprenorphin AUC ↑67%Buprenorphin Cmax ↑37%Buprenorphin Cmin ↑69%Norbuprenorphin AUC ↑105%Norbuprenorphin Cmax ↑61%Norbuprenorphin Cmin ↑101%Interaktionsmekanismen er CYP3A4- og UGT1A1-hæmning. Atazanavir-koncentrationen (når det gives med ritonavir) påvirkes ikke signifikant. | Samtidig administration af atazanavir med ritonavir kræver overvågning for sedation og kognitiv påvirkning. Reduktion af buprenorphindosis kan overvejes. |
| **Methadon, stabil vedligeholdelsesdosis**(atazanavir 400 mg 1 gang dagligt) | Der er ikke set signifikant påvirkning af methadon-koncentrationen. Lav ritonavirdosis (100 mg 2 gange dagligt) er vist ikke at have signifikant effekt på methadon-koncentrationen, og på baggrund af disse data forventes ingen interaktion ved samtidig administration af methadon og atazanavir. | Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af methadon og atazanavir. |
| **PULMONAL ARTERIEL HYPERTENSION** |
| *PDE5-hæmmere* |
| **Sildenafil** | Administration sammen med atazanavir kan medføre øget koncentration af PDE5-hæmmeren og øget risiko for PDE5-hæmmerrelaterede bivirkninger.Interaktionsmekanismen er atazanavir og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4. | Der er ikke fastlagt en sikker og effektiv dosis for sildenafil i kombination med atazanavir til behandling af pulmonal arteriel hypertension. Sildenafil er kontraindiceret ved behandling af pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.3). |
| **SEDATIVA** |
| *Benzodiazepiner* |
| **Midazolam****Triazolam** | Midazolam og triazolam metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4. Administration sammen med atazanavir kan medføre en stor stigning i koncentrationen af disse benzodiazepiner. Der er ikke gennemført interaktionsstudier af samtidig administration af atazanavir og benzodiazepiner. På baggrund af data for andre CYP3A4-hæmmere forventes plasma-koncentrationen af midazolam at være betydeligt højere, hvis midazolam administreres oralt. Data vedrørende samtidig brug af parenteral midazolam og andre proteasehæmmere tyder på en mulig 3-4 gange stigning i midazolamplasmaniveauet. | Samtidig administration af atazanavir og triazolam eller oralt administreret midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3), og der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af atazanavir og parenteral midazolam. Hvis atazanavir administreres sammen med parenteral midazolam, bør dette foregå på en intensivafdeling eller tilsvarende afdeling, som sikrer tæt klinisk monitorering og relevant behandling i tilfælde af respirations­depression og/eller forlænget sedering. Justering af midazolamdosis bør overvejes, specielt hvis der administreres mere end én dosis midazolam. |

*I tilfælde af seponering af ritonavir fra anbefalet atazanavir-boostet regime (se pkt. 4.4)*

De samme anbefalinger for lægemiddelinteraktioner gælder med undtagelse af:

* at administration sammen med tenofovir, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, protonpumpehæmmere og buprenorphin frarådes.
* at administration sammen med famotidin frarådes, men om nødvendigt kan atazanavir uden ritonavir administreres enten 2 timer efter famotidin eller 12 timer før. Enkeltdosis af famotidin bør aldrig overstige 20 mg, og den totale daglige dosis af famotidin bør ikke overstige 40 mg.
* at det er nødvendigt at tage højde for, at
* samtidig administration af apixaban, dabigatran eller rivaroxaban og atazanavir uden ritonavir kan påvirke koncentrationen af apixaban, dabigatran eller rivaroxaban
	+ samtidig administration af voriconazol og atazanavir uden ritonavir kan påvirke koncentrationen af atazanavir
	+ samtidig administration af fluticason og atazanavir uden ritonavir kan øge koncentrationen af fluticason i forhold til administration af fluticason alene
	+ ved samtidig administration af et oralt kontraceptivum og atazanavir uden ritonavir, anbefales det, at det orale kontraceptivum indeholder højst 30 μg ethinylestradiol
	+ dosisjustering af lamotrigin ikke er nødvendig

*Pædiatrisk population*

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data fra anvendelse af atazanavir hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300-1000) indikerer ingen misdannelser. Dyrestudier indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Brug af Atazanavir "Stada" med ritonavir kan overvejes under graviditet, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

I det kliniske studie AI424-182 blev atazanavir/ritonavir (300/100 mg eller 400/100 mg) administreret samtidig med zidovudin/lamivudin til 41 gravide kvinder i andet og tredje trimester. Seks ud af 20 (30%) kvinder, der fik atazanavir/ritonavir 300/100 mg og 13 ud af 21 (62%) kvinder, der fik atazanavir/ritonavir 400/100 mg oplevede grad 3 til 4 hyperbilirubinæmi. Der blev ikke observeret laktacidose i studie AI424-182.

I studiet indgik 40 spædbørn, som fik profylaktisk antiretroviral behandling (som ikke omfattede atazanavir), og som var negative for HIV-1-dna på fødselstidspunktet og/eller i de første 6 måneder efter fødslen. Tre ud af 20 spædbørn (15%) født af kvinder i behandling med atazanavir/ritonavir 300/100 mg og 4 ud af 20 spædbørn (20%) født af kvinder i behandling med atazanavir/ritonavir 400/100 mg oplevede grad 3-4 bilirubin. Der var ikke tegn på patologisk gulsot, og 6 ud af 40 spædbørn i dette studie fik lysbehandling i maksimalt 4 dage. Der blev ikke rapporteret kernicterus hos de nyfødte.

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

Det vides ikke, om atazanavir med ritonavir administreret til moderen under graviditet, vil forstærke fysiologisk hyperbilirubinæmi og medføre kernicterus hos nyfødte og spædbørn. I præpartumperioden bør yderligere monitorering overvejes.

Amning

Atazanavir er påvist i human mælk. For at undgå overførsel af HIV anbefales det, at HIV-inficerede kvinder ikke ammer deres spædbørn.

Fertilitet

I et præklinisk studie af fertiliet og tidlig fosterudvikling hos rotter ændrede atazanavir brunstcyklus uden nogen effekt på parring eller fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patienterne bør informeres om, at der er indberettet svimmelhed ved behandling med regimer indeholdende atazanavir (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Atazanavir er i kontrollerede kliniske studier evalueret for sikkerhed i kombinations­behandling med andre antiretrovirale lægemidler hos 1.806 voksne patienter behandlet med atazanavir 400 mg, én gang dagligt (1.151 patienter, 52 ugers middelvarighed og 152 ugers maksimal varighed) eller atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg én gang dagligt (655 patienter, 96 ugers middelvarighed og 108 ugers maksimal varighed).

Bivirkninger var ensartede mellem patienter, der fik 400 mg atazanavir én gang dagligt, og patienter, der fik 300 mg atazanavir med ritonavir 100 mg én gang dagligt, med undtagelse af, at der hyppigere indberettedes gulsot og forhøjede niveauer af totalbilirubin ved atazanavir plus ritonavir.

Blandt patienter, der fik atazanavir 400 mg, én gang dagligt, eller atazanavir 300 mg med 100 mg ritonavir, én gang dagligt, var de eneste meget almindelige bivirkninger, af nogen sværhedsgrad og med mindst en mulig forbindelse til regimer indeholdende atazanavir og én eller flere NRTIer: kvalme (20%), diarré (10%) og gulsot (13%). Blandt patienter, der fik 300 mg atazanavir med 100 mg ritonavir, var frekvensen af gulsot 19%. I de fleste tilfælde blev gulsot rapporteret inden for et par dage til et par måneder efter indledningen af behandlingen (se pkt. 4.4).

Kronisk nyresygdom hos HIV-inficerede patienter behandlet med atazanavir, med eller uden ritonavir, er blevet rapporteret under post-marketing-overvågning. Et stort prospektivt observationsstudie har vist en sammenhæng mellem øget forekomst af kronisk nyresygdom og kumulativ eksponering for atazanavir/ritonavir-indeholdende behandlingsregimer hos HIV-patienter med initial normal eGFR. Denne sammenhæng blev observeret uafhængigt af eksponering for tenofovirdisoproxil. Regelmæssig overvågning af patienternes nyrefunktion bør opretholdes igennem hele behandlingsforløbet (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger i tabelform

Evalueringen af atazanavirs bivirkninger er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske studier og på erfaring efter markedsføring. Hyppighed af bivirkninger er defineret i henhold til den følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |
| --- | --- |
| *System Organ klasse* |  |
| *Immunsystemet:* | Ikke almindelig: overfølsomhed |
| *Metabolisme og ernæring:* | Ikke almindelig: vægttab, vægtstigning, anoreksi, øget appetit |
| *Psykiske forstyrrelser:* | Ikke almindelig: depression, desorientering, ængstelse, søvnløshed, søvnforstyrrelser, abnorme drømme |
| *Nervesystemet:* | Almindelig: hovedpineIkke almindelig: perifer neuropati, synkope, amnesi, svimmelhed, døsighed, dysgeusi |
| *Øjne:* | Almindelig: okulær icterus |
| *Hjerte:* | Ikke almindelig: torsades de pointesaSjælden: QTc-forlængelsea, ødem, palpitation |
| *Vaskulære sygdomme:* | Ikke almindelig: hypertension |
| *Luftveje, thorax og mediastinum:* | Ikke almindelig: dyspnø |
| *Mave-tarmkanalen:* | Almindelig: opkastning, diarré, abdominalsmerter, kvalme, dyspepsi;Ikke almindelig: pankreatitis, gastritis, abdominal distension, aftøs stomatitis, flatulens, tør mund |
| *Lever og galdeveje:* | Almindelig: gulsotIkke almindelig: hepatitis, cholelithiasisa, kolestaseaSjælden: hepatosplenomegali, cholecystitisa |
| *Hud og subkutane væv:* | Almindelig: udslætIkke almindelig: erythema multiformea,b, toksiske huderuptionera,b, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom)a,b, angioødema, urticaria, alopeci, pruritusSjælden: Stevens-Johnsons syndroma,b, vesikulobulløst udslæt, eksem, vasodilatation |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv:* | Ikke almindelig: muskelatrofi, artralgi, myalgi;Sjælden: myopati |
| *Nyrer og urinveje:* | Ikke almindelig: nefrolitiasisa, hæmaturi, proteinuri, pollakisuri, interstitiel nefritis, kronisk nyresygdoma;Sjælden: nyresmerter |
| *Det reproduktive system og mammae:* | Ikke almindelig: gynækomasti |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:* | Almindelig: træthedIkke almindelig: brystsmerter, ubehag, pyreksi, asteniSjælden: gangforstyrrelser |

a Disse bivirkninger blev identificeret under post-marketing-overvågning, men hyppigheden er dog estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter, der har været eksponeret for atazanavir i randomiserede, kontrollerede og andre tilgængelige kliniske studier (n = 2.321).

b Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er imidlertid mere variabel, og udbrud kan optræde mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden HIV-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler antiretroviral kombinationsbehandling (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Udslæt og relaterede syndromer

Udslæt er ofte lette til moderate makulopapuløse huderuptioner, der optræder inden for de første 3 uger efter påbegyndelse af atazanavir-behandling.

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme, toksiske huderuptioner og lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) har været rapporteret hos patienter i behandling med atazanavir (se pkt. 4.4).

*Laboratoriemæssige abnormaliteter*

Den oftest rapporterede laboratoriemæssige anormalitet hos patienter, der fik regimer indeholdende atazanavir og én eller flere NRTIer, var forhøjet total bilirubin, primært indberettet som indirekte forhøjet [ukonjugeret] bilirubin (87% grad 1, 2, 3 eller 4). Grad 3 eller 4 forhøjelse af total bilirubin blev noteret hos 37% (6% grad 4). Blandt behandlingserfarne patienter som fik atazanavir 300 mg én gang dagligt med 100 mg ritonavir én gang dagligt i gennemsnitligt 95 uger, havde 53% grad 3-4 forhøjelse af total bilirubin. Blandt behandlingsnaive patienter, der fik atazanavir 300 mg én gang dagligt med 100 mg ritonavir én gang dagligt med en middel-behandlingsvarighed på 96 uger, havde 48% grad 3-4 forhøjelse af total bilirubin (se pkt. 4.4).

Andre markante, kliniske laboratoriemæssige abnormaliteter (grad 3 eller 4) rapporteret hos ≥2% af patienterne, der fik regimer indeholdende atazanavir og én eller flere NRTIer omfattede: forhøjet kreatinkinase (7%), forhøjet alaninaminotransferase/serum-glutamin-pyrudrue transaminase (ALAT/SGPT) (5%), lav neutrofiltælling (5%), forhøjet aspartataminotransferase/serum-glutaminoxalsyretransaminase (ASAT/SGOT) (3%) og forhøjet lipase (3%).

To procent af patienterne behandlet med atazanavir oplevede samtidig grad 3-4 ALAT/ASAT og grad 3-4 forhøjelser af total bilirubin.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter fra 3 måneder til under 18 år, som fik enten oralt pulver eller kapsler, havde i et klinisk studie AI424-020 en gennemsnitlig behandlingsvarighed med atazanavir på 115 uger. Sikkerhedsprofilen i dette studie var overordnet set sammenlignelig med den, der blev set for voksne. Både asymptomatisk atrioventrikulært blok af 1. grad (23%) og 2. grad (1%) blev rapporteret hos pædiatriske patienter. Den hyppigst rapporterede laboratoriemæssige anormalitet hos pædiatriske patienter i behandling med atazanavir var forhøjet total-bilirubin (≥ 2,6 gange ULN, grad 3-4), som forekom hos 45% af patienterne.

Pædiatriske patienter fra 3 måneder til under 11 år havde i de kliniske studier AI424-397 og AI424-451 en gennemsnitlig behandlingsvarighed med atazanavir oralt pulver på 80 uger. Der blev ikke rapporteret om dødsfald. Sikkerhedsprofilen i disse studier var overordnet set sammenlignelig med den, der blev set i tidligere studier med pædiatriske og voksne patienter. De hyppigst rapporterede laboratoriemæssige anormaliteter hos pædiatriske patienter i behandling med atazanavir oralt pulver var forhøjet total-bilirubin (≥ 2,6 gange ULN, grad 3-4; 16%) og forhøjet amylase (grad 3-4; 33%), generelt ikke udgået fra pancreas. I disse studier blev forhøjede ALAT-niveauer rapporteret hyppigere hos pædiatriske patienter end hos voksne.

Andre specielle populationer

*Patienter med samtidig hepatitis B- og/eller hepatitis C-virusinfektion*

Blandt 1.151 patienter, der fik 400 mg atazanavir én gang dagligt, var 177 patienter samtidig inficeret med kronisk hepatitis B eller C, og blandt 655 patienter, der fik 300 mg atazanavir én gang dagligt med 100 mg ritonavir én gang dagligt, var 97 patienter samtidig inficeret med kronisk hepatitis B eller C. Samtidigt inficerede patienter havde større sandsynlighed for forhøjede levertransaminaser ved baseline end de, der ikke havde kronisk viral hepatitis. Der er ikke observeret forskel i hyppigheden af bilirubinforhøjelser mellem disse patienter og dem uden viral hepatitis. Hyppigheden af behandlingsrelateret hepatitis eller transaminaseforhøjelser hos samtidigt inficerede patienter var sammenlignelig mellem atazanavir og sammenlignelige regimer (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er begrænset erfaring med akut human overdosering med atazanavir. Raske frivillige har indtaget enkeltdoser på op til 1.200 mg uden symptomatisk negativ effekt. Ved høje doser, som kan medføre højt lægemiddeloptag, kan der observeres gulsot på grund af indirekte (ukonjugeret) hyperbilirubinæmi (uden dermed forbundne ændringer i leverfunktionstest) eller forlængelse af PR-interval (se pkt. 4.4 og 4.8).

Behandling af overdosering med atazanavir bør bestå af generelt understøttende tiltag, inklusive monitorering af vitale tegn og elektrokardiogram (ekg) samt observation af patientens kliniske status. Hvis indiceret, kan udskillelse af uoptaget atazanavir opnås ved opkastning eller maveskylning. Administration af aktivt kul kan også anvendes som middel til at fjerne uoptaget lægemiddel. Der findes ingen specifik antidot for overdosering med Atazanavir "Stada". Da atazanavir i udtalt grad metaboliseres i leveren og er udtalt proteinbundet, er det usandsynligt, at dialyse i signifikant grad kan bidrage til fjernelse af dette lægemiddel.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, proteasehæmmere, ATC-kode: J 05 AE 08.

Virkningsmekanisme

Atazanavir er en azapeptid HIV-1-proteasehæmmer (PI). Stoffet blokerer bearbejdningen af virale gagpol-proteiner i HIV-1 inficerede celler og hindrer dermed dannelsen af modne virioner og infektion af andre celler.

*Antiviral aktivitet in vitro:* Atazanavir udviser anti-HIV-1 (herunder alle testede grupper) og anti-HIV-2 aktivitet i cellekulturer.

**Resistens**

*Voksne patienter, der ikke tidligere har været i antiretroviral behandling*

I kliniske studier med patienter, der ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling, og som behandles med ikke-boostet atazanavir, er I50L-substitutionen, nogle gange i kombination med A71Vændring, den kendetegnende resistenssubstitution for atazanavir. Resistensniveauerne over for atazanavir strakte sig fra 3,5 til 29 gange uden tegn på fænotypekrydsresistens over for andre PI’er (proteasehæmmere). I kliniske studier med patienter, der ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling, og som behandles med boostet atazanavir, forekom der ikke I50-substitution hos nogen af patienterne uden baseline PI-substitution. N88S-substitution er i sjældne tilfælde set hos patienter med virologisk svigt ved atazanavirbehandling (med eller uden ritonavir). Mens det kan bidrage til nedsat følsomhed over for atazanavir, når det forekommer med andre proteasesubstitutioner, har N88S i kliniske studier for sig selv ikke altid medført fænotyperesistens over for atazanavir eller konsekvent påvirket den kliniske effekt.

**Tabel 3. De novo substitutioner hos patienter, der ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling og med svigt i behandling med atazanavir + ritonavir (studie 138, 96 uger)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hyppighed** | **de novo PI substitution (n = 26)a** |
| > 20 %10 – 20 % | IngenIngen |

a Antal patienter med parvise genotyper, der er klassificeret som virologisk svigt (HIV-RNA ≥ 400 kopier/ml).

M184I/V substitution opstod hos henholdsvis 5/26 atazanavir/ritonavir og 7/26 lopinavir/ritonavir patienter med virologisk svigt.

*Voksne patienter, der tidligere har været i antiretroviral behandling*

Hos antiretroviralt behandlingserfarne patienter fra studie 009, 043 og 045 blev 100 isolater fra patienter angivet som virologisk svigt under behandling, der omfattede enten atazanavir, atazanavir + ritonavir eller atazanavir + saquinavir og blev fastsat til at have udviklet resistens over for atazanavir.

Ud af de 60 isolater fra patienter behandlet med enten atazanavir eller atazanavir + ritonavir viste 18 (30%) I50L-fænotypen tidligere beskrevet hos patienter, der ikke tidligere havde været behandlet.

**Tabel 4. De novo substitutioner hos behandlingserfarne patienter med svigt i behandling med atazanavir + ritonavir (studie 045, 48 uger)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hyppighed** | **de novo PI substitution (n=35)a,b** |
| > 20 %10 – 20 % | M36, M46, I54, A71, V82L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90 |

a Antal patienter med parvise genotyper, der er klassificeret som virologisk svigt (HIV-RNA ≥ 400 kopier/ml).

b Ti patienter havde baseline fænotyperesistens over for atazanavir + ritonavir (foldændring [FC]>5,2). FC følsomhed i cellekulturer hvad angår vildtypereference blev testet ved hjælp af PhenoSenseTM (Monogram Biosciences, South San Francisco, Californien, USA)

Ingen af de novo substitutionerne (se tabel 4) er specifikke for atazanavir og kan være et tegn på tilbagevendende forekomst af arkiveret resistens over for atazanavir + ritonavir i den behandlingserfarne population fra studie 045.

Resistensen hos antiretroviralt behandlingserfarne patienter forekommer hovedsageligt ved akkumulering af de større og mindre resistenssubstitutioner beskrevet tidligere som værende involverede i proteasehæmmerresistens.

**Kliniske resultater**

*Voksne patienter, der ikke tidligere har været i antiretroviral behandling*

Studie 138 er et internationalt, randomiseret, åbent, prospektivt multicenter-studie med ikke tidligere antiretroviralt behandlede patienter, der sammenligner atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg én gang dagligt) med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg 2 gange dagligt), hver i kombination med en fast dosis tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin (300 mg/200 mg tabletter én gang dagligt). Atazanavir/ritonavir-armen viste antiviral effekt svarende til lopinavir/ritonavir-armen (non-inferiør) vurderet ved andelen af patienter med HIV-RNA <50 kopier/ml ved uge 48 (tabel 5). En analyse af data indsamlet over 96 behandlingsuger viste varigheden af den antivirale aktivitet (tabel 5).

**Tabel 5: Effektresultater i Studie 138 a**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parameter** | **Atazanavir/ritonavirb****(300 mg/100 mg én gang dagligt)****N=440** | **Lopinavir/ritonavirc****(400 mg/100 mg 2 gange dagligt)****n=443** |
|  | **Uge 48** | **Uge 96** | **Uge 48** | **Uge 96** |
| **HIV-RNA < 50 kopier/ml, %** |
| Alle patienter d | 78 | 74 | 76 | 68 |
| Afvigelsesestimat [95% KI] d | Uge 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%]Uge 96: 6,1% [0,3%, 12,0%] |
| Per protokol analysee | 86(n=392f) | 91(n=352) | 89(n=372) | 89(n=331) |
| Afvigelsesestimat e [95% KI] | Uge 48: -3% [-7,6%, 1,5%]Uge 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%] |
| HIV-RNA < 50 kopier/ml, % ved Baseline Karakteristika 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-celletal < 50 celler/mm3 | 78 (n = 58) | 78 (n = 58) | 63 (n = 48) | 58 (n = 48) |
|  50 til < 100 celler/mm3 | 76 (n = 45) | 71 (n = 45) | 69 (n = 29) | 69 (n = 29) |
|  100 til  < 200 celler/mm3 | 75 (n=106) | 71 (n=106) | 78 (n=134) | 70 (n=134) |
|  ≥ 200 celler/mm3 | 80 (n = 222) | 76 (n = 222) | 80 (n = 228) | 69 (n = 228) |
| **HIV-RNA Middelændring fra baseline, log10 kopier/ml** |
|  Alle patienter | -3,09 (n = 397) | -3,21 (n = 360) | -3,13 (n = 379) | -3,19 (n = 340) |
| **CD4 Middelændring fra baseline, celler/mm3** |
|  Alle patienter | 203 (n = 370) | 268 (n = 336) | 219 (n = 363) | 290 (n = 317) |
| CD4 Middelændring fra baseline, celler/mm3 ved baseline karakteristika |
| HIV-RNA < 100.000 kopier/ml | 179 (n = 183) | 243 (n = 163) | 194 (n = 183) | 276 (n = 152) |
|  ≥ 100.000 kopier/ml | 227 (n = 187) | 291 (n = 173) | 245 (n = 180) | 310 (n = 165) |

a Gennemsnitligt CD4-celletal ved baseline var 214 celler/mm3 (i området 2 til 810 celler/mm3) og gennemsnitligt plasma-HIV-1-RNA ved baseline var 4,94 log10 kopier/ml (i området 2,6 til 5,88 log10 kopier/ml)

b Atazanavir/RTV med tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosis på 300 mg/200 mg tabletter én gang dagligt).

c Lopinavir/RTV med tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosis på 300 mg/200 mg tabletter en gang dagligt).

d Intent-to-treat-analyse hvor manglende værdier anses som svigt.

e Per protokol analyse: Undtagen patienter, der ikke fuldførte behandlingen, og patienter med store protokolafvigelser.

f Antal evaluerbare patienter.

*Data for seponering af ritonavir fra atazanavir-boostet regime (se også pkt. 4.4)*

Studie 136 (INDUMA)

Efter en 26-30 ugers induktionsfase med atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg én gang dagligt og to NRTI’er havde ikke-boostet atazanavir 400 mg én gang dagligt og to NRTI’er, som blev administreret i en 48-ugers vedligeholdelsesfase (n=87) i et åbent, randomiseret, komparativt studie, samme antivirale virkning som atazanavir + ritonavir og to NRTI’er (n=85) hos HIV-inficerede forsøgspersoner med fuldt supprimeret HIV-replikation. Den antivirale virkning blev vurderet på baggrund af andelen af forsøgspersoner med HIV-RNA < 50 kopies/ml: 78% af forsøgspersonerne, der fik ikke-boostet atazanavir og to NRTI’er, sammenlignet med 75%, der fik atazanavir + ritonavir og to NRTI’er.

11 forsøgspersoner (13%) i gruppen med ikke-boostet atazanavir og 6 forsøgspersoner (7%) i gruppen med atazanavir + ritonavir oplevede virologisk rebound. 4 forsøgspersoner i gruppen med ikke-boostet atazanavir og 2 forsøgspersoner i gruppen med atazanavir + ritonavir havde HIV-RNA > 500 kopier/ml i vedligeholdelsesfasen. Ingen forsøgspersoner i de 2 grupper udviklede proteasehæmmer-resistens. Der blev observeret M184V-substitution i revers transkriptase, som medfører resistens over for lamivudin og emtricitabin, hos 2 forsøgspersoner i gruppen med ikke-boostet atazanavir og hos 1 forsøgsperson i atazanavir + ritonavir-gruppen.

Der var færre behandlingsafbrydelser i gruppen med ikke-boostet atazanavir (1 versus 4 i gruppen med atazanavir + ritonavir). Der var færre tilfælde af hyperbilirubinæmi og gulsot i gruppen med ikke-boostet atazanavir sammenlignet med gruppen med atazanavir + ritonavir (hos henholdsvis 18 og 28 forsøgspersoner).

*Voksne patienter, der tidligere har været i antiretroviral behandling*

Studie 045 er et randomiseret, multicenterstudie, der sammenligner atazanavir/ritonavir (300/100 mg én gang dagligt) og atazanavir/saquinavir (400/1.200 mg én gang dagligt) med lopinavir + ritonavir (400/100 mg fast dosiskombination to gange dagligt), hver i kombination med tenofovirdisoproxilfumarat (se pkt. 4.5 og 4.8) og én NRTI hos patienter med virologisk svigt under to eller flere tidligere behandlinger med mindst en PI, NRTI eller NNRTI. For randomiserede patienter var middeltiden for tidligere antiretroviral eksponering 138 uger for PIer, 281 uger for NRTIer og 85 uger for NNRTIer. Ved baseline fik 34% af patienterne en PI og 60% fik en NNRTI. Femten ud af 120 (13%) patienter i atazanavir + ritonavir-behandlingsarmen og 17 ud af 123 (14%) patienter i lopinavir + ritonavir-armen havde fire eller flere af PI-substitutionerne L10, M46, I54, V82, I84 og L90. Toogtredive procent af patienterne i studiet havde en virusstamme med færre end to NRTI-substitutioner.

Det primære endepunkt var den tidsgennemsnitlige forskel i ændring fra baseline i HIV-RNA gennem 48 uger (tabel 6).

**Tabel 6: Effektresultater ved uge 48a og uge 96 (Studie 045)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parameter** | **ATV/RTVb (300 mg/ 100 mg én gang dagligt)** **n = 120** | **LPV/RTVc (400 mg/ 100 mg to gange dagligt) n=123** | **Tidsgennemsnitlig forskel ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% KId]** |
|  | **Uge 48** | **Uge 96** | **Uge 48** | **Uge 96** | **Uge 48** | **Uge 96** |
| **HIV-RNA Middelændring fra baseline, log10 kopier/ml** |
| Alle patienter | -1,93(n=90e) | -2,29(n=64) | -1,87(n=99) | -2,08(n=65) | 0,13[-0,12, 0,39] | 0,14[-0,13, 0,41] |
| **HIV-RNA < 50 kopier/ml, %f (respons/evaluerbar)** |
| Alle patienter | 36 (43/120) | 32 (38/120) | 42 (52/123) | 35 (41/118) | NA | NA |
| **HIV-RNA < 50 kopier/ml ved selekteret baseline PI substitutioner, f, g % (respons/evaluerbar)** |
|  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 Middelændring fra baseline, celler/mm3** |
| Alle patienter | 110 (n=83) | 122 (n=60) | 121 (n=94) | 154 (n=60) | NA | NA |

a Middel CD4-celletal ved baseline var 337 celler/mm3 (område: 14 til 1.543 celler/mm3) og middel plasma HIV-1 RNA niveauet var 4,4 log10 kopier/ml (område: 2,6 til 5,88 log10 kopier/ml).

b ATV/RTV med tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosis på 300 mg/200 mg tabletter én gang dagligt).

c LPV/RTV med tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosis på 300 mg/200 mg tabletter én gang dagligt).

d Konfidensinterval.

e Antal evaluerbare patienter.

f Intent-to-treat-analyse hvor manglende værdier anses for svigt. Patienter, der responderede på LPV/RTV, og som fuldførte behandlingen inden uge 96, er ekskluderet fra uge 96 analysen. Andelen af patienter med HIV-RNA < 400 kopier/ml var 53% og 43% for ATV/RTV og 54% og 46% for LPV/RTV ved henholdsvis uge 48 og 96.

g Selekterede substitutioner inkluderer alle ændringer ved position 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.

Gennem 48 ugers behandling var middelændringerne i HIV-RNA-niveauer fra baseline for atazanavir + ritonavir og lopinavir + ritonavir sammenlignelige (ikke-inferior). Der blev opnået samstemmede resultater ved en analysemetode, hvor sidste observation blev fremskrevet (tidsgennemsnitlig forskel på 0,11; 97,5% konfidensinterval [-0,15; 0,36]). Andelen af patienter med HIV-RNA <400 kopier/ml (< 50 kopier/ml) i atazanavir + ritonavir-armen og lopinavir + ritonavir-armen var henholdsvis 55% (40%) og 56% (46%).

Gennem 96 ugers behandling opfyldte gennemsnitlige HIV-RNA-ændringer fra baseline i uge 96 for atazanavir + ritonavir og lopinavir + ritonavir, kriterierne for "ikke inferioritet" baseret på observerede tilfælde. Der blev opnået samstemmende resultater ved en analysemetode, hvor sidste observation blev fremskrevet. Ved AT-analyse, hvor manglende værdier blev ekskluderet, var andelen af patienter med HIV-RNA <400 kopier/ml (<50 kopier/ml) for atazanavir + ritonavir 84% (72%) og for lopinavir + ritonavir 82% (72%). Det er vigtigt at bemærke, at 48% af det samlede antal patienter i studiet fortsatte efter 96-ugersanalysen. Atazanavir + saquinavir er vist at være ringere end lopinavir + ritonavir.

*Pædiatrisk population*

Vurdering af farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af atazanavir er baseret på data fra et åbent, klinisk multicenterstudie (AI424-020), der blev udført med patienter i alderen 3 måneder til 21 år. Totalt fik 182 pædiatriske patienter (81 antiretroviral-naive og 101 antiretroviral-erfarne) i dette studie atazanavir en gang dagligt (kapsler eller pulverformulering) med eller uden ritonavir, i kombination med to NRTI’er.

Der er ikke tilstrækkelige kliniske data fra dette studie til at understøtte brugen af atazanavir (med eller uden ritonavir) hos børn under 6 år.

I tabel 7 ses data for virkningen hos de 41 pædiatriske patienter i alderen fra 6 år til under 18 år, som fik atazanavir-kapsler med ritonavir. For de behandlingsnaive pædiatriske patienter var middel- baseline-CD4-celletal 344 celler/mm3 (interval 2-800 celler/mm3), og middel-baseline-plasma HIV-1-RNA var 4,67 log10 kopier/ml (interval 3,70-5,00 log10 kopier/ml). For de behandlingserfarne pædiatriske patienter var middel-baseline-CD4-celletal 522 celler/mm3 (interval 100-1.157 celler/mm3), og middel-baseline-plasma-HIV-1-RNA var 4,09 log10 kopier/ml (interval 3,28-5,00 log10 kopier/ml).

**Tabel 7: Effektparametre (pædiatriske patienter fra 6 år til under 18 år) ved uge 48**

**(AI424-020 studie)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parameter** | **Behandlingsnaive atazanavir-kapsler/ritonavir****(300 mg/100 mg én****gang dagligt) n=16** | **Behandlingserfarne atazanavir-kapsler/ritonavir****(300 mg/100 mg én****gang dagligt) n=25** |
| **HIV-RNA < 50 kopier/ml, % a** |
| Alle patienter | 81 (13/16) | 24 (6/25) |
| **HIV-RNA < 400 kopier/ml, % a** |
| Alle patienter | 88 (14/16) | 32 (8/25) |
| **CD4 Middelændring fra baseline,celler/mm3** |
| Alle patienter | 293 (n=14b) | 229 (n=14b) |
| **HIV-RNA < 50 kopier/ml ved selekteret baseline PI-substitution,c % (respondent/evaluerbard)** |
| 0-2 | NA | 27 (4/15) |
| 3 | NA | - |
| ≥ 4 | NA | 0 (0/3) |

a Intent-to-treat-analyse hvor manglende værdier betragtes som behandlingssvigt.

b Antal evaluérbare patienter

c PI major L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI minor: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

d Inkluderer patienter med baseline resistens data.

NA = ikke relevant.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetik for atazanavir er evalueret hos raske, voksne frivillige og hos HIV-inficerede patienter; der er observeret væsentlige forskelle mellem de to grupper. Farmakokinetik for atazanavir udviser en ikke-lineær disposition.

*Absorption:* gentagne doser af atazanavir 300 mg én gang dagligt i kombination med ritonavir 100 mg én gang dagligt sammen med et måltid gav hos HIV-inficerede patienter (n=33, kombinerede studier) et geometrisk gennemsnit (CV%) for atazanavir, Cmax på 4.466 (42%) ng/ml, med en tid til Cmax på ca. 2,5 timer. Det geometriske gennemsnit (CV%) for atazanavir Cmin og AUC var henholdsvis 654 (76%) ng/ml og 44.185 (51%) ng•t/ml. Hos HIV-inficerede patienter (n=13) medførte gentagne doser af atazanavir 400 mg (uden ritonavir) en gang dagligt med føde en geometrisk gennemsnitlig (CV%) atazanavir-Cmax på 2.298 (71) ng/ml, med en tid til Cmax på ca. 2,0 timer. Den geometrisk gennemsnitlige (CV%) atazanavir-Cmin og -AUC var henholdsvis 120 (109) ng/ml og 14.874 (91) ng•t/ml.

Fødepåvirkning: samtidig indtag af atazanavir og ritonavir og mad optimerer biotilgængeligheden af atazanavir. Samtidig indtag af enkeltdosis atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg og et let måltid medførte en stigning i AUC på 33% og en stigning i såvel Cmax som 24-timerskoncentrationen af atazanavir på 40% i forhold til i fastende tilstand. Samtidig indtag af fedtrigt måltid påvirkede ikke AUC for atazanavir i forhold til i fastende tilstand, og Cmax lå inden for 11% i forhold til fasteværdierne. 24-timerskoncentrationen efter et fedtrigt måltid steg med ca. 33% på grund af forsinket absorption; middel-Tmax steg fra 2,0 til 5,0 timer. Administration af atazanavir og ritonavir sammen med et let eller et fedtrigt måltid nedsatte variationskoefficienten for AUC og Cmax med ca. 25% sammenlignet med i fastende tilstand. For at øge biotilgængelighed og minimere variabilitet, skal atazanavir tages sammen med et måltid.

*Fordeling:* Atazanavir bindes med cirka 86% til humane serumproteiner over et koncentrationsinterval på 100 til 10.000 ng/ml. Atazanavir bindes til både alfa-1-acid glykoprotein (AAG) og albumin i samme udstrækning (henholdsvis 89% og 86% ved 1.000 ng/ml). I et flerdosis-studie med HIVinficerede patienter, der fik 400 mg atazanavir én gang dagligt med et let måltid i 12 uger, kunne atazanavir påvises i cerebrospinal­væsken og sæd.

*Biotransformation:* Studier på mennesker og in vitro-studier med brug af humane levermikrosomer har vist, at atazanavir hovedsagelig metaboliseres til oxygenerede metabolitter af CYP3A4-isozymer. Metabolitterne udskilles herefter i galden, enten som frie eller som glucuroniderede metabolitter. Yderligere mindre metaboliske pathways består af N-dealkylering og hydrolyse. Der er karakteriseret to mindre metabolitter af atazanavir i plasma. Ingen af metabolitterne udviste in vitro-antiviral aktivitet.

*Elimination:* Efter en enkelt dosis på 400 mg 14C-atazanavir, blev henholdsvis 79% og 13% af den totale radioaktivitet genfundet i fæces og urin. Uomdannet lægemiddel udgjorde henholdsvis cirka 20% og 7% af den administrerede dosis i fæces og urin. Middelværdien for udskillelse i urinen af uomdannet lægemiddel var 7% efter 2 ugers dosering ved 800 mg én gang dagligt. Gennemsnitlig halveringstid var, inden for atazanavirs dosisinterval, hos HIV-inficerede voksne patienter (n=33, kombinerede studier) 12 timer ved steady state efter en dosis på 300 mg dagligt med 100 mg ritonavir én gang dagligt med et let måltid.

Specielle populationer

*Nedsat nyrefunktion:* Hos raske forsøgspersoner var den renale udskillelse af uomdannet atazanavir cirka 7% af den administrerede dosis. Der foreligger ingen farmakokinetiske data for atazanavir med ritonavir hos patienter med nyreinsufficiens. Atazanavir (uden ritonavir) er blevet undersøgt hos voksne patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (n=20), inklusive patienter i hæmodialyse, ved multiple doser på 400 mg en gang dagligt. Selvom dette studie havde nogle begrænsninger (f.eks. blev koncentrationen af ubundet lægemiddel ikke undersøgt), antydede resultaterne at de farmakokinetiske parametre for atazanavir blev nedsat med 30 til 50% hos patienter i hæmodialysebehandling i forhold til patienter med en normal nyrefunktion. Mekanismen bag dette fald er ukendt (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Nedsat leverfunktion:* Atazanavir metaboliseres og udskilles primært via leveren. Atazanavir (uden ritonavir) er blevet undersøgt hos voksne forsøgspersoner med moderat til alvorligt nedsat leverfunktion (14 forsøgspersoner med Child-Pugh klasse B og 2 forsøgspersoner med Child-Pugh klasse C) efter en enkelt 400 mg dosis. Gennemsnitlig AUC(0-∞) var 42% højere hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion end hos raske forsøgspersoner. Atazanavirs gennemsnitlige halveringstid hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion var 12,1 timer i forhold til 6,4 timer hos raske forsøgspersoner. Betydningen af nedsat leverfunktion for farmakokinetik for atazanavir 300 mg med ritonavir er ikke undersøgt. Koncentrationerne af atazanavir med eller uden ritonavir forventes at øges hos patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

*Alder/køn:* Der er gennemført farmakokinetiske studier af atazanavir på 59 raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner (29 unge, 30 ældre). Der var ingen klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle baseret på alder eller køn.

*Race:* En befolkningsmæssig farmakokinetisk analyse af prøver fra fase II kliniske afprøvninger indikerede ingen racemæssig indvirkning på farmakokinetikken for atazanavir.

*Graviditet:*

De farmakokinetiske data fra HIV-smittede gravide kvinder, der fik atazanavir kapsler med ritonavir, er beskrevet i Tabel 8.

**Tabel 8: Steady state farmakokinetik af atazanavir med ritonavir hos HIV-smittede gravide kvinder efter fødeindtagelse**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg** |
| **Farmakokinetisk parameter** | **2. trimester****(n=9)** | **3. trimester****(n=20)** | **Postpartuma****(n=36)** |
| Cmax ng/mlGeometrisk gennemsnit (CV%) | 3729,09(39) | 3291,46(48) | 5649,10(31) |
| AUC ng•time/mlGeometrisk gennemsnit (CV%) | 34399,1(37) | 34251,5(43) | 60532,7(33) |
| Cmin ng/mlbGeometrisk gennemsnit (CV%) | 663,78(36) | 668,48(50) | 1420,64(47) |

a Atazanavirs maksimumkoncentration og AUC var ca. 26-40% højere i post partum perioden (4-12 uger) end observeret historisk hos HIV-smittede, ikke-gravide patienter. Atazanavirs minimumkoncentration var ca. 2 gange højere i postpartum perioden sammenlignet med værdierne observeret historisk hos HIV-smittede ikke-gravide patienter.

b Cmin er koncentrationen 24 timer efter dosering.

*Pædiatrisk population*

Der er en lille tendens til højere clearance hos yngre børn, når der korrigeres for legemsvægt. Som følge heraf ses et større peak/trough-forhold. Den geometriske middeleksponering for atazanavir (Cmin, Cmax og AUC) ved den anbefalede dosering forventes imidlertid at være den samme hos pædiatriske patienter, som er observeret hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I toksicitetsstudier med gentagne doser på mus, rotter og hunde var atazanavirrelaterede fund generelt begrænset til leveren og omfattede generelt minimale til milde forhøjelser af serum bilirubin og leverenzymer, hepatocellulær vacuolation og hypertrofi, og kun i hunmus hepatisk enkeltcellenekrose. Systemisk optagelse af atazanavir i mus (hanner), rotter og hunde ved doser forbundet med leverforandringer, var mindst den samme som den, der blev observeret hos mennesker, der kun havde fået 400 mg én gang dagligt. I hunmus var atazanaviroptagelsen ved en dosis, der frembragte enkeltcellenekrose, 12 gange optagelsen hos mennesker, der havde fået 400 mg én gang dagligt. Serum-kolesterol og glucose var minimalt til let forhøjet hos rotter, men ikke hos mus eller hunde.

Den klonede, humane kardielle kaliumkanal, hERG, blev hæmmet med 15% i in vitro-studier ved en koncentration (30 µM) af atazanavir svarende til 30 gange den frie lægemiddelkoncentration ved Cmax hos mennesker. Tilsvarende atazanavirkoncentrationer øgede den potentielle virkningsvarighed (ADP90) med 13% i et studie af Purkinjefibre hos kaniner. Elektrokardiografiske forandringer (sinusbradykardi, forlængelse af PR- interval, forlængelse af QT-interval og forlængelse af QRS-kompleks) blev kun observeret i en indledende 2-ugers oral toksicitetsstudie udført på hunde. Efterfølgende 9 måneders orale toksicitetsstudier af hunde viste ingen lægemiddelrelaterede elektrokardiografiske forandringer. Den kliniske relevans af disse prækliniske data er ukendt. Potentielle kardielle virkninger ved dette produkt hos mennesker kan ikke udelukkes (se pkt. 4.4 og 4.8). Potentialet for PR-forlængelse bør tages i betragtning i tilfælde af overdosering (se pkt. 4.9).

I et studie af fertilitet og tidlig fosterudvikling hos rotter ændrede atazanavir brunstcyklus uden nogen effekt på parring eller fertilitet. Der sås ingen teratogen effekt hos rotter eller kaniner ved maternelle toksiske doser. Der sås hos drægtige kaniner omfattende læsioner i mave og tarm hos døde eller moribunde hunner ved maternelle doser 2 og 4 gange den højeste dosis administreret i den endelige fosterudviklingsstudie. I den præ- og postnatale udviklingsvurdering hos rotter, frembragte atazanavir en forbigående reduktion i legemsvægten hos afkommet ved en maternel toksisk dosis. Systemisk optagelse af atazanavir i doser, der medførte maternel toksicitet, var mindst lig med, eller en anelse større end den, der blev observeret hos mennesker, der fik 400 mg én gang dagligt.

Atazanavir var negativ i Ames reverse-mutationsbestemmelse, men inducerede kromosomale afvigelser *in vitro* både ved fravær og tilstedeværelse af metabolisk aktivering. I *in vivo*-studier hos rotter inducerede atazanavir ikke mikronukleus i knoglemarv, dna-beskadigelse i duodenum (comet assay) eller uplanlagt dna-reparation i leveren ved plasma- og vævskoncentrationer, der overskrider dem, der var klastogene *in vitro*.

Der er i længerevarende studier af karcinogenecitet af atazanavir hos mus og rotter set en øget incidens af benigne hepatiske adenomer hos hunmus. Den øgede incidens af benigne hepatiske adenomer hos hunmus var sandsynligvis sekundære til cytotoksiske leverforandringer manifesteret ved enkeltcellenekrose og anses ikke for at være relevante for mennesker ved planlagte terapeutiske doser. Der var ingen tumorigene fund hos hanmus eller hos rotter.

Atazanavir øgede opaciteten af bovine corneae i et *in vitro* okulær irritationsstudie, hvilket tyder på at det kan være en okulær irritant ved direkte kontakt med øjet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Atazanavir "Stada" 150 mg og 200 mg hårde kapsler:

Kapslens indhold:

Lactosemonohydrat

Crospovidon (type A) (E1202)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapslens skal:

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

*Hvidt blæk:*

Shellac

Titandioxid (E171)

Propylenglycol (E1520)

Atazanavir "Stada" 300 mg hårde kapsler

Kapslens indhold:

Lactosemonohydrat

Crospovidon (type A) (E1202)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapslens skal:

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

Jernoxid, rød (E172)

*Hvidt blæk:*

Shellac

Titandioxid (E171)

Propylenglycol (E1520)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

For beholdere:

*Efter første åbning:*

For 150 mg, 200 mg: 4 måneder

For 300 mg: 2 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

*Atazanavir "Stada" 150 mg og 200 mg hårde kapsler:*

Aluminium-OPA/Alu/PVC enkeltdosis perforeret blister med 60×1 hårde kapsler; 10 blister kort med 6×1 kapsel hver.

Aluminium-OPA/Alu/PVC-blistre med 60 hårde kapsler; 10 blister kort med 6 hårde kapsler hver.

Højdensitets polyethylen (HDPE) beholdere lukket med børnesikret polypropylen lukkemekanisme.

Hver beholder indeholder 60 hårde kapsler.

*Atazanavir "Stada" 300 mg hårde kapsler:*

Aluminium-OPA/Alu/PVC enkeltdosis perforeret blister med 30×1 hårde kapsler; 5 blister kort med 6×1 kapsel hver.

Aluminium-OPA/Alu/PVC-blistre med 30 hårde kapsler; 5 blister kort med 6 hårde kapsler hver.

Sampak der indeholder 90×1 (3 pakker med 30×1) hårde kapsler i Aluminium-OPA/Alu/PVC enkeltdosis perforerede blistre.

Sampak der indeholder 90 (3 pakker med 30) hårde kapsler i Aluminium-OPA/Alu/PVC-blistre.

Højdensitets polyethylen (HDPE) beholdere lukket med børnesikret polypropylen lukkemekanisme.

Hver beholder indeholder 30 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18,

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46a

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

150 mg: 59828

200 mg: 59829

300 mg: 59830

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. januar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. juni 2024