

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atazanavir Stada 200 mg kapseli, kova

Atazanavir Stada 300 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Atazanavir Stada 200 mg kapseli, kova:

Yksi kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 92,00 mg laktoosimonohydraattia.

Atazanavir Stada 300 mg kapseli, kova:

Yksi kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 138 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Atazanavir Stada 200 mg kapseli, kova

Läpinäkymätön, sininen kapseli kokoa 0, jossa painatus valkoisella ”200 mg” kapselin kansiosassa.

Atazanavir Stada 300 mg kapseli, kova

Läpinäkymätön, punainen ja sininen kapseli kokoa 00, jossa painatus valkoisella ”300 mg” kapselin kansiosassa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atazanavir Stada -kapselit, käytettynä yhdistelmänä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, on tarkoitettu HIV-1-infektoituneiden aikuisten sekä 6-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten hoitoon yhdessä muiden antiretroviraalisten aineiden kanssa (ks. kohta 4.2).

Käytettävissä olevien virologisten ja kliinisten aikuisilla potilailla tehtyjen tutkimusten tulosten perusteella hoidosta ei ole hyötyä potilaille, joiden viruskannat ovat resistenttejä monille proteaasin estäjille (≥ 4 PI-mutaatiota).

Aiemmin hoitoa saaneiden aikuisten ja lasten Atazanavir Stada -hoidon valinnan on perustuttava yksilölliseen virusresistenssin testaukseen ja potilaan hoitohistoriaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset

Suosittelun Atazanavir Stada -kapseleiden annostus on 300 mg kerran vuorokaudessa yhdessä ritonaviiriin (100 mg kerran vuorokaudessa) ja ruoan kanssa. Ritonaviiri tehostaa atazanaviiriin farmakokinetiikkaa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). (Ks. myös kohta 4.4 Ritonaviiriin lopettaminen ainoastaan rajatuissa olosuhteissa).

Pediatriset potilaat (6-vuotiaat – alle 18-vuotiaat ja vähintään 15 kg:n painoiset)

Atazanaviirikapseleiden annos lapsille ja nuorille perustuu painoon, kuten taulukossa 1 on esitetty ja se ei saa ylittää suositeltua aikuisten annosta. Atazanavir Stada -kapselit pitää ottaa ritonaviiriin kanssa ja annos täytyy ottaa ruoan kanssa.

Taulukko 1: Pediatristen potilaiden (6-vuotiaat – alle 18-vuotiaat ja vähintään 15 kg:n painoiset) annos, kun Atazanavir Stada -kapseleita käytetään ritonaviiriin kanssa

Kehonpaino (kg)	Atazanavir Stada -annos kerran vuorokaudessa	ritonaviiriannos^a kerran vuorokaudessa
vähintään 15, alle 35	200 mg	100 mg
vähintään 35	300 mg	100 mg

^aRitonaviirikapselit, -tabletit tai -oraaliliuos.

Pediatriset potilaat (vähintään 3 kuukauden ikäiset ja vähintään 5 kg:n painoiset):

Muita lääkemuoja voi olla saatavilla vähintään 3 kuukauden ikäisille ja vähintään 5 kg:n painoisille pediatrisille potilaille (ks. valmisteyhteenveto vaihtoehtoisesta lääkemuoista). Potilaille, jotka ovat käyttäneet muuta lääkemuoja, suositellaan siirtymistä kapseleiden käyttöön heti, kun potilaat ovat kykeneviä toistuvasti nielemään kapseleita.

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen vaihdettaessa lääkemuoista toiseen. Tarkista annos kyseisen lääkemuoista annostelutaulukosta (ks. kyseisen lääkemuoista valmisteyhteenveto).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen. Atazanavir Stada -valmisteen ja ritonaviiriin yhdistelmää ei suositella hemodialyysipotilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Atazanavir Stada -valmisteen ja ritonaviiriin yhdistelmää ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Atazanavir Stada -valmisteen ja ritonaviiriin yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Atazanavir Stada -valmisteen ja ritonaviiriin yhdistelmää ei saa antaa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Jos alun perin suositellusta ritonaviiritehostuksesta luovutaan (ks. kohta 4.4), Atazanavir Stada -valmistetta ilman tehostusta voi antaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, annoksella 400 mg ja potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, pienennetyllä annoksella 300 mg kerran päivässä ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Atazanavir Stada -valmistetta ilman tehostusta ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana:

Atazanaviirialtistus saattaa jäädä riittämättömäksi Atazanavir Stada 300 mg -annoksen ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmähoidossa, erityisesti silloin, jos lääkeresistenssi heikentää atazanaviiriin tai

koko hoito-ohjelman vaikutusta. Saatavilla olevien tietojen vähäisyyden ja raskaana olevissa potilaissa esiintyvän yksilöllisen vaihtelun vuoksi voidaan harkita lääkkeiden hoitopitoisuuksien seurantaan riittävän altistuksen varmistamiseksi.

Atatsanaviirialtistuksen pienentyminen entisestään on odotettavissa, silloin kun atatsanaviiri annetaan sen altistusta tunnetusti pienentävien lääkkeiden (esim. tenofoviiridisoproksiilin tai H2-reseptorin salpaajan) kanssa.

- Jos potilas tarvitsee tenofoviiridisoproksiilia tai H2-reseptorin salpaajaa, voidaan harkita Atazanavir Stada -annoksen suurentamista 400 mg:aan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa sekä näiden lääkkeiden hoitopitoisuuksien seuranta (ks. kohdat 4.6 ja 5.2).
- Atazanavir Stada -valmisteen ja ritonaviirin yhteiskäyttöä ei suositella raskaana oleville potilaille, jotka saavat samaan aikaan sekä tenofoviiridisoproksiilia että H2-reseptorin salpaajaa.

(Ks. kohta 4.4 Ritonaviirin lopettaminen ainoastaan rajatuissa olosuhteissa).

Synnytyksen jälkeisenä aikana:

Toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana mahdollisesti pienentynyt atatsanaviirialtistus saattaa suurentua synnytystä seuraavien kahden ensimmäisen kuukauden aikana (ks. kohta 5.2). Siksi potilaita on seurattava tarkoin synnytyksen jälkeisenä aikana haittavaikutusten varalta.

- Synnyttäneiden potilaiden on tänä aikana noudatettava samoja annossuosituksia kuin synnyttämättömien, mukaan lukien samanaikaisesti käytettävien, atatsanaviirialtistukseen vaikuttavien lääkevalmisteiden annossuosituksia (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat (alle 3 kuukauden ikäiset)

Atazanavir Stada -valmistetta ei pidä käyttää alle 3 kuukauden ikäisten lasten hoitoon turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi, erityisesti mahdollisen kernikterus-riskin vuoksi.

Antotapa

Suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Atatsanaviirin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Samanaikainen käyttö simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Käyttö yhdessä rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Käyttö yhdessä PDE5-estäjä sildenafilin kanssa, silloin kun sildenafili on tarkoitettu keuhkoverenpainetaudin hoitoon (ks. kohta 4.5). Sildenafilin samanaikainen anto erektiohäiriön hoidossa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

Samanaikainen käyttö sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat sytokromi CYP450 isoentsyymi 3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeutinen pitoisuusalue (esim. ketiapiini, lurasidoni, alfutsosiini, astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridili, triatsolaami, suun kautta annettava midatsolaami (ks. parenteraalisesti annettavaa midatsolaamia koskevat varoitukset kohdasta 4.5) ja torajyväjohdokset, erityisesti ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, metyyliergonoviini) (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö gratsopreviiria sisältävien valmisteiden kanssa, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon) (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien kiinteäannoksisten yhdistelmävalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien tuotteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Atatsanaviirin ja ritonaviirin yhteiskäyttöä ei ole kliinisesti tutkittu suuremmilla ritonaviiriannoksilla kuin 100 mg kerran vuorokaudessa. Suuremmat ritonaviiriannokset saattaisivat muuttaa atatsanaviirin turvallisuusprofiilia (sydänvaikutukset, hyperbilirubinemia), joten niitä ei suositella. Ritonaviiriannoksen nostamista 200 mg:aan kerran vuorokaudessa voidaan harkita ainoastaan silloin, kun atatsanaviiria ja ritonaviiria käytetään yhdessä efavirensin kanssa. Tällaisessa tapauksessa tarkka kliininen seuranta on taattava (ks. jäljempänä alakohta Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa).

Muut samanaikaiset sairaudet

Maksan vajaatoiminta: Atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa, ja lääkeainepitoisuuden nousua plasmassa on havaittu maksan toimintahäiriöiden yhteydessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Atatsanaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B- tai C-, on suurentunut vaara saada vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia maksaan liittyviä haittavaikutuksia. Jos hepatiitti B- tai C:n hoitoon annetaan samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, tutustu myös näiden valmisteiden valmisteyhteenvedoihin (ks. kohta 4.8).

Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin todettu maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toimintahäiriöitä. Heidän tilaansa on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla havaitaan maksasairauden pahenemista, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Munuaisten vajaatoiminta: Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Atazanavir Stadaa ei kuitenkaan suositella hemodialyysipotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

QT-ajan piteneminen: Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu annoksesta riippuvaa oireetonta PR-ajan pitenemistä atatsanaviirihoidon aikana. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan PR-ajan pitenemistä. Jos potilaalla on aikaisemmin todettu johtumishäiriöitä (toisen asteen tai vaikeampi AV-katkos tai haarakatkos), Atazanavir Stada -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja sitä voidaan antaa vain, jos hoidon hyöty on suurempi kuin siitä aiheutuva haitta (ks. kohta 5.1). Eryistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos Atazanavir Stadaa käytetään yhdessä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa ja/tai potilailla, joilla on riskitekijöitä (bradykardia, synnynnäinen pitkä QT-aika, elektrolyyttitasapainon häiriöitä, ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

Hemofiliaa sairastavat potilaat: A- ja B-hemofiliaa sairastavilla potilailla on havaittu verenvuotojen lisääntymistä, myös spontaaneja ihon hematoomia ja hemartrooseja, proteaasin estäjiä annettaessa. Joillekin potilaille annettiin lisää hyytymistekijää VIII. Yli puolessa raportoiduista tapauksista proteaasin

estäjien käyttöä jatkettiin tai keskeytetty hoito aloitettiin uudelleen. Syy-yhteyttä hoitoon on epäilty, mutta vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Tämän vuoksi hemofiliapotilaille on kerrottava mahdollisesta verenvuotojen lisääntymisestä.

Paino ja metaboliset parametrit:

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava klinisen käytännön mukaisesti.

Kliinisissä tutkimuksissa atatsanaviiri (yhdessä ritonaviirin kanssa tai yksinään) on aiheuttanut vähemmän dyslipidemiaa kuin vertailuvalmisteet.

Hyperbilirubinemia

Atatsanaviirihoitoa saaneilla potilailla on todettu korjautuvia konjugoitumattoman bilirubiinin nousseita pitoisuuksia, jotka liittyvät UDP-glukuronosyylitransferaasin (UGT) estymiseen (ks. kohta 4.8).

Atazanavir Stada -hoitoa saavien potilaiden kohonneisiin bilirubiiniarvoihin liittyvää maksan aminotransferaasiarvojen nousua on syytä arvioida mahdollisten muiden syiden havaitsemiseksi. Atazanavir Stada -hoidon korvaamista jollakin muulla retroviruslääkkeellä voidaan harkita, jos ikterus tai silmien kovakalvon keltaisuus häiritsee potilasta. Atatsanaviiriannoksen pienentämistä ei suositella, koska se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen.

Myös indinaviirihoitoon liittyy UGT:n estymisestä johtuvia nousseita konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksia. Atatsanaviirin ja indinaviirin yhdistelmähoitoa ei ole tutkittu, eikä näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä suositella (ks. kohta 4.5).

Ritonaviirin lopettaminen ainoastaan rajatuissa olosuhteissa

Suosittelun standardihoito on Atazanavir Stada -valmiste yhdistettynä ritonaviiriin, mikä takaa optimaaliset farmakokineettiset suureet ja virologisen supression tason.

Ritonaviirin lopettamista Atazanavir Stada -valmisteen tehostetusta hoito-ohjelmasta ei suositella, mutta sitä voidaan harkita aikuisille potilaille, joiden päivittäinen annos ruoan kanssa on 400 mg, ainoastaan seuraavissa rajatuissa olosuhteissa:

- Potilaan hoito ei ole aiemmin virologisesti epäonnistunut.
- Virusmäärä on 6 viimeisimmän kuukauden ajan ollut nykyisellä hoidolla mittaamattoman alhainen.
- Viruskannassa ei ole nykyiselle hoidolle HIV-resistenttejä mutaatioita (RAM).

Atazanavir Stada -valmisteen antamista ilman ritonaviiria ei pidä harkita potilaille, joilla perushoito-ohjelma koostuu tenofoviiridisoproksilista ja siihen liitetystä muista atatsanaviirin biologista hyötyosuutta vähentävistä lääkkeistä (ks. kohta 4.5 Ritonaviiritehostuksen lopettaminen suositellusta yhdistelmähoidosta atatsanaviirin kanssa) tai jos potilaan hoitomyöntävyys on vaihtelevaa.

Atazanavir Stada -valmistetta ilman ritonaviiria ei tule käyttää raskaana oleville potilaille, sillä se saattaa johtaa suboptimaalisiin atatsanaviiripitoisuuksiin, äidin hoitovasteen heikkenemiseen ja vertikaaliseen tartuntaan.

Sappikivitauti

Atazanavir Stada -hoitoa saavilla potilailla on raportoitu sappikivitautia (ks. kohta 4.8). Jotkut potilaat tarvitsivat sairaalahoitoa lisähoitona, ja joillakin ilmeni komplikaatioita. Hoidon keskeyttämistä tai lopettamista voidaan harkita, jos sappikivitaudin merkkejä tai oireita ilmenee.

Krooninen munuaissairaus

Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa kroonista munuaissairautta on raportoitu HIV-tartunnan saaneilla potilailla, joita on hoidettu atatsanaviirilla ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria. Laajassa, prospektiivisessä havainnointitutkimuksessa on osoitettu, että kroonisen munuaissairauden lisääntymisellä ja kumulatiivisella altistumisella atatsanaviiria/ritonaviiria sisältävälle hoito-ohjelmalle on yhteys HIV-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on normaali eGFR. Tämä yhteys havaittiin riippumatta siitä, altistuiko potilas tenofoviirisoprosiilille. Potilaiden munuaistoiminnan säännöllistä seuranta on jatkettava koko hoidon ajan (ks. kohta 4.8).

Munuaiskivitauti

Atatsanaviirihoitoa saavilla potilailla on raportoitu munuaiskivitautia (ks. kohta 4.8). Jotkut potilaat tarvitsivat sairaalahoitoa lisähoitona, ja joillakin ilmeni komplikaatioita. Munuaiskivitautiin on joissakin tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio tai munuaisten vajaatoiminta. Hoidon keskeyttämistä tai lopettamista voidaan harkita, jos munuaiskivitaudin merkkejä tai oireita ilmenee.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmunisairauksia (kuten Gravesin tautia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immunosuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

Ihottumat ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita makulopapulaarisia iho-oireita, jotka ilmenevät atatsanaviirihoitoa aloittamista seuraavien kolmen ensimmäisen viikon kuluessa.

Atatsanaviiria saaneilla potilailla on ilmoitettu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), erythema multiforme, toksisia iho-oireita ja lääkeihottumaan liittyvää yleisoireista eosinofiilistä reaktiota (DRESS). Potilaille on kerrottava näiden sairauksien merkeistä ja oireista ja heitä on seurattava tarkoin ihoreaktioiden varalta. Atazanavir Stada -hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma.

Nämä tapahtumat hoituvat parhaiten, kun diagnoosi tehdään varhain ja kaikkien aiheuttajiksi epäiltyjen lääkkeiden käyttö lopetetaan heti. Jos potilaalle on kehittynyt atatsanaviiriin käytön yhteydessä SJS tai DRESS, Atazanavir Stada -hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Atatsanaviiriin yhdistämistä atorvastatiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Atatsanaviiriin yhteiskäyttöä nevirapiinin tai efavirensin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviiriin ja NNRTI-lääkkeiden yhteiskäyttö on tarpeen, on harkittava Atazanavir Stada -annoksen nostamista 400 mg:aan ja ritonaviiriannoksen 200 mg:aan, jos niitä annetaan yhdessä efavirensin kanssa, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

Atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. Atazanavir Stada -valmisteen yhteiskäyttöä CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden kanssa ei suositella (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

PDE5-estäjät erektiohäiriön hoidossa: Eryistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä PDE5-estäjää (sildenafilia, tadalafilia tai vardenafilia) erektiohäiriön hoitoon potilaalle, joka saa samanaikaisesti atatsanaviiria. Atazanavir Stadan samanaikainen anto näiden lääkeaineiden kanssa odotettavasti suurentaa merkittävästi niiden pitoisuuksia ja voi aiheuttaa PDE5:een liittyviä haittavaikutuksia, kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia (ks. kohta 4.5).

Vorikonatsolin samanaikaista käyttöä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon kanssa ei suositella, paitsi jos hyöty-riskisuhteen arviointi osoittaa, että vorikonatsolin käyttö on perusteltua.

Suurimmalla osalla potilaista sekä vorikonatsolin että atatsanaviirin altistukset odotettavasti pienenevät. Pienellä määrällä potilaita ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, ja heillä vorikonatsolialtistus odotettavasti suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.5).

Atatsanaviirin/ritonaviirin ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n metaboloimien glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koitua hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunaaiskuoren vajaatoiminta) vaara (ks. kohta 4.5).

Salmeterolin ja atatsanaviirin samanaikainen käyttö voi lisätä salmeteroliin liittyviä kardiovaskulaarisia haittatapahtumia. Salmeterolin ja Atazanavir Stadan samanaikaista antoa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Atatsanaviirin imeytyminen voi vähentyä silloin kun mahalaukun pH-arvo on kohonnut, riippumatta tämän aiheuttajasta.

Atatsanaviirin käyttöä samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviirin ja protonipumpun estäjän yhdistelmähoito on välttämätöntä, suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa ja atatsanaviirin annoksen nostamista 400 mg:aan yhdistettynä 100 mg ritonaviiriin; protonipumpun estäjän annoksen ei pidä ylittää vastaavaa 20 mg:n omepratsoliannosta.

Atatsanaviirin samanaikaista käyttöä muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tai jokin muuta progesterogeeniä kuin norgestimaattia tai noretisteronia sisältävien oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu ja sen vuoksi niitä on vältettävä. (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Turvallisuus

Oireetonta PR-välin pidentymistä esiintyi lapsilla useammin kuin aikuisilla. Oireetonta ensimmäisen ja toisen asteen AV-katkosta raportoitiin lapsipotilailla (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava PR-välin pidentymistä aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa. Niille pediatrisille potilaille, joilla on jo olemassa oleva johtumisongelma (toisen tai korkeamman asteen eteis-kammiokatkos tai kompleksinen haarakatkos) Atazanavir Stada -valmistetta on käytettävä varoen ja ainoastaan, jos hyödyt ovat haittoja suuremmat. Sydänvalvontaa suositellaan kliinisten löydösten perusteella (esim. bradykardia).

Teho

Atatsanaviiri/ritonaviiri ei tehoa sellaisiin viruskantoihin, joilla on useita resistenssiin vaikuttavia mutaatioita.

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun atatsanaviiria annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, ritonaviirin metabolinen yhteisvaikutusprofiili saattaa olla hallitseva, koska ritonaviiri on voimakkaampi CYP3A4:n estäjä kuin atatsanaviiri. Ennen kuin Atazanavir Stadan ja ritonaviirin yhdistelmähoito aloitetaan, on tutustuttava ritonaviirin valmisteyhteenvetoon.

Atatsanaviiri metaboloituu maksassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. Se estää CYP3A4-entsyymin toimintaa. Siksi atatsanaviiria ei saa antaa yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen indeksi. Tällaisia ovat: ketiapiini, lurasidoni, alfutsosiini, astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridiili, triatsolaami, suun kautta annettava midatsolaami ja torajyväalkaloidit, erityisesti ergotamiini ja dihydroergotamiini (ks. kohta 4.3). Atatsanaviirin samanaikainen käyttö gratsopreviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon) on vasta-aiheista, koska gratsopreviirin ja elbasviirin plasmapitoisuudet suurenevat ja gratsopreviirin pitoisuuden suurenemiseen voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3). Atazanavir Stada -valmisteen samanaikainen käyttö glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien kiinteäannoksisten yhdistelmävalmisteiden kanssa on vasta-aiheista, koska glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuudet plasmassa suurenevat huomattavasti ja tähän voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).

Muut yhteisvaikutukset

Atatsanaviirin yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa luetellaan seuraavassa taulukossa (“↑” = suurentunut, “↓” = pienentynyt, “↔” = ei muutosta). Sulkeissa on ilmoitettu 90 prosentin luottamusväli (CI), jos se on käytettävissä. Taulukossa 2 kuvattuihin tutkimuksiin osallistui terveitä tutkittavia, ellei toisin mainita. On tärkeää huomata, että monissa tutkimuksissa atatsanaviiria käytettiin ilman tehostusta, mikä ei ole atatsanaviirin suositeltu käyttötapa (ks. kohta 4.4).

Jos ritonaviirin lopettaminen on lääketieteellisesti perusteltua rajatuissa olosuhteissa (ks. kohta 4.4), tulee kiinnittää erityistä huomiota sellaisiin atatsanaviirin yhteisvaikutuksiin, joissa on eroavaisuuksia ilman ritonaviiria (ks. taulukko 2 alla).

Taulukko 2: Atatsanaviirin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HCV-LÄÄKKEET		
Gratsopreviiri 200 mg kerran vuorokaudessa (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Atatsanaviiri AUC ↑ 43 % (↑ 30 % ↑ 57 %) Atatsanaviiri C _{max} ↑ 12 % (↑ 1 % ↑ 24 %) Atatsanaviiri C _{min} ↑ 23 % (↑ 13 % ↑ 134 %) Gratsopreviiri AUC: ↑ 958 % (↑ 678 % ↑ 1 339 %) Gratsopreviiri C _{max} : ↑ 524 % (↑ 342 % ↑ 781 %) Gratsopreviiri C _{min} : ↑ 1 064 % (↑ 696 % ↑ 1 602 %)	Atatsanaviirin samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista, koska se suurentaa gratsopreviiripitoisuutta plasmassa huomattavasti ja samanaikaiseen käyttöön voi liittyä suurentunut ALAT-arvojen kohoamisen riski (ks. kohta 4.3)

	Gratsopreviirin pitoisuus suureni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.	
Elbasviiri 50 mg kerran vuorokaudessa (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Atatsanaviiri AUC ↑ 7 % (↓ 2 % ↑ 17 %) Atatsanaviiri C _{max} ↑ 2 % (↓ 4 % ↑ 8 %) Atatsanaviiri C _{min} ↑ 15 % (↑ 2 % ↑ 29 %) Elbasviiri AUC: ↑ 376 % (↑ 307 % ↑ 456 %) Elbasviiri C _{max} : ↑ 315 % (↑ 246 % ↑ 397 %) Elbasviiri C _{min} : ↑ 545 % (↑ 451 % ↑ 654 %) Elbasviirin pitoisuus suureni, kun sitä annettiin samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.	
Sofosbuviri 400 mg / velpatasviiri 100 mg / voksilapreviiri 100 mg kerta-annoksena* (atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg x 1)	Sofosbuviri AUC: ↑ 40 % (↑ 25 % ↑ 57 %) Sofosbuviri C _{max} : ↑ 29 % (↑ 9 % ↑ 52 %) Velpatasviiri AUC: ↑ 93 % (↑ 58 % ↑ 136 %) Velpatasviiri C _{max} : ↑ 29 % (↑ 7 % ↑ 56 %) Voksilapreviiri AUC: ↑ 331 % (↑ 276 % ↑ 393 %) Voksilapreviiri C _{max} : ↑ 342 % (↑ 265 % ↑ 435 %) *Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 70–143 % Atatsanaviirille ja ritonaviirille altistumisen vaikutusta ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↔ Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri Atatsanaviirin/ritonaviirin ja sofosbuvirin/velpatasviirin/voksilapreviirin yhteisvaikutuksen mekanismi on OATP1B:n, Pgp:n ja CYP3A:n esto.	Atatsanaviirin samanaikaisen käytön voksilapreviiria sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan voksilapreviirin pitoisuutta. Atatsanaviirin samanaikaista käyttöä voksilapreviiria sisältävien valmisteiden kanssa ei suositella.
Glekapreviiri 300 mg / pibrentasviiri 120 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg x 1*)	Glekapreviiri AUC: ↑ 553 % (↑ 424 % ↑ 714 %) Glekapreviiri C _{max} : ↑ 306 % (↑ 215 % ↑ 423 %) Glekapreviiri C _{min} : ↑ 1330 % (↑ 885 % ↑ 1970 %)	Atatsanaviirin samanaikainen käyttö glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa on vasta-aiheista, koska glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuudet plasmassa suurenevat huomattavasti ja tähän voi liittyä

	<p>Pibrentasviiri AUC: ↑ 64 % (↑ 48 % ↑ 82 %)</p> <p>Pibrentasviiri C_{max}: ↑ 29 % (↑ 15 % ↑ 45 %)</p> <p>Pibrentasviiri C_{min}: ↑ 129 % (↑ 95 % ↑ 168 %)</p> <p>*Atatsanaviirin ja ritonaviirin vaikutuksesta ensimmäiseen glekapreviiri- ja pibrentasviiriannokseen on raportoitu.</p>	suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).
RETROVIRUSLÄÄKKEET		
Proteaasin estäjät: atatsanaviirin/ritonaviirin ja muiden proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, mutta sen epäillään suurentavan altistusta proteaasin estäjille. Tällaista yhteiskäyttöä ei sen vuoksi suositella		
<p>Ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa (atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa)</p> <p>Tutkimukset tehtiin HIV-potilailla</p>	<p>Atatsanaviiri AUC: ↑ 250 % (↑ 144 % ↑ 403 %)*</p> <p>Atatsanaviiri C_{max}: ↑ 120 % (↑ 56 % ↑ 211 %)*</p> <p>Atatsanaviiri C_{min}: ↑ 713 % (↑ 359 % ↑ 1 339 %)*</p> <p>*Yhdistetyssä analyysissä atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg (n = 33) verrattiin atatsanaviiriin 400 mg ilman ritonaviiria (n = 28). Atatsanaviirin ja ritonaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.</p>	Ritonaviiria (100 mg kerran vuorokaudessa) käytetään atatsanaviirin farmakokinetiikan tehostajana.
Indinaviiri	Indinaviirin käyttöön liittyy UGT:n estymisestä johtuvia kohonneita konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksia.	Atatsanaviiria ja indinaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Nukleosidiset/nukleotidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)		
<p>Lamivudiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa + tsidovudiini 300 mg kahdesti vuorokaudessa. (atatsanaviiri 400 mg kerran vuorokaudessa)</p>	Merkitseviä lamivudiini- ja tsidovudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.	Näiden tietojen perusteella ja koska ritonaviiri ei todennäköisesti vaikuta merkittävästi NRTI-lääkkeiden farmakokinetiikkaan, näiden valmisteiden ja atatsanaviirin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksia.
Abakaviiri	Abakaviirin ja atatsanaviirin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi abakaviirin pitoisuutta.	
<p>Didanosiini (puskuroidut tabletit) 200 mg/stavudiini 40 mg, molemmat kerta-annoksena (atatsanaviiri 400 mg</p>	<p>Atatsanaviiri, samanaikaisesti ddI + d4T - yhdistelmän kanssa (tyhjään mahaan)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓ 87 % (↓ 92 % ↓ 79 %)</p> <p>Atatsanaviiri C_{max} ↓ 89 % (↓ 94 % ↓ 82 %)</p>	Didanosiini tulisi ottaa ilman ruokaa 2 tunnin kuluttua siitä, kun atatsanaviiri on otettu ruoan kanssa. Stavudiinin ja atatsanaviirin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta

<p>kerta-annoksena)</p>	<p>Atatsanaviiri C_{min} ↓ 84 % (↓ 90 % ↓ 73 %)</p> <p>Atatsanaviiri, 1 tunti ddi+d4T-yhdistelmän jälkeen (tyhjään mahaan) Atatsanaviiri AUC ↔ 3 % (↓ 36 % ↑ 67 %) Atatsanaviiri C_{max} ↑ 12 % (↓ 33 % ↑ 18 %) Atatsanaviiri C_{min} ↔ 3 % (↓ 39 % ↑ 73 %)</p> <p>Atatsanaviirin pitoisuus pieneni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiinin (puskuroidut tabletit) ja stavudiinin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun pH nousee puskuroitujen didanosiinitablettien sisältämän happamuutta vähentävän aineen vaikutuksesta. Merkittäviä didanosiiini- ja stavudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.</p>	<p>merkittävästi stavudiinin pitoisuutta.</p>
<p>Didanosiiini (enterokapselit) 400 mg kerta-annoksena (atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa + ritonaviri 100 mg kerran vuorokaudessa)</p>	<p>Didanosiiini (ruoan kanssa) Didanosiiini AUC ↓ 34 % (↓ 41 % ↓ 27 %) Didanosiiini C_{max} ↓ 38 % (↓ 48 % ↓ 26 %) Didanosiiini C_{min} ↑ 25 % (↓ 8 % ↑ 69 %)</p> <p>Atatsanaviirin pitoisuus ei muuttunut merkittävästi, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiiini-enterokapseleiden kanssa, mutta ruoka pienensi didanosiiinin pitoisuutta.</p>	
<p>Tenofoviiridisoproksiili 245 mg kerran vuorokaudessa (atatsanaviiri 300 mg kerran päivässä + ritonavir 100 mg kerran vuorokaudessa)</p> <p>Tutkimukset tehtiin HIV-potilailla</p>	<p>Atatsanaviiri AUC ↓ 22 % (↓ 35 % ↓ 6 %) * Atatsanaviiri C_{max} ↓ 16 % (↓ 30 % ↔ 0 %) * Atatsanaviiri C_{min} ↓ 23 % (↓ 43 % ↑ 2 %) *</p> <p>*Useiden kliinisten tutkimusten yhdistetyssä analyysissä verrattiin atatsanaviirin ja ritonavirin yhdistelmää (300/100 mg) yhdessä tenofoviiridisoproksiilin 245 mg kanssa (n = 39) pelkkään atatsanaviirin ja ritonavirin yhdistelmään 300/100 mg (n = 33).</p> <p>Tenofoviiridisoproksiiliin yhdistetyn atatsanaviirin/ritonavirin teho on osoitettu</p>	<p>Kun tenofoviiridisoproksiilia käytetään samanaikaisesti, suosituksena on, että atatsanaviiri 300 mg annetaan yhdessä ritonaviriin 100 mg ja tenofoviiridisoproksiilin 245 mg kanssa (kaikki yhtenä annoksena ruoan kanssa).</p>

	<p>kliinisessä tutkimuksessa 045 aiemmin hoitoa saaneilla potilailla ja kliinisessä tutkimuksessa 138 aiemmin hoitamattomilla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Atatsanaviirin ja tenofoviiridisoproksiilin yhteisvaikutuksen mekanismeja ei tunneta.</p>	
<p>Tenofoviiridisoproksiili 245 mg kerran vuorokaudessa (atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa + ritonaviiri 100 mg kerran päivässä)</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiili AUC ↑ 37 % (↑ 30 % ↑ 45 %) Tenofoviiridisoproksiili C_{max} ↑ 34 % (↑ 20 % ↑ 51 %) Tenofoviiridisoproksiili C_{min} ↑ 29 % (↑ 21 % ↑ 36 %)</p>	<p>Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin tenofoviiridisoproksiilista johtuvien haittavaikutusten, kuten munuaistoiminnan häiriöiden, varalta.</p>
<p><i>Muut kuin nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i></p>		
<p>Efavirentsi 600 mg kerran vuorokaudessa (atatsanaviiri 400 mg kerran vuorokaudessa + ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)</p>	<p>Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa Atatsanaviiri AUC ↔ 0 % (↓ 9 % ↑ 10 %)* Atatsanaviiri C_{max} ↑ 17 % (↑ 8 % ↑ 27 %)* Atatsanaviiri C_{min} ↓ 42 % (↓ 51 % ↓ 31 %)*</p>	<p>Efavirentsin ja atatsanaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Efavirentsi 600 mg kerran vuorokaudessa (atatsanaviiri 400 mg kerran vuorokaudessa + ritonaviiri 200 mg kerran päivässä)</p>	<p>Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa Atatsanaviiri AUC ↔ 6 % (↓ 10 % ↑ 26 %) */** Atatsanaviiri C_{max} ↔ 9 % (↓ 5 % ↑ 26 %) */** Atatsanaviiri C_{min} ↔ 12 % (↓ 16 % ↑ 49 %) */**</p> <p>*Verrattuna yhdistelmään atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg (kerran vuorokaudessa illalla) ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviirin C_{min}-arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Efavirentsin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon. ** perustuu historialliseen vertailuun.</p>	
<p>Nevirapiini 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (atatsanaviiri 400 mg kerran vuorokaudessa + ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)</p> <p>Tutkimus tehtiin HIV-potilailla</p>	<p>Nevirapiini AUC ↑ 26 % (↑ 17 % ↑ 36 %) Nevirapiini C_{max} ↑ 21 % (↑ 11 % ↑ 32 %) Nevirapiini C_{min} ↑ 35 % (↑ 25 % ↑ 47 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓ 19 % (↓ 35 % ↑ 2 %) * Atatsanaviiri C_{max} ↔ 2 % (↓ 15 % ↑ 24 %)* Atatsanaviiri C_{min} ↓ 59 % (↓ 73 % ↓ 40 %)*</p> <p>*Verrattuna atatsanaviiri/ritonaviiri</p>	<p>Nevirapiinin ja atatsanaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>

	300/100 mg -yhdistelmään ilman nevirapiinia. Tämä atatsanaviirin C_{min} -arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Nevirapiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon.	
<i>Integraasientsyymien estäjät</i>		
Raltegraviiri 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (atatsanaviiri/ritonaviiri)	Raltegraviiri AUC ↑ 41 % Raltegraviiri C_{max} ↑ 24 % Raltegraviiri C_{12hr} ↑ 77 % Mekanismi on UGT1A1:n esto.	Raltegraviiriannosta ei tarvitse muuttaa.
<i>HCV-proteaasin estäjät</i>		
Bosepreviiri 800 mg kolme kertaa vuorokaudessa (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Bosepreviiri AUC ↔ 5 % Bosepreviiri C_{max} ↔ 7 % Bosepreviiri C_{min} ↔ 18 % Atatsanaviiri AUC ↓ 35 % Atatsanaviiri C_{max} ↓ 25 % Atatsanaviiri C_{min} ↓ 49 % Ritonaviiri AUC ↓ 36 % Ritonaviiri C_{max} ↓ 27 % Ritonaviiri C_{min} ↓ 45 %	Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö bosepreviirin kanssa pienensi altistusta atatsanaviirille, mihin saattaa liittyä tehon heikkeneminen ja HIV:n hallinnan menettäminen. Tällaista samanaikaista käyttöä voidaan harkita tapauskohtaisesti tarpeen mukaan potilaille, joiden HI-viruskuorma on pienentynyt ja joiden HI-viruskanta ei odotettavasti ole resistentti HIV-hoidolle. HIV-suppression kliinistä ja laboratorioseurantaa on syytä lisätä.
ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (atatsanaviiri 400 mg kerran vuorokaudessa)	Klaritromysiini AUC ↑ 94 % (↑ 75 % ↑ 116 %) Klaritromysiini C_{max} ↑ 50 % (↑ 32 % ↑ 71 %) Klaritromysiini C_{min} ↑ 160 % (↑ 135 % ↑ 188 %) 14-OH klaritromysiini 14-OH klaritromysiini AUC ↓ 70 % (↓ 74 % ↓ 66 %) 14-OH klaritromysiini C_{max} ↓ 72 % (↓ 76 % ↓ 67 %) 14-OH klaritromysiini C_{min} ↓ 62 % (↓ 66 % ↓ 58 %) Atatsanaviiri AUC ↑ 28 % (↑ 16 % ↑ 43 %) Atatsanaviiri C_{max} ↔ 6 % (↓ 7 % ↑ 20 %) Atatsanaviiri C_{min} ↑ 91 % (↑ 66 % ↑ 121 %) Jos klaritromysiiniannosta pienennetään, 14- OH klaritromysiinin pitoisuus saattaa	Suosituksia annoksen pienentämisestä ei voida antaa, joten varovaisuutta on noudatettava, jos atatsanaviiria annetaan samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.

	laskea terapeuttisen tason alapuolelle. Klaritromysiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	
SIENILÄÄKKEET		
Ketokonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa (atatsanaviiri 400 mg kerran vuorokaudessa)	Merkitsevää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu.	Ketokonatsolia ja itrakonatsolia on käytettävä varoen yhdessä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa, suurten ketokonatsoli- ja itrakonatsoliannosten (> 200 mg/vrk) käyttöä ei suositella.
Itrakonatsoli	Ketokonatsolin tavoin myös itrakonatsoli on sekä CYP3A4:n voimakas estäjä että sen substraatti.	
	Muista tehosteaineen kanssa annettavista proteaasin estäjistä ja ketokonatsolista saadut tiedot, joiden mukaan ketokonatsolin AUC nousi kolminkertaiseksi, viittaavat siihen, että atatsanaviirin/ritonaviirin voidaan odottaa suurentavan ketokonatsolin tai itrakonatsolin pitoisuutta.	
Vorikonatsoli 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Vorikonatsoli AUC ↓ 33 % (↓ 42 % ↓ 22 %) Vorikonatsoli C _{max} ↓ 10 % (↓ 22 % ↓ 4 %) Vorikonatsoli C _{min} ↓ 39 % (↓ 49 % ↓ 28 %)	Vorikonatsolin yhteiskäyttöä atatsanaviirin ja ritonaviirin kanssa ei suositella, jollei hoidon hyöty-riskisuhteen arviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä (ks. kohta 4.4). Jos potilas tarvitsee vorikonatsolihoitoa, hänen CYP2C19- genotyypinsä on määritettävä, jos mahdollista. Jos yhdistelmähoitoa ei voida välttää, suositellaan seuraavaa CYP2C19- statuksen mukaan: - jos potilaalla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, suositellaan tiivistä kliinistä seurantaa sekä vorikonatsolin (kliiniset merkit) että atatsanaviirin (virologinen vaste) tehon häviämisen suhteen. - jos potilaalla ei ole toimivaa CYP2C19- alleelia, suositellaan vorikonatsoliin liittyvien haittatapahtumien tiivistä seurantaa kliinisesti ja laboratoriokokeiden avulla.
Henkilöt, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli.	Atatsanaviiri AUC ↓ 12 % (↓ 18 % ↓ 5 %) Atatsanaviiri C _{max} ↓ 13 % (↓ 20 % ↓ 4 %) Atatsanaviiri C _{min} ↓ 20 % (↓ 28 % ↓ 10 %) Ritonaviiri AUC ↓ 12 % (↓ 17 % ↓ 7 %) Ritonaviiri C _{max} ↓ 9 % (↓ 17 % ↔ 0 %) Ritonaviiri C _{min} ↓ 25 % (↓ 35 % ↓ 14 %) Suurimmalla osalla potilaista, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, sekä vorikonatsolin että atatsanaviirin altistukset odotettavasti pienenevät.	
Vorikonatsoli 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Vorikonatsoli AUC ↑ 561 % (↑ 451 % ↑ 699 %) Vorikonatsoli C _{max} ↑ 438 % (↑ 355 % ↑ 539 %) Vorikonatsoli C _{min} ↑ 765 % (↑ 571 % ↑ 1 020 %)	Jos genotyypin määrittäystä ei voida tehdä, hoidon turvallisuutta ja tehoa on seurattava kaikin keinoin.
Henkilöt, joilla ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia.	Atatsanaviiri AUC ↓ 20 % (↓ 35 % ↓ 3 %)	

	<p>Atatsanaviiri C_{max} ↓ 19 % (↓ 34 % ↔ 0,2 %)</p> <p>Atatsanaviiri C_{min} ↓ 31 % (↓ 46 % ↓ 13 %)</p> <p>Ritonaviiri AUC ↓ 11 % (↓ 20 % ↓ 1 %)</p> <p>Ritonaviiri C_{max} ↓ 11 % (↓ 24 % ↑ 4 %)</p> <p>Ritonaviiri C_{min} ↓ 19 % (↓ 35 % ↑ 1 %)</p> <p>Pienellä määrällä potilaita ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, ja heillä vorikonatsolialtistus odotettavasti suurenee merkittävästi.</p>	
Flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa (atatsanaviiri 300 mg + ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Atatsanaviirin ja flukonatsolin pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi, kun atatsanaviiri/ritonaviiri annettiin samanaikaisesti flukonatsolin kanssa.	Flukonatsolin ja atatsanaviirin annostusta ei tarvitse muuttaa.
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifabutiini 150 mg 2 kertaa viikossa (atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	<p>Rifabutiini AUC ↑ 48 % (↑ 19 % ↑ 84 %) **</p> <p>Rifabutiini C_{max} ↑ 149 % (↑ 103 % ↑ 206 %) **</p> <p>Rifabutiini C_{min} ↑ 40 % (↑ 5 % ↑ 87 %) **</p> <p>25-O-desasetyyli-rifabutiini AUC ↑ 990 % (↑ 714 % ↑ 1 361 %) **</p> <p>25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{max} ↑ 677 % (↑ 513 % ↑ 883 %) **</p> <p>25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{min} ↑ 1 045 % (↑ 715 % ↑ 1 510 %) **</p> <p>**Verrattuna rifabutiiniannokseen 150 mg kerran vuorokaudessa yksinään. Rifabutiinin ja 25-Odesasetyyli-rifabutiinin kokonais-AUC ↑ 119 % (↑ 78 %; ↑ 169 %).</p> <p>Tutkimuksissa ei ole osoitettu rifabutiinin vaikuttavan atatsanaviirin farmakokinetiikkaan.</p>	Atatsanaviiriä käytettäessä, suositeltava rifabutiiniannos on 150 mg kolme kertaa viikossa tiettyinä viikonpäivinä (kuten esim. maanantai–keskiviikko–perjantai). Rifabutiiniin liittyviä haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja suonikalvoston tulehdusta, on syytä tarkkailla huolellisesti, sillä niiden esiintymisen tiedetään lisääntyneen rifabutiinia käytettäessä. Rifabutiiniannosta on syytä laskea 150 mg:aan kaksi kertaa viikossa potilailla, jotka eivät siedä annosta 150 mg kolme kertaa viikossa. On syytä muistaa, että annos 150 mg kaksi kertaa viikossa ei mahdollisesti ole optimaalinen ja voi sen vuoksi aiheuttaa rifamysiiniresistenssiriskin ja hoidon epäonnistumisen. Annosmuutoksia ei tarvita atatsanaviirin suhteen.
Rifampisiini	Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori, ja sen on osoitettu pienentävän atatsanaviirin AUC-arvoa 72 %, mikä voi johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun pienentyneitä pitoisuuksia yritettiin korjata suurentamalla atatsanaviirin tai muiden ritonaviiriin yhdistettyjen proteaasin estäjien annosta, maksareaktioita esiintyi runsaasti.	Rifampisiinin käyttö yhdessä atatsanaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
PSYKOOSILÄÄKKEET		
Ketiapiini	Koska atatsanaviiri estää CYP3A4:ää,	Ketiapiinin käyttö yhdessä

	ketiapiinipitoisuus odotettavasti suurenee.	atatsanaviirin kanssa on vasta-aiheista, koska atatsanaviiri voi lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta. Plasman ketiapiinipitoisuuden suureneminen voi johtaa koomaan (ks. kohta 4.3).
Lurasidoni	Atatsanaviiri odotettavasti suurentaa lurasidonin pitoisuutta plasmassa CYP3A4:n eston vuoksi.	Lurasidonin käyttö yhdessä atatsanaviirin kanssa on vasta-aiheista, koska se voi lisätä lurasidoniin liittyvää toksisuutta (ks. kohta 4.3).
LIIKAHAPPOISUUTTA VÄHENTÄVÄT LÄÄKKEET		
<i>H₂-reseptorin salpaajat</i>		
Ilman tenofoviiridisoproksiilia		
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviri suositellulla annoksella 300/100 mg kerran vuorokaudessa		Potilaat, jotka eivät käytä tenofoviiridisoproksiilia: Jos potilas saa atatsanaviiri 300 mg- / ritonaviri 100 mg - yhdistelmähoidon kanssa samanaikaisesti H ₂ -reseptorin salpaajaa, pitää H ₂ -reseptorin salpaajaa käyttää annoksella, joka ei ylitä annosta 20 mg famotidiinia kaksi kertaa vuorokaudessa tai sitä vastaavaa tasoa. Jos tarvitaan suurempaa H ₂ -reseptorin salpaajan annosta (esim. famotidiini 40 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai vastaavaa tasoa), on harkittava atatsanaviiri- /ritonaviriannoksen suurentamista 300/100 mg:sta 400/100 mg:aan.
Famotidiini 20 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Atatsanaviiri AUC ↓ 18 % (↓ 25 % ↑ 1 %) Atatsanaviiri C _{max} ↓ 20 % (↓ 32 % ↓ 7 %) Atatsanaviiri C _{min} ↔ 1 % (↓ 16 % ↑ 18 %)	
Famotidiini 40 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Atatsanaviiri AUC ↓ 23 % (↓ 32 % ↓ 14 %) Atatsanaviiri C _{max} ↓ 23 % (↓ 33 % ↓ 12 %) Atatsanaviiri C _{min} ↓ 20 % (↓ 31 % ↓ 8 %)	
Terveillä vapaaehtoisilla atatsanaviiri/ritonaviri suuremmalla annoksella 400/100 mg kerran vuorokaudessa		
Famotidiini 40 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Atatsanaviiri AUC ↔ 3 % (↓ 14 % ↑ 22 %) Atatsanaviiri C _{max} ↔ 2 % (↓ 13 % ↑ 8 %) Atatsanaviiri C _{min} ↓ 14 % (↓ 32 % ↑ 8 %)	
Tenofoviiridisoproksiiliin 245 mg (kerran vuorokaudessa) kanssa		
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviri suositellulla annoksella 300/100 mg kerran vuorokaudessa		Tenofoviiridisoproksiilia käyttävät potilaat: Jos potilas saa atatsanaviirin/ritonavirin yhdistelmähoitoa samanaikaisesti sekä tenofoviiridisoproksiiliin että H ₂ -reseptorin salpaajan kanssa, suositellaan atatsanaviiriannoksen nostamista 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviriannoksen kanssa. Annosta, joka vastaa 40 mg:aa famotidiinia kahdesti vuorokaudessa, ei saa ylittää.
Famotidiini 20 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Atatsanaviiri AUC ↓ 21 % (↓ 34 % ↓ 4 %) * Atatsanaviiri C _{max} ↓ 21 % (↓ 36 % ↓ 4 %) * Atatsanaviiri C _{min} ↓ 19 % (↓ 37 % ↑ 5 %) *	
Famotidiini 40 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Atatsanaviiri AUC ↓ 24 % (↓ 36 % ↓ 11 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↓ 23 % (↓ 36 % ↓ 8 %) * Atatsanaviiri C _{min} ↓ 25 % (↓ 47 % ↑ 7 %) *	
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviri suuremmalla annoksella 400/100 mg kerran vuorokaudessa		

Famotidiini 20 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Atatsanaviiri AUC ↑ 18 % (↑ 6,5 % ↑ 30 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↑ 18 % (↑ 6,7 % ↑ 31 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↑ 24 % (↑ 10 % ↑ 39 %)*	
Famotidiini 40 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Atatsanaviiri AUC ↔ 2,3 % (↓ 13 % ↑ 10 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↔ 5 % (↓ 17 % ↑ 8,4 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↔ 1,3 % (↓ 10 % ↑ 15 %)*	
	<p>*Verrattuna atatsanaviirin 300 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviirin 100 mg kerran vuorokaudessa yhdistelmään käytettynä tenofoviiridisoproksiilin 245 mg:n kerta-annoksen kanssa ruoan yhteydessä otettuna. Kun verrataan atatsanaviirin 300 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviirin 100 mg kerran vuorokaudessa yhdistelmään <i>ilman tenofoviiridisoproksiilia</i>, atatsanaviirin pitoisuuksien voidaan odottaa lisäksi pienenevän noin 20 %:lla.</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee H₂-salpaajien vaikutuksesta.</p>	
<i>Protonipumpun estäjät</i>		
Omepratsoli 40 mg kerran vuorokaudessa (atatsanaviiri 400 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Atatsanaviiri (aamup.): 2 tuntia omepratsolin jälkeen Atatsanaviiri AUC ↓ 61 % (↓ 65 % ↓ 55 %) Atatsanaviiri C _{max} ↓ 66 % (↓ 62 % ↓ 49 %) Atatsanaviiri C _{min} ↓ 65 % (↓ 71 % ↓ 59 %)	Atatsanaviirin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjien kanssa ei suositella. Jos katsotaan, että samanaikainen käyttö protonipumpun estäjien kanssa on välttämätöntä, potilaan tilaa on seurattava tarkoin, ja atatsanaviiriannos on nostettava 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa; protonipumpun estäjän annos ei saa ylittää tasoa, joka vastaa 20 mg omepratsolia (ks. kohta 4.4).
Omepratsoli 20 mg kerran vuorokaudessa (atatsanaviiri 400 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Atatsanaviiri (aamup.): 1 tunti omepratsolin jälkeen Atatsanaviiri AUC ↓ 30 % (↓ 43 % ↓ 14 %) * Atatsanaviiri C _{max} ↓ 31 % (↓ 42 % ↓ 17 %) * Atatsanaviiri C _{min} ↓ 31 % (↓ 46 % ↓ 12 %) * *Verrattuna atatsanaviiri/ritonaviiriyhdistelmään (300/100 mg kerran vuorokaudessa). AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen lasku ei pienentynyt, kun suurempi atatsanaviiri/ritonaviiriannos (400/100 mg	

	kerran vuorokaudessa) annettiin 12 tuntia ennen omepratsolia tai 12 tuntia sen jälkeen. Muita protonipumpun estäjiä ei ole tutkittu, mutta tulokset ovat todennäköisesti samansuuntaisia myös niitä käytettäessä. Tämä atatsanaviiripitoisuuksien pieneneminen voi vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee protonipumpun estäjien vaikutuksesta.	
<i>Antasidit</i>		
Antasidit ja puskuroidut valmisteet	Mahalaukun pH:n nousu saattaa pienentää atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa, jos antasideja tai puskuroituja lääkevalmisteita annetaan yhtäaikaan atatsanaviirin kanssa.	Atatsanaviiri tulisi antaa 2 tuntia ennen antasideja tai puskuroituja valmisteita tai tunti niiden jälkeen.
ALFA-1-ADRENORESEPTORIN ANTAGONISTIT		
Alfutsosiini	Alfutsosiinipitoisuus voi suurentua, mikä voi aiheuttaa hypotensiota. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Alfutsosiinin ja atatsanaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
ANTIKOAGULANTIT		
Varfariini	Atatsanaviirin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tai pienentää varfariinipitoisuutta.	INR-arvoa (International Normalised Ratio) tulisi seurata tarkoin atatsanaviirihoidon aikana, erityisesti hoitoa aloitettaessa.
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini	Atatsanaviiri saattaa suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta CYP3A4:n eston vuoksi. Karbamatsepiinin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus atatsanaviirille pienenee.	Varovaisuutta on noudatettava, jos karbamatsepiinia käytetään yhdessä atatsanaviirin kanssa. Seuraa tarvittaessa seerumin karbamatsepiinipitoisuutta ja muuta annosta sen mukaan. Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
Fenytoiini, fenobarbitaali	Ritonaviiri saattaa pienentää plasman fenytoiini- ja/tai fenobarbitaalipitoisuutta, koska se indusoi CYP2C9:ää ja CYP2C19:ää. Fenytoiinin/fenobarbitaalin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus atatsanaviirille pienenee.	Varovaisuutta on noudatettava, jos fenobarbitaalia ja fenytoiinia käytetään yhdessä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa. Kun atatsanaviiria/ritonaviiria annetaan yhdessä joko fenytoiinin tai fenobarbitaalin kanssa, fenytoiinin tai fenobarbitaalin annosta on ehkä muutettava. Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
Lamotrigiini	Lamotrigiinin ja atatsanaviirin/ritonaviirin yhteiskäyttö voi pienentää plasman lamotrigiinipitoisuutta UGT1A4:n induktion vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos lamotrigiinia käytetään yhdessä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.

		Seuraa tarvittaessa lamotrigiini-pitoisuutta ja muuta annosta sen mukaan.
SYÖPÄLÄÄKKEET JA IMMUNOSUPPRESSIIVISET AINEET		
<i>Syöpälääkkeet</i>		
Irinotekaani	Atatsanaviiri estää UGT:n toimintaa ja saattaa vaikuttaa irinotekaanin metaboliaan ja lisätä siten irinotekaanin toksisia vaikutuksia.	Jos atatsanaviiria annetaan samanaikaisesti irinotekaanin kanssa, potilaiden tilaa on seurattava tarkoin irinotekaanista johtuvien haittatapahtumien varalta.
<i>Immunosuppressiiviset aineet</i>		
Siklosporiini Takrolimuusi Sirolimuusi	Näiden immunosuppressiivisten aineiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa, mikä johtuu CYP3A4:n estymisestä.	Näiden lääkeaineiden terapeuttisia pitoisuuksia tulee seurata usein, kunnes pitoisuudet plasmassa ovat vakiintuneet.
SYDÄN- JA VERISUONILÄÄKKEET		
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Amiodaroni Systeeminen lidokaiini Kinidiini	Näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan yhtäaikaan atatsanaviirin kanssa. Amiodaronin tai systeemisen lidokaiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A:n estymiseen. Kinidiinillä on kapea terapeuttinen pitoisuusalue, eikä sitä saa käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin aiheuttaman mahdollisen CYP3A:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on syytä noudattaa ja seurata terapeuttisia pitoisuuksia, mikäli mahdollista. Kinidiinin samanaikainen käyttö ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
<i>Kalsiuminestäjät</i>		
Bepридиili	Atatsanaviiria ei saa antaa yhdessä sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen alue.	Samanaikainen käyttö bepridiilin kanssa ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
Diltiatseemi 180 mg kerran vuorokaudessa (atatsanaviiri 400 mg kerran vuorokaudessa)	Diltiatseemi AUC ↑ 125 % (↑ 109 % ↑ 141 %) Diltiatseemi C _{max} ↑ 98 % (↑ 78 % ↑ 119 %) Diltiatseemi C _{min} ↑ 142 % (↑ 114 % ↑ 173 %) Desasetyyli-diltiatseemi AUC ↑ 165 % (↑ 145 % ↑ 187 %) Desasetyyli-diltiatseemi C _{max} ↑ 172 % (↑ 144 % ↑ 203 %) Desasetyyli-diltiatseemi C _{min} ↑ 121 % (↑ 102 % ↑ 142 %) Merkittävää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu. Pisin PR-aika piteni enemmän kuin pelkkää atatsanaviiria annettaessa. Diltiatseemin yhteiskäyttöä atatsanaviirin/ritonavirin kanssa ei ole tutkittu. Diltiatseemin ja	Diltiatseemiannosta tulisi pienentää aluksi 50 % ja titrata tarvittaessa myöhemmin, ja EKG-käyrää on seurattava.

	atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	
Verapamiili	Atatsanaviiri saattaa nostaa verapamiilin pitoisuutta seerumissa CYP3A4:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos verapamiilia annetaan yhtäaikaa atatsanaviirin kanssa.
KORTIKOSTEROIDIT		
Flutikasonipropionaatti nenän kautta 50 µg neljästi vuorokaudessa 7 vrk ajan (ritonaviiri 100 mg kapseleina kahdesti vuorokaudessa)	Flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa nousivat merkittävästi, kun taas kortisolitasot alenivat noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82-89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan suurempia, kun flutikasonipropionaatti annetaan inhalaationa. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, myös Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa, on raportoitu potilailla, jotka saavat ritonaviiria samanaikaisesti inhalaationa tai nenän kautta annetun flutikasonipropionaatin kanssa. Tämä on mahdollista myös muiden P450 3A -reittiä metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budesonidin, käytön yhteydessä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei vielä tunneta. Yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä glukokortikoidien kanssa ei suositella, paitsi jos hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin kortikosteroidin systeemisten vaikutusten riski (ks. kohta 4.4). Glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seuranta on harkittava paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoniin). Lisäksi glukokortikoidihoitoa lopetettaessa voi olla tarpeen pienentää annosta vähitellen pitemmän ajan kuluessa.
EREKTIOHÄIRIÖLÄÄKKEET		
<i>PDE5-estäjät</i>		
Sildenafili Tadalafiili Vardenafiili	Sildenafili, tadalafiili ja vardenafiili metaboloituvat CYP3A4-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö atatsanaviirin kanssa voi nostaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5:een liittyviä haittavaikutuksia, kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia. Tämä yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Potilaita on varoitettava näistä mahdollisista haittavaikutuksista, silloin kun he käyttävät PDE5-estäjää erektiohäiriön hoitoon samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.4). Katso myös lisätietoja atatsanaviirin samanaikaisesta annosta sildenafilin kanssa jäljempänä tässä taulukossa kohdasta KEUHKOVERENPAINETAUTI.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mäkikuisman samanaikainen käyttö atatsanaviirin kanssa voi pienentää merkittävästi atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa. Tämä vaikutus saattaa johtua CYP3A4:n induktiosta, ja se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.3).	Atatsanaviiria ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa sisältävien valmisteiden kanssa.
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
Etinyyliestradioli 25 µg + norgestimaatti (atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa ja	Etinyyliestradioli AUC ↓ 19 % (↓ 25 % ↓ 13 %) Etinyyliestradioli C _{max} ↓ 16 % (↓ 26 % ↓ 5 %) Etinyyliestradioli C _{min} ↓ 37 % (↓ 45 %	Kun oraalista ehkäisyvalmistetta käytetään samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa, suositellaan että oraalinen ehkäisyvalmiste sisältää vähintään

<p>ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)</p>	<p>↓ 29 %)</p> <p>Norgestimaatti AUC ↑ 85 % (↑ 67 % ↑ 105 %)</p> <p>Norgestimaatti C_{max} ↑ 68 % (↑ 51 % ↑ 88 %)</p> <p>Norgestimaatti C_{min} ↑ 102 % (↑ 77 % ↑ 131 %)</p> <p>Vaikka etinyyliestradiolin pitoisuus suureni, kun sitä käytettiin ainoastaan atatsanaviirin kanssa, mikä johtuu atatsanaviirin aiheuttamasta sekä UGT:n että CYP3A4:n estymisestä, niin nettovaikutuksena käytettäessä atatsanaviirin/ritonaviirin yhdistelmää oli etinyyliestradiolin pitoisuuden pieneneminen, mikä johtuu ritonaviirin indusoivasta vaikutuksesta.</p> <p>Progestiini-altistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.</p>	<p>30 µg etinyyliestradiolia ja potilasta muistutetaan noudattamaan tarkasti ehkäisyvalmisteen annosteluun liittyviä hoito-ohjeita.</p> <p>Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tai jotain muuta progestogeeniä kuin norgestimaattia sisältävien oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu ja sen vuoksi niitä on vältettävä. Vaihtoehtoista luotettavaa ehkäisykeinoa suositellaan.</p>
<p>Etinyyliestradioli 35 µg + noretisteroni (atatsanaviiri 400 mg kerran vuorokaudessa)</p>	<p>Etinyyliestradioli AUC ↑ 48 % (↑ 31 % ↑ 68 %)</p> <p>Etinyyliestradioli C_{max} ↑ 15 % (↓ 1 % ↑ 32 %)</p> <p>Etinyyliestradioli C_{min} ↑ 91 % (↑ 57 % ↑ 133 %)</p> <p>Noretisteroni AUC ↑ 110 % (↑ 68 % ↑ 162 %)</p> <p>Noretisteroni C_{max} ↑ 67 % (↑ 42 % ↑ 196 %)</p> <p>Noretisteroni C_{min} ↑ 262 % (↑ 157 % ↑ 409 %)</p> <p>Progestiini-altistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.</p>	
<p>LIPIDIPITOISUUTTA PIENENTÄVÄT LÄÄKKEET</p>		
<p><i>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</i></p>		
<p>Simvastatiini Lovastatiini</p>	<p>Simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia on erittäin riippuvainen CYP3A4-entsyymistä, joten niiden pitoisuudet voivat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa.</p>	<p>Simvastatiinia tai lovastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa suurentuneen myopatian ja myös rabdomyolyyysin vaaran vuoksi (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Atorvastatiini</p>	<p>Atorvastatiini saattaa myös lisätä myopatian ja rabdomyolyyysin vaaraa, sillä se metaboloituu myös CYP3A4:n välityksellä.</p>	<p>Atorvastatiinin samanaikaista antoa atatsanaviirin kanssa ei suositella. Jos atorvastatiinin käyttöä pidetään</p>

		ehdottoman välttämättömänä, on annettava pienin mahdollinen atorvastatiiniannos ja seurattava hoidon turvallisuutta tarkoin (ks. kohta 4.4).
Pravastatiini Fluvastatiini	Asiaa ei ole tutkittu, mutta altistus pravastatiinille tai fluvastatiinille saattaa suurentua, jos näitä lääkkeitä annetaan yhdessä proteaasin estäjien kanssa. Pravastatiini ei metaboloitu CYP3A4:n välityksellä. Fluvastatiini metaboloituu osittain CYP2C9:n välityksellä.	Varovaisuutta on noudatettava.
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	Atatsanaviirin samanaikainen anto saattaa suurentaa salmeterolipitoisuutta ja lisätä salmeteroliin liittyviä haittatapahtumia. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Salmeterolin samanaikaista antoa atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
OPIOIDIT		
Buprenorfiini, kerran vuorokaudessa, vakaa ylläpitoannos (atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Buprenorfiini AUC ↑ 67 % Buprenorfiini C _{max} ↑ 37 % Buprenorfiini C _{min} ↑ 69 % Norbuprenorfiini AUC ↑ 105 % Norbuprenorfiini C _{max} ↑ 61 % Norbuprenorfiini C _{min} ↑ 101 % Yhteisvaikutusmekanismi on CYP3A4- ja UGT1A1- entsyymien estyminen. Atatsanaviirin pitoisuus (kun annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa) ei merkitsevästi muutu.	Samanaikainen käyttö atatsanaviirin ja ritonaviirin kanssa edellyttää potilaan tarkkaa seurantaa sedaation ja kognitiivisten vaikutusten havaitsemiseksi. Buprenorfiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.
Metadoni, vakaa ylläpitoannos (atatsanaviiri 400 mg kerran vuorokaudessa)	Metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkitsevää muutosta. Annettaessa pieni annos ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkitsevää muutosta, näihin tutkimustuloksiin perustuen yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa, jos metadoni annetaan yhdessä atatsanaviirin kanssa.	Annoksen sovittaminen ei ole välttämätön, jos metadoni annetaan yhdessä atatsanaviirin kanssa.
KEUHKOVERENPAINETAUTI		
<i>PDE5-estäjät</i>		
Sildenafilili	Samanaikainen anto atatsanaviirin kanssa voi suurentaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5-estäjiin liittyviä haittatapahtumia. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Atatsanaviirin kanssa samanaikaisesti annettavalle sildenafililille ei ole vahvistettu turvallista ja tehokasta annosta keuhkoverenpainetaudin hoidossa. Keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä sildenafilili on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

UNILÄÄKKEET		
<i>Bentsodiatsepiinit</i>		
Midatsolaami Triatsolaami	Midatsolaami ja triatsolaami metaboloituvat suurelta osin CYP3A4-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö atatsanaviirin kanssa voi suurentaa huomattavasti näiden bentsodiatsepiinien pitoisuutta. Atatsanaviirin ja bentsodiatsepiinien samanaikaisesta käytöstä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Muista CYP3A4:n estäjistä saatujen tietojen perusteella midatsolaamin pitoisuuden plasmassa voidaan odottaa olevan merkitsevästi suurempi, kun se annetaan suun kautta. Tiedot parenteraalisesti annetun midatsolaamin samanaikaisesta käytöstä muiden proteaasin estäjien kanssa viittaavat siihen, että midatsolaamin pitoisuus plasmassa saattaa nousta 3–4-kertaiseksi.	Atatsanaviirin ja triatsolaamin tai suun kautta annettavan midatsolaamin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), ja varovaisuutta on noudatettava, jos atatsanaviiria annetaan yhtäaikaa parenteraalisesti annettavan midatsolaamin kanssa. Atatsanaviiria voidaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai vastaavissa olosuhteissa, missä jatkuva kliininen tarkkailu ja asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista, mikäli hengityslamaa ja/tai pitkittynyttä sedaatiota ilmaantuu. Midatsolaamin annostuksen muuttamista on harkittava, varsinkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin kerta-annos.

Ritonaviiritehostuksen lopettaminen suositellusta yhdistelmähoidosta atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.4)

Samat suositukset lääkkeiden yhteisvaikutuksista pätevät seuraavin poikkeuksin:

- Samanaikaista käyttöä tenofoviiridisoproksiilin, bosepreviirin, karbamatsepiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, protonipumpun estäjien ja buprenorfiinin kanssa ei suositella.
- Famotidiinin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta tarvittaessa atatsanaviiria ilman ritonaviiria on annosteltava joko 2 tuntia famotidiinin jälkeen tai 12 tuntia ennen sitä. Famotidiinin kerta-annos ei saa ylittää 20 mg:aa eikä kokonaisannos vuorokaudessa saa ylittää 40 mg:aa.
- On otettava huomioon, että
 - vorikonatsolin yhteiskäyttö atatsanaviirin kanssa ilman ritonaviiria saattaa vaikuttaa atatsanaviiripitoisuuksiin
 - flutikasonin yhteiskäyttö atatsanaviirin kanssa ilman ritonaviiria saattaa nostaa flutikasonipitoisuuksia verrattuna yksin annettuun flutikasoniin
 - jos oraalista ehkäisyvalmistetta käytetään samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa ilman ritonaviiria, suositellaan että oraalinen ehkäisyvalmiste sisältää enintään 30 mikrogrammaa etinyliestradiolia
 - lamotrigiinin annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) raskaana olevista naisista eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Eläintutkimukset eivät viittaa lisääntymistoksisuuteen (ks.

kohta 5.3). Atazanavir Stada -valmisteen ja ritonaviirin käyttöä raskauden aikana voi harkita vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa siitä mahdollisesti aiheutuvan haitan.

Kliinisessä tutkimuksessa AI424-182 atatsanaviiri–ritonaviiriyhdistelmää (300/100 mg tai 400/100 mg) annettiin yhdessä tsidovudiinin/lamivudiinin kanssa 41:lle raskaana olevalle naiselle toisen tai viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Kuudella naisella niistä 20:stä (30 %), jotka saivat atatsanaviiri–ritonaviiriannosta 300/100 mg, ja 13:lla naisella niistä 21:stä (62 %), jotka saivat atatsanaviiri–ritonaviiriannosta 400/100 mg, ilmeni 3. tai 4. asteen hyperbilirubinemia. Tässä kliinisessä tutkimuksessa (AI424-182) ei havaittu yhtään maitohapposidoositapausta.

Tutkimuksessa arvioitiin 40:ää imeväisikäistä, jotka saivat antiretroviraalista estohoitoa (joka ei sisältänyt atatsanaviiria) ja joiden testitulokset olivat negatiiviset HIV-1 DNA:n suhteen syntymähetkellä ja/tai 6 kuukauden ajan syntymästä. Kolmella niistä 20:stä imeväisikäisestä (15 %), joiden äidit olivat saaneet raskausaikana atatsanaviiri–ritonaviiriannosta 300/100 mg, ja neljällä niistä 20:stä imeväisikäisestä (20 %), joiden äidit olivat saaneet raskausaikana atatsanaviiri–ritonaviiriannosta 400/100 mg, ilmeni 3.–4. asteen hyperbilirubinemia. Näyttöä patologisesta keltaisuudesta ei saatu, ja tutkituista 40 imeväisikäisestä 6 sai valohoitoa enintään 4 päivää. Vastasyntyneillä ei raportoitu kernikterusta.

Katso annostussuosituksia kohdasta 4.2 ja farmakokineettiset tiedot kohdasta 5.2.

Ei tiedetä, pahentaako raskauden aikana äidille annettu atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoito vastasyntyneiden ja imeväisikäisten lasten fysiologista hyperbilirubinemiaa ja johtaako se kernikteruksen kehittymiseen. Synnytystä edeltävässä vaiheessa potilaan tilaa on seurattava erityisen tarkoin

Imetys

Atatsanaviiria on havaittu äidinmaidossa. Yleisohje on, etteivät HIV-infektion saaneet naiset saisi imettää lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyssä prekliinisessä fertiilitestissä ja varhaista alkionkehitystä koskeneessa tutkimuksessa atatsanaviiri muutti kiimakerrota mutta ei vaikuttanut paritteluun eikä hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että Atazanavir Stada -valmistetta sisältäviä hoitoja saaneilla potilailla on esiintynyt huimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Atatsanaviirihoidon turvallisuutta on arvioitu yhdistelmähoitossa muiden retroviruslääkkeiden kanssa kliinisissä vertailututkimuksissa yhteensä 1 806 aikuispotilaalla, jotka saivat atatsanaviiria 400 mg kerran vuorokaudessa (1 151 potilasta, hoidon keston mediaani 52 viikkoa ja kesto enintään 152 viikkoa) tai yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa (655 potilasta, hoidon keston mediaani 96 viikkoa ja kesto enintään 108 viikkoa).

Haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia potilailla, jotka saivat atatsanaviiria 400 mg kerran vuorokaudessa, ja niillä, jotka saivat yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, mutta ikerusta ja kohonneita kokonaisbilirubiiniarvoja esiintyi useammin atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla.

Kun potilaat saivat atatsanaviiria 400 mg kerran vuorokaudessa tai yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, ainoat erittäin yleiset haittavaikutukset (kaikki

vaikeusasteet), joilla oli vähintään mahdollinen yhteys atsanaviiria ja yhtä tai useampaa NRTI-lääkettä sisältäneisiin lääkityksiin, olivat pahoinvointi (20 %), ripuli (10 %) ja ikterus (13 %). Ikterusta esiintyi 19 prosentilla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona 300 mg atsanaviiria ja 100 mg ritonaviiria. Suurimmassa osassa tapauksia ikterus ilmaantui muutaman päivän–muutaman kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta (ks. kohta 4.4).

Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa kroonista munuaissairautta on raportoitu HIV-tartunnan saaneilla potilailla, joita on hoidettu atsanaviirilla ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria. Laajassa, prospektiivisessä havainnointitutkimuksessa on osoitettu, että kroonisen munuaissairauden lisääntymisellä ja kumulatiivisella altistumisella atsanaviiria/ritonaviiria sisältävälle hoito-ohjelmalle on yhteys HIV-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on normaali eGFR. Tämä yhteys havaittiin riippumatta siitä, altistuiko potilas tenofoviirisoproksiilille. Potilaiden munuaistoiminnan säännöllistä seuranta on jatkettava koko hoidon ajan (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Atsanaviirin haittavaikutusten arviointi perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin turvallisuustietoihin ja myyntiluvan jälkeen saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Immuunijärjestelmä:	melko harvinaiset: yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus:	melko harvinaiset: painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt:	melko harvinaiset: masennus, desorientaatio, ahdistuneisuus, unettomuus, unihäiriö, poikkeavat unet
Hermosto:	yleiset: päänsärky melko harvinaiset: perifeerinen neuropatia, pyörtyminen, muistinmenetyks, huimaus, uneliaisuus, makuaistin häiriöt
Silmät:	yleiset: silmänvalkuaisten keltaisuus
Sydän:	melko harvinaiset: kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) ^a harvinaiset: QTc-ajan pidentyminen ^a , turvotus, sydämentykytys
Verisuonisto:	melko harvinaiset: hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:	melko harvinaiset: hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö:	yleiset: oksentelu, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt melko harvinaiset: haimatulehdus, gastriitti, vatsan pingotus, suutulehdus ja aftat, ilmavaivat, suun kuivuminen
Maksa ja sappi:	yleiset: keltaisuus melko harvinaiset: maksatulehdus, sappikivitauti ^a , kolestaasi ^a harvinaiset: hepatosplenomegalia, kolekystiitti ^a
Iho ja ihonalainen kudos:	yleiset: ihottuma melko harvinaiset: erythema multiforme ^{a,b} , toksiset ihottumat ^{a,b} , lääkeyliherkkyyteen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen ihottuma (DRESS) ^{a,b} , angioedeema ^a , nokkosihottuma,

	hiustenlähtö, kutina harvinaiset: Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^{a,b} , rakkulainen ihottuma, ekseema, verisuonten laajeneminen
Luusto, lihakset ja sidekudos:	melko harvinaiset: lihasatrofia, nivelkipu, lihaskipu harvinaiset: myopatia
Munuaiset ja virtsatiet:	melko harvinaiset: munuaiskivitauti ^a , hematuria, proteinuria, pollakisuria, interstitiaalinefriitti harvinaiset: munuaiskipu
Sukupuolielimet ja rinnat:	melko harvinaiset: gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	yleiset: uupumus melko harvinaiset: rintakipu, yleinen sairauden tunne, kuume, astenia harvinaiset: kävelyvaikeudet

^a Nämä haittavaikutukset on tunnustettu atatsanaviirin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta esiintymistiheydet on arvioitu tilastolaskennallisesti niiden potilaiden kokonaismäärän perusteella, jotka saivat atatsanaviiria satunnaistetuissa, kontrolloiduissa ja muissa saatavilla olleissa kliinisissä tutkimuksissa (n = 2 321).

^b Ks. lisätietoja kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion (ks. kohta 4.4). Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi ilmetä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa tulehdusreaktio oireettomaan tai opportunistiseen jäännösinfektioon. Autoimmunisairauksia (kuten Gravesin tautia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

Ihottumat ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita makulopapulaarisia iho-oireita, jotka ilmenevät atatsanaviirihoidon aloittamista seuraavien 3 ensimmäisen viikon kuluessa.

Atatsanaviiria saaneilla potilailla on ilmoitettu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), erythema multiformea, toksisia iho-oireita ja lääkeihottumaan liittyvää yleisoireista eosinofiilistä reaktiota (DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) (ks. kohta 4.4).

Laboratorioarvojen muutokset

Bilirubiinin kokonaispitoisuuden nousu, joka raportoitiin yleensä konjugoitumattoman bilirubiinin nousseena pitoisuutena (87 %, 1., 2., 3. tai 4. aste) oli yleisin laboratorioarvon muutos atatsanaviiria ja vähintään yhtä NRTI-lääkettä sisältäneitä hoito-ohjelmia saaneilla potilailla. Bilirubiinin kokonaispitoisuuden 3. tai 4. asteen nousu todettiin 37 prosentilla potilaista (6 prosentilla 4. asteen nousu). Aiemmin hoitoa saaneista potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg ja

ritonaviriä 100 mg kerran vuorokaudessa, 53 prosentilla todettiin kokonaisbilirubiinipitoisuuden 3.-4. asteen nousu hoidon keston mediaanin ollessa 95 viikkoa. Aiemmin hoitamattomista potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviriä 100 mg kerran vuorokaudessa, 48 prosentilla todettiin kokonaisbilirubiinipitoisuuden 3.–4. asteen nousu hoidon keston mediaanin ollessa 96 viikkoa (ks. kohta 4.4).

Seuraavia merkittäviä kliinisten laboratorioarvojen muutoksia (3. tai 4. aste) on todettu $\geq 2\%$:lla atatsanaviiria ja vähintään yhtä NRTI-lääkettä sisältäviä hoito-ohjelmia saaneista potilaista: kohonnut kreatiiniakivaasiarvo (7 %), kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) (5 %), alhainen neutrofiiliarvo (5 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) (3 %) ja kohonnut lipaasiarvo (3 %).

Kahdella prosentilla atatsanaviirihoitoa saaneista potilaista esiintyi samanaikaisesti ALAT/ASAT-arvon 3.–4. asteen ja kokonaisbilirubiiniarvon 3.–4. asteen kohoaminen.

Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa AI424-020, vähintään 3 kuukauden ikäisillä, mutta alle 18-vuotiailla lapsipotilailla, jotka saivat joko jauhetta tai kapseleita, atatsanaviirihoito keston keskiarvo oli 115 viikkoa. Tässä tutkimuksessa turvallisuusprofiili oli kokonaisuudessaan verrattavissa aikuisten vastaavaan. Sekä oireetonta ensimmäisen asteen (23 %), että toisen asteen (1 %) eteis-kammiokatkosta raportoitiin lapsipotilailla. Useimmin esiintynyt laboratoriopoikkeavuus atatsanaviirivalmistetta saaneilla lapsipotilailla oli kokonaisbilirubiinin nousu ($\geq 2,6$ kertaa ULN (normaalin yläraja); aste 3-4), jota esiintyi 45 %:lla potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa AI424-397 ja AI424-451, hoidon keston keskiarvo atatsanaviirijauheella vähintään 3 kuukauden ikäisillä, mutta alle 11-vuotiailla lapsipotilailla oli 80 viikkoa. Kuolemantapauksia ei raportoitu. Näissä tutkimuksissa turvallisuusprofiili oli kokonaisuudessaan verrattavissa aiempiin lapsilla ja aikuisilla tehtyihin tutkimuksiin. Useimmin esiintyneet laboratoriopoikkeavuudet atatsanaviirijauhetta saaneilla lapsipotilailla oli kokonaisbilirubiinin nousu ($\geq 2,6$ kertaa ULN, aste 3–4; 16 %:lla) ja kohonnut amylaasi (aste 3–4; 33 %:lla), yleensä eihaimaperäinen. Näissä tutkimuksissa ALAT-arvojen suurenemista esiintyi enemmän lapsipotilailla kuin aikuisilla.

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on hepatiitti B ja/tai C

Krooninen hepatiitti B tai C todettiin 177 potilaalla niistä 1 151 potilaasta, jotka saivat atatsanaviiria 400 mg kerran vuorokaudessa, ja 97 potilaalla niistä 655 potilaasta, jotka saivat yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviriä 100 mg kerran vuorokaudessa. Maksan aminotransferaasien lähtöarvot olivat useammin koholla niillä potilailla, joilla oli krooninen virushepatiitti, kuin niillä, joilla ei ollut samanaikaista infektiota. Kohonneiden bilirubiiniarvojen esiintymistiheydessä ei havaittu eroja hepatiittipotilaiden ja niiden potilaiden välillä, joilla ei ollut virushepatiittia. Potilailla, joilla oli samanaikaisia infektiota, esiintyi kiireellistä hoitoa vaativaa hepatiittia tai kohonneita aminotransferaasiarvoja samassa määrin atatsanaviirihoitoa ja vertailuhoitoa saaneissa ryhmissä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Kokemukset atatsanaviirin akuutista yliannostuksesta ihmisellä ovat hyvin vähäisiä. Terveet vapaaehtoiset koehenkilöt ovat ottaneet enintään 1 200 mg:n kerta-annoksia, eikä oireisia haitallisia vaikutuksia ole esiintynyt. Suuret annokset, jotka johtavat korkeisiin lääkeainepitoisuuksiin, voivat aiheuttaa konjugoitumattoman bilirubiinin korkeista pitoisuuksista johtuvaa ikterusta (johon ei liity maksan toimintakokeiden muutoksia) tai PR-ajan pitenemistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Atatsanaviirin yliannostuksen hoito perustuu yleisiin tukihoidotoimenpiteisiin, joihin kuuluu tärkeiden elintoimintojen tarkkailu, elektrokardiogrammi (EKG) ja potilaan kliinisen tilan seuranta. Imeytymätön atatsanaviiri voidaan tarvittaessa poistaa oksennuttamalla tai mahahuuhtelun avulla. Imeytymättömän lääkeaineen poistumista voidaan vielä edistää antamalla lääkehiiltä. Atatsanaviirin yliannostukseen ei ole spesifistä vastalääkettä. Koska atatsanaviiri metaboloituu tehokkaasti maksassa ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, lääkeaine ei todennäköisesti poistu merkittävästi dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, proteaasin estäjät, ATC-koodi: J05AE08

Vaikutusmekanismi

Atatsanaviiri on HIV-1-proteaasia estävä atsaaptidi. Lääkeaine estää selektiivisesti viruksen gag-pol-proteiinien virusspesifistä tuotantoa HIV-1-infektioituneissa soluissa ja estää näin kypsien virionien muodostumisen ja muiden solujen infektoitumisen.

Antiviraalinen aktiivisuus in vitro: atatsanaviirilla on anti-HIV-1- (mukaan lukien kaikki testatut haarat) ja anti-HIV-2-vaikutus soluviljelmässä.

Resistenssi

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidetaan atatsanaviirilla ilman tehostusta potilaita, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä, I50L-substituutio, joskus yhdessä A71V-muutoksen kanssa, on atatsanaviiriresistenssille tunnusomainen substituutio. Atatsanaviirin resistenssitaso oli 3,5–29 -kertainen ilman havaintoja fenotyypisistä ristiresistenssistä muiden proteaasin estäjien kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa hoidettaessa potilaita atatsanaviirilla ilman tehostusta, I50L-substituutiota ei esiintynyt yhdelläkään potilaalla ilman lähtötason proteaasin estäjien substituutiota. N88S substituutiota on tavattu harvoin potilailla, joilla atatsanaviiri on osoittautunut virologisesti tehottomaksi (yhdistettynä ritonaviiriin tai ilman ritonaviiria). N88S saattaa osaltaan vähentää herkkyyttä atatsanaviirille, kun se esiintyy yhdessä muiden proteaasin substituutioiden kanssa, mutta kliinisissä tutkimuksissa N88S ei yksinään aina johtanut fenotyypisen atatsanaviiriresistenssin kehittymiseen eikä sillä ole johdonmukaista vaikutusta kliiniseen tehoon.

Taulukko 3. De novo -substituutiot hoidettaessa potilaita, joita ei ole aiemmin hoidettu atatsanaviirilla + ritonaviirilla (tutkimus 138, 96 viikkoa)

Esiiintymistiheys	de novo PI-substituutio (n = 26)^a
> 20 %	ei
10-20 %	ei

^a Lukumäärä potilaille, joiden yhdistetyt genotyypit on luokiteltu virologisesti tehottomiksi (HIV-RNA-

määrä \geq 400 kopiota/ml).

M1841/V-substituutiota ilmaantui 5/26 atatsanaviiria/ritonaviiria ja 7/26 lopinaviiria/ritonaviiria saaneilla virologisesti tehottomilla potilailla.

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuiset potilaat

Niistä isolaateista, jotka eristettiin niiltä aikaisemmin retroviruslääkitystä saaneilta potilailta tutkimuksista 009, 043 ja 045, joilla atatsanaviiri, atatsanaviiri + ritonaviiri tai atatsanaviiri + sakinaviiri oli todettu virologisesti tehottomaksi, 100 isolaatin katsottiin kehittäneen resistenssin atatsanaviiria vastaan. Atatsanaviiria tai atatsanaviiria + ritonaviiria saaneilta potilailta eristetyistä 60 isolaatista 18:ssa (30 %) esiintyi I50L-fenotyyppi, joka on aiemmin kuvattu hoitamattomilla potilailla.

Taulukko 4. De novo -substituutiot hoidettaessa potilaita, joita on aiemmin hoidettu atatsanaviirilla + ritonaviirilla (tutkimus 045, 48 viikkoa)

Esiintymistiheys de novo -PI-substituutiot (n = 35)^{a,b}

> 20 %	M36, M46, I54, A71, V82
10-20 %	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

^a Lukumäärä potilaille, joiden yhdistetyt genotyypit on luokiteltu virologisesti tehottomiksi (HIV-RNA-määrä \geq 400 kopiota/ml).

^b Kymmenellä potilaalla oli lähtötasolla fenotyypistä resistenssiä atatsanaviirin + ritonaviirin yhdistelmälle (muutos [FC] > 5,2). FC-herkkyys soluviljelmässä verrattuna viitteenä käytettyyn villiin tyyppiin analysoitiin PhenoSenseTM-llä (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Yksikään de novo -substituutioista ei ole spesifinen atatsanaviirille (ks. taulukko 4) ja voi heijastaa jo olemassa olevan atatsanaviirin + ritonaviirin uudelleen kehittymistä tutkimuksessa 045 aiemmin hoitoa saaneilla potilailla.

Retroviruslääkitystä saaneilla potilailla resistenssi perustuu suureen ja vähäiseen, edellä kuvattujen proteaasin estäjien resistenssiin liittyvien substituutioiden kertymiseen.

Kliiniset tulokset

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

Tutkimus 138 on kansainvälinen, satunnaistettu, avoin, prospektiivinen monikeskustutkimus, jossa on mukana potilaita, jotka eivät ole aiemmin saaneet lääkitystä. Tutkimuksessa verrataan atatsanaviiri/ritonaviiriyhdistelmää (300 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) lopinaviiri/ritonaviiriyhdistelmään (400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa), ja molemmat yhdistelmät annetaan yhdessä kiinteän tenofoviirisoproksiili/emtrisitabiiniannoksen (245 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa) kanssa. Antiviraalinen teho osoittautui atatsanaviiri/ritonaviirihaarassa samanlaiseksi ("non-inferior") kuin lopinaviiri/ritonaviirihaarassa, kun kriteerinä oli niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 48 (taulukko 5). Analyysituloksia antiviraalisen tehon kestosta 96 hoitoviikon ajalta (taulukko 5).

Taulukko 5: Tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksessa 138^a

Parametri	Atatsanaviiri/ritonaviiri ^b (300 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) n = 440		Lopinaviiri/ritonaviiri ^c (400 mg/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %				
Kaikki potilaat ^d	78	74	76	68
Eron estimaatti [95 % CI] ^d	Viikko 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Viikko 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Tutkimussuunnitelmaan kuuluva analyysi ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)

Eron estimaatti ^c [95 % CI]	Viikko 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Viikko 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, % lähtötilanteesta ^d				
HIV-RNA-määrä < 100 000 kopiota/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopiota/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4-solunäärä < 50 solua/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50–< 100 solua/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100–< 200 solua/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 solua/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, log₁₀ kopiota/ml				
Kaikki potilaat	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
CD4-solunäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³				
Kaikki potilaat	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4-solunäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm ³ lähtötilanteesta				
HIV-RNA-määrä < 100 000 kopiota/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopiota/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a CD4-solunäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 214 solua/mm³ (välillä 2–810 solua/mm³) ja plasman HIV-1-RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,94 log₁₀ kopiota/ml (välillä 2,6–5,88 log₁₀ kopiota/ml)

^b Atatsanaviiri/RTV yhdessä tenofoviirisoproksiili/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 245 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

^c Lopinaviiri/RTV yhdessä tenofoviirisoproksiili/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 245 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

^d Hoitoaikkeen (intent-to-treat) mukainen analyysi, jossa puuttuvat arvot katsotaan hoidon epäonnistumiseksi.

^e Tutkimussuunnitelmaan kuuluva analyysi: suljettiin pois keskeyttäneet potilaat ja potilaat, jotka olivat poikenneet merkittävästi tutkimussuunnitelmasta.

^f Arvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

Tutkimustiedot ritonaviiritehostuksen lopettamisesta yhdistelmähoidosta atatsanaviirin kanssa (ks. myös kohta 4.4)

Tutkimus 136 (INDUMA)

Avoimen, satunnaistetun vertailututkimuksen ensimmäisten 26–30 viikon ajan annettiin atatsanaviiria 300 mg + ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa ja kahta NRTI-lääkettä. Tämän jälkeen osalle tutkittavista annettiin atatsanaviiria 400 mg ilman tehostusta kerran vuorokaudessa ja kahta NRTI-lääkettä 48 viikon ylläpitovaiheen ajan (n = 87). Tällä hoidolla oli samanlainen antiviraalinen vaikutus kuin annettaessa atatsanaviiria + ritonaviiria ja kahta NRTI-lääkettä tutkittaville (n = 85), joilla oli HIV-infektio ja täydellisesti estetty HIV-replikaatio, arvioituna niiden tutkittavien osuudella, joilla HIV-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml: 78 %:lla atatsanaviirivalmisteella ja kahdella NRTI-lääkkeellä hoidetuista ja 75 %:lla atatsanaviirilla + ritonaviirilla ja kahdella NRTI-lääkkeellä hoidetuista.

11 tutkittavalla (13 %) ryhmässä, joka sai atatsanaviiria ilman tehostusta ja 6 tutkittavalla (7 %) atatsanaviiri + ritonaviiri -ryhmässä ilmeni virologinen kimmovaste (rebound). 4 tutkittavalla ryhmässä, joka sai atatsanaviiria ilman tehostusta ja 2 tutkittavalla atatsanaviiri + ritonaviiri -ryhmässä HIV-RNA-määrä oli > 500 kopiota/ml ylläpitovaiheen aikana. Kummankaan ryhmän tutkittavilla ei ilmennyt merkkejä proteaasin estäjä -resistenssistä. Lamivudiini- ja emtrisitabiiniresistenssiin liittyvä M184V-substituutio käänteiskopioijaensyymissä havaittiin 2 tutkittavalla ryhmässä, joka sai atatsanaviiria ilman tehostusta ja 1 tutkittavalla atatsanaviiri + ritonaviiri -ryhmässä.

Hoidon keskeyttämisistä tapahtui vähemmän ryhmässä, joka sai atatsanaviiria ilman tehostusta (1 vs 4 keskeyttänyttä atatsanaviiri + ritonaviiri -ryhmässä). Hyperbilirubinemiaa ja ikterusta esiintyi

vähemmän ryhmässä, joka sai atatsanaviiria ilman tehostusta (18 tutkittavalla) kuin atatsanaviiri + ritonaviiri -ryhmässä (28 tutkittavalla).

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuispotilaat

Tutkimus 045 on satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa verrataan atatsanaviiria (300 mg kerran vuorokaudessa) ja ritonaviirin (100 mg kerran vuorokaudessa) yhdistelmää atatsanaviirin (400 mg kerran vuorokaudessa) ja sakinaviirin (1 200 mg kerran vuorokaudessa) yhdistelmään ja lopinaviirin ja ritonaviirin (kiinteä 400/100 mg:n annoskombinaatio kaksi kertaa vuorokaudessa) yhdistelmään. Kaikkia yhdistelmähoitoja annetaan yhdessä tenofoviiridisoproksiilin (ks. kohdat 4.5 ja 4.8) ja yhden NRTI-lääkkeen kanssa potilaille, joilla vähintään kaksi aikaisempaa, proteaasin estäjää, NRTI- tai NNRTI-lääkettä sisältänyttä hoito-ohjelmaa oli osoittautunut virologisesti tehottomaksi. Satunnaistetut potilaat olivat aikaisemmin saaneet retroviruslääkitystä keskimäärin 138 viikkoa (proteaasin estäjiä), 281 viikkoa (NRTI-valmisteita) tai 85 viikkoa (NNRTI-valmisteita). Lähtötilanteessa 34 % potilaista sai proteaasin estäjiä ja 60 % sai NNRTI-valmisteita. Atatsanaviiria + ritonaviiria saaneen tutkimushaaran 120 potilaasta 15:llä (13 %) ja lopinaviiria + ritonaviiria saaneen haaran 123 potilaasta 17:llä (14 %) todettiin vähintään neljä PI-substituutioista L10, M46, I54, V82, I84 ja L90. Tutkimuksen potilaista 32 prosentilla oli viruskanta, jossa esiintyi alle kaksi NRTI-substituutiota.

Primaarinen tulosmuuttuja oli ajan suhteen korjattu ero HIV-RNA-määrän muutoksessa lähtötilanteen ja viikon 48 välillä (taulukko 6).

Taulukko 6: Tehoa kuvaavat tulokset viikolla 48^a ja viikolla 96 (tutkimus 045)

Parametri	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg kerran vuorokaudessa) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) n = 123		Aikakeskiarvon ero ATV/RTV-LPV/RTV [97,5 % CI ^d]	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96
HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, log₁₀ kopiota/ml						
Kaikki potilaat	-1,93 (n = 90 ^e)	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %^f (tutkittava/verrokki)						
Kaikki potilaat	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml PI-substituutioiden valitusta lähtötilanteesta, ^{f, g} % (tutkittava/verrokki)						
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-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³						
Kaikki potilaat	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

^a CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 337 solua/mm³ (välillä 14–1 543 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,4 log₁₀ kopiota/ml (välillä 2,6–5,88 log₁₀ kopiota/ml)

^b ATV/RTV yhdessä tenofoviiridisoproksiili/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 245 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

^c LPV/RTV yhdessä tenofoviiridisoproksiili/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 245 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

^d Luottamusväli.

^e Arvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

^f Hoitoaikeen (intent-to-treat) mukainen analyysi, jossa puuttuvat arvot katsotaan hoidon epäonnistumiseksi. LPV/RTV tutkittavat, joiden hoito loppui ennen viikkoa 96 on suljettu pois viikon 96

analyysissä. Niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 400 kopiota/ml ATV/RTV oli 53 % ja 43 % ja LPV/RTV oli 54 % ja 46 % viikoilla 48 ja 96.

^g Valitut substituutiot, jotka sisältävät muutoksia kohdissa L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, and L90 (0–2, 3, 4 tai enemmän) lähtötasosta.

NA = ei oleellinen.

48 hoitoviikon aikana HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta atatsanaviiriin + ritonaviiriin ja lopinaviiriin + ritonaviiriin yhdistelmähoidolla oli samanlainen (non-inferior). Samansuuntaisia tuloksia saatiin LOCF (last observation carried forward) -menetelmällä (ajan suhteen korjattu ero 0,11; 97,5 %:n luottamusväli [-0,15, 0,36]). ”As treated” -analyysissä, josta puuttuvat arvot oli suljettu pois, niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 400 kopiota/ml (< 50 kopiota/ml), oli atatsanaviiriä + ritonaviiriä saaneessa haarassa 55 % (40 %) ja lopinaviiriä + ritonaviiriä saaneessa haarassa 56 % (46 %).

96 viikon hoidon aikana, keskimääräinen HIV-RNA-määrän lasku lähtötilanteesta atatsanaviirilla + ritonaviirilla hoidetuilla ja lopinaviirilla + ritonaviirilla hoidetuilla osoitti hoitojen yhdenvertaisuuden seuratuilla potilailla. Samansuuntaisia tuloksia saatiin LOCF-menetelmällä. Toteutuneen hoidon mukaan tehdyssä analyysissä, josta puuttuvat arvot oli suljettu pois, niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 400 kopiota/ml (< 50 kopiota/ml) oli atatsanaviiriä ja ritonaviiriä saaneessa haarassa 84 % (72 %) ja lopinaviiriä + ritonaviiriä saaneessa haarassa 82 % (72 %). On tärkeä huomioida, että 96 viikon analyysissä 48 % potilaista oli yhä mukana tutkimuksessa. Atatsanaviiri + sakinaviiri todettiin heikommaksi kuin lopinaviiri + ritonaviiri.

Pediatriset potilaat

Atatsanaviiriin farmakokinetiikan, turvallisuuden, siedettävyyden ja tehon arviointi perustuu avoimen, kliinisen monikeskustutkimuksen AI424-020 tietoihin. Tutkimus tehtiin potilaille, joiden ikä vaihteli 3 kuukaudesta 21 vuoteen. Kaiken kaikkiaan tässä tutkimuksessa 182 potilasta (joista 81 ei ollut aiemmin saanut lääkitystä ja 101 oli saanut aiemmin lääkitystä) saivat kerran vuorokaudessa atatsanaviiriannoksen (kapseleina tai jauheena), joko ilman ritonaviiriä tai yhdessä ritonaviiriin kanssa, ja yhdistelmähoitona kahden NRTI-lääkkeen kanssa.

Tämän tutkimuksen kliinisten tulosten perusteella ei ole riittävästi tietoa tukemaan atatsanaviiriin käyttöä (ritonaviiriin kanssa tai ilman ritonaviiriä) alle 6-vuotiaille lapsille.

Tehoa koskevat tulokset havaittiin 41 pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 6-vuotiaita tai alle 18-vuotiaita, ja jotka saivat atatsanaviirikapseleita yhdessä ritonaviiriin kanssa. Tulokset esitetään taulukossa 7. Niillä potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet lääkitystä, CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 344 solua/mm³ (välillä: 2–800 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA -määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,67 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 3,70–5,00 log₁₀ kopiota/ml). Niillä pediatrisilla potilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet lääkitystä, CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 522 solua/mm³ (välillä: 100–1 157 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,09 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 3,28–5,00 log₁₀ kopiota/ml).

Taulukko 7: Tehoa kuvaavat tulokset (pediatriset potilaat 6-vuotiaita tai alle 18-vuotiaita) viikolla 48 (tutkimus AI424-020)

Parametri	Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet lääkitystä atatsanaviirikapselit / ritonaviiri (300 mg/100 mg kerran)	Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet lääkitystä atatsanaviirikapselit / ritonaviiri (300 mg/100 mg kerran vuorokaudessa)
------------------	--	---

	vuorokaudessa) n = 16	n = 25
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %^a		
Kaikki potilaat	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV-RNA-määrä < 400 kopiota/ml, %^a		
Kaikki potilaat	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4-solun määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³		
Kaikki potilaat	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml PI-subsituutioiden valitusta lähtötilanteesta, ^c % (tutkittava/verrokkid)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Hoitoaikkeen (intent-to-treat) mukainen analyysi, jossa puuttuvat arvot katsotaan hoidon epäonnistumiseksi.

^b Arvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

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

^d Sisältäen potilaat, joilla resistenssiarvo on sama kuin lähtötilanteessa.

NA=ei oleellinen

5.2 Farmakokinetiikka

Atatsanaviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja HIV-potilailla. Näiden ryhmien välillä ei havaittu merkitseviä eroja. Atatsanaviirin farmakokinetiikkaan kuuluu epälineaarinen jakautuminen.

Imeytyminen: HIV-potilailla (n = 33, yhdistetyt tutkimukset), jotka saivat toistuvina annoksina yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa, atatsanaviirin C_{max} -arvojen geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin, CV %) oli 4 466 (42 %) ng/ml, ja C_{max} saavutettiin noin 2,5 tunnin kuluttua. Atatsanaviirin C_{min} -arvojen geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin, CV %) oli 654 (76 %) ng/ml ja AUC-arvojen 44 185 (51 %) ng•h/ml. HIV-potilailla (n = 13), jotka saivat toistuvina annoksina atatsanaviiria 400 mg (ilman ritonaviiria) kerran vuorokaudessa ruoan yhteydessä, atatsanaviirin C_{max} -arvojen geometrinen keskiarvo (CV %) oli 2 298 (71) ng/ml, ja C_{max} saavutettiin noin 2 tunnin kuluttua. Atatsanaviirin C_{min} -arvojen geometrinen keskiarvo (CV %) oli 120 (109) ng/ml ja AUC-arvojen 14 874 (91) ng•h/ml.

Ruoan vaikutus: atatsanaviirin hyötyosuus on optimaalinen, kun atatsanaviiri ja ritonaviiri annetaan ruoan kanssa. Kun annettiin samanaikaisesti atatsanaviiria 300 mg:n kerta-annoksena ja ritonaviiria 100 mg:n kerta-annoksena kevyen aterian yhteydessä, atatsanaviirin AUC-arvo oli 33 % suurempi ja C_{max} -arvo ja 24 tunnin kuluttua mitattu pitoisuus kumpikin 40 % suurempi kuin tyhjäan mahaan annetun annoksen jälkeen. Samanaikaisesti annettu runsaasti rasvaa sisältävä ateria ei vaikuttanut atatsanaviirin AUC-arvoon, ja C_{max} -arvo poikkesi enintään 11 % tyhjäan mahaan annetun annoksen jälkeen saaduista arvioista. 24 tunnin kuluttua mitattu pitoisuus oli rasvaisen aterian jälkeen noin 33 % suurempi hitaamman imeytymisen vuoksi, ja T_{max} -arvon mediaani nousi 2,0 tunnista 5,0 tuntiin. Kun atatsanaviiri annettiin yhdessä ritonaviirin kanssa joko kevyen tai rasvaisen aterian yhteydessä, AUC ja C_{max} -arvon variaatiokerroin pieneni noin 25 % verrattuna tyhjäan mahaan annetun annoksen jälkeen saatuihin arvoihin. Atatsanaviiri on otettava ruoan kanssa hyötyosuuden parantamiseksi ja vaihtelujen pienentämiseksi.

Jakautuminen: atatsanaviiri sitoutui noin 86-prosenttisesti ihmisen seerumin proteiineihin pitoisuusalueella 100–10 000 ng/ml. Atatsanaviiri sitoutuu samassa määrin happamaan alfa-1-

glykoproteiiniin (AAG) (89 %) ja albumiiniin (86 %, pitoisuustasolla 1 000 ng/ml). Moniannostutkimuksessa, jossa HIV-potilaille annettiin 400 mg atatsanaviiria kerran vuorokaudessa kevyen aterian yhteydessä 12 viikon ajan, atatsanaviiria todettiin aivo-selkäydinnesteessä ja siemennesteessä.

Biotransformaatio: ihmisillä tehdyt tutkimukset ja ihmisen maksan mikrosomeissa tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A4-isoentsyymien vaikutuksesta oksidatiivisiksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät sappeen joko vapaina tai glukuronisoituneina. Muita vähäisempiä metaboliiteita ovat N-dealkylaatio ja hydrolyysi. Systemisessä verenkierrössä on tavattu kaksi atatsanaviirin merkityksettömää metaboliittia. Kummallakaan näistä metaboliiteista ei ollut antiviraalista vaikutusta *in vitro*.

Eliminaatio: kun ¹⁴C-atatsanaviiria annettiin 400 mg:n kerta-annoksena, 79 % radioaktiivisesta kokonaisannoksesta erittyi ulosteeseen ja 13 % virtsaan. Ulosteessa muuttumattoman lääkeaineen osuus oli noin 20 % ja virtsassa 7 % annetusta annoksesta. Muuttumattomana virtsaan erittyneen lääkeaineen osuus oli keskimäärin 7 %, kun atatsanaviiria annettiin 800 mg kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan. Kun annettiin yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg vuorokaudessa ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa kevyen aterian yhteydessä, tasapainotilan aikainen atatsanaviirin puoliintumisaika annosvälin aikana oli aikuisilla HIV-potilailla (n = 33, yhdistetyt tutkimukset) keskimäärin 12 tuntia.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: terveillä koehenkilöillä noin 7 % annetusta annoksesta erittyi munuaisten kautta muuttumattomana atatsanaviirina. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu atatsanaviirivalmisteen ja ritonaviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Atatsanaviirivalmistetta (ilman ritonaviiria) on tutkittu aikuisilla potilailla, joilla on vakava munuaistoiminnan heikentyminen (n = 20), mukaan lukien hemodialyysipotilaat, useilla 400 mg kerran vuorokaudessa annetuilla annoksilla. Vaikka tutkimuksessa oli joitakin rajoittavia tekijöitä (kuten se, että vapaan lääkeaineen pitoisuutta ei tutkittu), tulokset viittaavat siihen, että atatsanaviirin farmakokineettiset suuret olivat hemodialyysipotilailla 30–50 % pienempiä kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Kyseisen pienemmen mekanismi on tuntematon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta: atatsanaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksassa. Atatsanaviirivalmistetta (ilman ritonaviiria) on tutkittu aikuisilla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (koehenkilöistä 14:n Child-Pugh-luokka B ja 2:n Child-Pugh-luokka C) 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Keskimääräinen AUC_(0-∞) oli 42 % suurempi maksan vajaatoimintapotilailla kuin terveillä koehenkilöillä. Atatsanaviirin keskimääräinen puoliintumisaika maksan vajaatoimintapotilailla oli 12,1 tuntia ja terveillä koehenkilöillä 6,4 tuntia. Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia atatsanaviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, kun atatsanaviiria annetaan 300 mg:n annoksina yhdessä ritonaviirin kanssa. Kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan aikana atatsanaviiripitoisuuden oletetaan suurenevan riippumatta siitä, annetaanko se yhdessä ritonaviirin kanssa vai ilman sitä (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Ikä/sukupuoli: atatsanaviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin 59 terveen miehen ja naisen ryhmässä (29 nuorta, 30 iäkästä). Ikään tai sukupuoleen liittyviä kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja ei havaittu.

Etninen tausta: populaatiofarmakokineettinen analyysi 2. vaiheen kliinisistä tutkimuksista poimituista otoksista viittasi siihen, ettei etninen tausta vaikuttanut atatsanaviirin farmakokinetiikkaan.

Raskaus:

Farmakokineettiset tiedot atatsanaviirikapseleita ja ritonaviirihoitoa saaneista raskaana olevista HIV-infektiopotilaista on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8: Atatsanaviirin ja ritonaviirin vakaan tilan farmakokinetiikka raskaana olevilla HIV-infektiopotilailla ruokailun jälkeen

Farmakokineettinen parametri	Atatsanaviiri 300 mg ja ritonaviiri 100 mg		
	toinen raskauskolmannes (n = 9)	viimeinen raskauskolmannes (n = 20)	synnytyksen jälkeen ^a (n = 36)
C_{max} ng/ml Geometrinen keskiarvo (CV %)	3 729,09 (39)	3 291,46 (48)	5 649,10 (31)
AUC ng•h/ml Geometrinen keskiarvo (CV %)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
C_{min} ng/ml ^b Geometrinen keskiarvo (CV %)	663,78 (36)	668,48 (50)	1 420,64 (47)

^a Atatsanaviirin huippupitoisuudet ja AUC-arvot olivat noin 26–40 % suuremmat synnytyksen jälkeisenä aikana (viikot 4–12) verrattuna aiemmin mitattuihin arvoihin ei-raskaana olevilla HIV-infektiopotilailla. Plasman pienin atatsanaviiripitoisuus synnytyksen jälkeisenä aikana oli noin 2 kertaa suurempi kuin mitä ei-raskaana olevilla HIV-infektiopotilailla on aiemmin mitattu.

^b C_{min} on pitoisuus 24 tuntia annoksen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Nuoremmilla lapsilla on suuntaus suurempaan puhdistumaan, kun se suhteutetaan painoon. Tuloksena havaitaan suurempi huippupitoisuuden ja pienimmän arvon suhde. Suositelluilla annoksilla on kuitenkin odotettavissa, että pediatristen potilaiden atatsanaviirialtistuksen geometriset keskiarvot (C_{min} , C_{max} ja AUC) ovat samankaltaiset kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirille, rotille ja koirille annetuilla toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa atatsanaviiriin liittyvät löydökset rajoittuivat yleensä maksaan, ja niitä olivat yleensä seerumin bilirubiini- ja maksaentsyymiarvojen minimaalinen tai vähäinen kohoaminen sekä maksasolujen vakuolisaatio ja vain naarashiirillä esiintynyt maksasolunekroosi. Maksamuutoksia aiheuttavien annosten aikaansaama systeeminen atatsanaviirialtistus oli hiirillä (uroksilla), rotilla ja koirilla vähintään samansuuruinen kuin kerran vuorokaudessa annetun 400 mg:n annoksen aikaansaama altistus ihmisellä. Naarashiirille maksasolunekroosia aiheuttavan annoksen aikaansaama atatsanaviirialtistus oli 12-kertainen kerran vuorokaudessa annetun 400 mg:n annoksen aikaansaamaan altistukseen nähden ihmisillä. Hyvin vähäistä tai lievää seerumin kolesteroli- ja glukoosiarvojen nousua havaittiin rotilla, mutta ei hiirillä eikä koirilla.

In vitro -tutkimuksissa ihmisen sydämen kloonatuissa kaliumkanavissa, hERG, toiminta estyi 15-prosenttisesti atatsanaviirin pitoisuudella (30 μ M), joka oli 30-kertainen verrattuna vapaan lääkeaineen pitoisuuteen ihmisellä, kun plasman lääkeainepitoisuus on huipputasolla (C_{max}). Vastaava atatsanaviiripitoisuus lisäsi aktiopotentiaalin kestoa (APD₉₀) 13 % kaniinin Purkinjen säikeillä tehdyssä tutkimuksessa. EKG-muutoksia (sinusbradykardia, PR-ajan piteneminen, QT-ajan piteneminen ja QRS-kompleksin leveneminen) havaittiin vain koirilla tehdyssä alustavassa oraalisen hoidon toksisuutta

selvittävässä 2 viikon tutkimuksessa. Myöhemmissä koirilla tehdyissä 9 kuukauden oraalisisä toksisuustutkimuksissa ei havaittu lääkkeeseen liittyviä EKG-muutoksia. Näiden nonkliinisten löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Valmisteen mahdollisia ihmiseen kohdistuvia sydänvaikutuksia ei voida sulkea pois (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Mahdollinen PR-ajan piteneminen on otettava huomioon yliannostustapauksissa (ks. kohta 4.9).

Rottien fertiilitettä ja varhaista alkionkehitystä selvittävissä tutkimuksissa atatsanaviiri muutti estrussykliä, mutta ei vaikuttanut paritteluun eikä fertiilitettiin. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotilla eikä kaniineilla käytettäessä annoksia, jotka olivat toksisia emolle. Tiineillä kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa kuolleiden tai kuolevien naaraiden mahalaukussa ja suolistossa havaittiin makroskooppisia leesioita, kun emoille annetut annokset olivat 2- ja 4-kertaisia verrattuna suurimpiin alkionkehitystutkimuksissa käytettyihin annoksiin. Rottien pre- ja postnataalista kehitystä arvioitaessa atatsanaviirin havaittiin laskevan jälkeläisten painoa ohimenevästi käytettäessä emolle toksisia annoksia. Käytettäessä annoksia, jotka aiheuttivat toksisia vaikutuksia emolle, systeeminen atatsanaviirialtistus oli sama tai hieman korkeampi kuin 400 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa saaneilla ihmisillä.

Atatsanaviirilla saatiin negatiivinen tulos Amesin käänteismutaatiotestissä, mutta se aiheutti kromosomipoikkeavuuksia *in vitro* sekä metabolisen aktivaation aikana että sen puuttuessa. Rotilla tehdyissä *in vivo* -tutkimuksissa atatsanaviiri ei aiheuttanut mikrotumia luuytimessä, DNA-vaurioita pohjukais-suoleessa (comet-tutkimus) eikä S-vaiheen ulkopuolista DNA:n korjautumista (unscheduled DNA repair) maksassa, kun plasma- tai kudospitoisuudet olivat korkeampia kuin *in vitro* klastogeenisiksi todetut pitoisuudet.

Hiiressä ja rotilla tehdyissä atatsanaviirin pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa hyvänlaatuisten maksa-adenoomien lisääntymistä todettiin vain naarashiirillä. Hyvänlaatuisten maksa-adenoomien lisääntyminen naarashiirillä liittyi todennäköisesti maksasolunekroosina ilmeneviin sytotoksiin maksamuutoksiin, eikä sillä katsota olevan merkitystä ihmisten hoidossa aiotuilla terapeuttisilla altistustasoilla. Viitteitä tuumorigeenisestä vaikutuksesta ei havaittu hiiressä eikä rotilla.

Atatsanaviiri lisäsi lehmän sarveiskalvon sameutta silmä-ärsytystutkimuksessa *in vitro*, mikä viittaa siihen, että se saattaa ärsyttää silmiä joutuessaan suoraan kosketuksiin silmien kanssa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Atazanavir Stada 200 mg kapseli, kova:

Kapselin sisältö:

Laktoosimonohydraatti

Krospovidoni (tyyppi A) (E1202)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Indigotiini (E132)

Valkoinen muste:

Shellakka

Titaanidioksidi (E171)

Propyleeniglykoli (E1520)

Atazanavir Stada 300 mg kapseli, kova:

Kapselin sisältö:

Laktoosimonohydraatti

Krosovidoni (tyyppi A) (E1202)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Indigotiini (E132)

Punainen rautaoksidi (E172)

Valkoinen muste:

Shellakka

Titaanidioksidi (E171)

Propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Purkit:

Ensimmäisen avaamisen jälkeen:

200 mg: 4 kuukautta.

300 mg: 2 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Atazanavir Stada 200 mg kapseli, kova:

Alumiini-OPA/Alu/PVC perforoitu, yksittäispakattu läpipainopakkaus, jossa 60 x 1 kovaa kapselia (10 läpipainolevyä, joissa jokaisessa 6 x 1 kovaa kapselia).

Alumiini-OPA/Alu/PVC-läpipainopakkaus, jossa 60 kovaa kapselia (10 läpipainolevyä, joissa jokaisessa 6 kovaa kapselia).

Suuritiheksinen polyeteeni (HDPE) –purkki, jossa lapsiturvallinen polypropyleenikansi. Jokainen purkki sisältää 60 kovaa kapselia.

Atazanavir Stada 300 mg kapseli, kova:

Alumiini-OPA/Alu/PVC perforoitu, yksittäispakattu läpipainopakkaus, jossa 30 x 1 kovaa kapselia (5 läpipainolevyä, joissa jokaisessa 6 x 1 kovaa kapselia).

Alumiini-OPA/Alu/PVC-läpipainopakkaus, jossa 30 kovaa kapselia (5 läpipainolevyä, joissa jokaisessa 6 kovaa kapselia).

Kerrannaispakkaus sisältää 90 x 1 (3 pakkausta, joissa jokaisessa 30 x 1) kovaa kapselia alumiini-OPA/Alu/PVC-läpipainopakkauksiin pakattuina.

Kerrannaispakkaus sisältää 90 (3 pakkausta, joissa jokaisessa 30) kovaa kapselia alumiini-OPA/Alu/PVC-läpipainopakkauksiin pakattuina.
Suuritiheyksinen polyeteeni (HDPE) –purkki, jossa lapsiturvallinen polypropyleenikansi. Jokainen purkki sisältää 30 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

200 mg: 35358

300 mg: 35359

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.11.2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atazanavir STADA 200 mg kapsel, hård
Atazanavir STADA 300 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Atazanavir Stada 200 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 200 mg atazanavir (som sulfat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje kapsel innehåller 92,00 mg laktosmonohydrat.

Atazanavir Stada 300 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 300 mg atazanavir (som sulfat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje kapsel innehåller 138,00 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

kapsel, hård.

Atazanavir Stada 200 mg kapsel, hård

Ogenomskinlig, blå kapsel av storlek 0 märkt med vit tryckfärg, med "200 mg" på locket.

Atazanavir Stada 300 mg kapsel, hård

Ogenomskinlig röd och blå kapsel av storlek 00 märkt med vit tryckfärg, med "300 mg" på locket.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna

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

Pediatrika patienter (från 6 år till <18 år och som väger minst 15 kg)

Dosen atazanavir kapslar för pediatrika patienter baseras på kroppsvikt som visas i tabell 1 och ska inte överstiga den rekommenderade dosen för vuxna. Atazanavir Stada kapslar måste tas tillsammans med ritonavir, och intaget skall ske i anslutning till föda (ej fastande).

Tabell 1. Doser för Atazanavir Stada kapslar med ritonavir för pediatrika patienter (från 6 år till <18 år och som väger minst 15 kg)

Kroppsvikt (kg)	Atazanavir Stada dos, en gång dagligen	Ritonavir dos, en gång dagligen ^a
15 till <35	200 mg	100 mg
≥35	300 mg	100 mg

^a Ritonavir kapslar, tabletter eller oral lösning.

Pediatrika patienter (minst 3 månader gamla och som väger minst 5 kg): Andra formuleringar innehållande atazanavir kan finnas tillgängligt för pediatrika patienter som är minst 3 månader gamla och som väger minst 5 kg (se relevant produktresumé). Byte till kapslar från andra former uppmuntras så fort patienter är benägna att svälja kapslar.

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

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Graviditet och postpartum.

Under andra och tredje trimestern av graviditeten:

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

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

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

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

Under postpartum:

Efter en möjlig minskning av atazanavir exponeringen under andra och tredje trimestern, kan atazanavir exponeringen öka under de två första månaderna efter födseln (se avsnitt 5.2). Därför ska postpartum patienter noga övervakas för biverkningar.

- Under denna tid ska postpartum patienter följa samma dosrekommendation som för icke-gravida patienter, inklusive rekommendationerna för samtidig administrering av läkemedel som är kända att påverka atazanavir exponeringen (se avsnitt 4.5).

Pediatrika patienter (yngre än 3 månader)

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

Administreringssätt

För oral användning. Kapslarna skall sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

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

Samtidig administrering med rifampicin (se avsnitt 4.5).

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

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

Samtidig administrering med grazoprevirinnehållande produkter, inklusive fasta doskombinationer av elbasvir och grazoprevir (används för att behandla kronisk hepatit C-infektion) (se avsnitt 4.5).

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Patienter med annan samtidig sjukdom

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

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

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

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

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

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för

ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

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

Hyperbilirubinemi

Reversibel höjning av indirekt (okonjugerat) bilirubin relaterat till hämning av UDPglukuronosyltransferas (UGT) har inträffat hos patienter som får atazanavir (se avsnitt 4.8). Levertransaminasförhöjningar som inträffar tillsammans med förhöjt bilirubin hos patienter som får Atazanavir Stada bör utvärderas för alternativa orsakssamband. Alternativ antiretroviral behandling till Atazanavir Stada kan övervägas om gulsot eller skleral gulsot är oacceptabelt för patienten. Dosreduktion av atazanavir rekommenderas inte eftersom det kan resultera i förlust av terapeutisk effekt och utveckling av resistens.

Indinavir är också associerat med indirekt (okonjugerat) hyperbilirubinemi på grund av hämning av UGT. Kombinationer med atazanavir och indinavir har inte studerats och samtidig administrering av dessa läkemedel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Utsättning av ritonavir endast under restriktiva villkor

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

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

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

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

Kolelitiasis

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

Kronisk njursjukdom

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

Nefrolitiasis

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART) kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats förekomma i miljöer med immunreakivering; men den rapporterade tiden till debut är mer varierande och dessa händelser kan uppstå många månader efter att behandling satts in.

Osteonekros

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

Hudutslag och relaterade syndrom

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

Stevens-Johnson syndrom (SJS), erythema multiforme, toxiska hudutslag och DRESS syndrom (läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom) har rapporterats hos patienter som får atazanavir. Patienterna skall uppmärksammas på tecken eller symtom på hudreaktioner och följas noggrant för eventuella hudreaktioner. Om allvarliga hudutslag utvecklas skall behandlingen med Atazanavir Stada avbrytas.

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

Interaktioner med andra läkemedel

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

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

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

PDE5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion: särskild försiktighet ska iaktas vid förskrivning av PDE5-hämmare (sildenafil, tadalafil eller vardenafil) för behandling av erektil dysfunktion hos patienter som får atazanavir. Samtidig administrering av Atazanavir Stada med dessa läkemedel förväntas väsentligt öka deras koncentrationer och kan resultera i PDE5-associerade biverkningar såsom hypotension, synförändringar och priapism (se avsnitt 4.5).

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

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

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

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

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

Samtidig administrering av atazanavir och protonpumpshämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Om kombinationen av atazanavir och en protonpumpshämmare bedöms oundviklig, rekommenderas noggrann övervakning i kombination med en ökad dos av atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; doser av protonpumpshämmare jämförbara med 20 mg ompeprazol ska inte överskridas.

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

Pediatrik population

Säkerhet

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

Effekt

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

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Atazanavir metaboliseras i levern via CYP3A4. Det hämmar CYP3A4. Atazanavir är därför kontraindicerat i kombination med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och har ett smalt

terapeutiskt index: quetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, oralt administrerat midazolam och ergotalkaloider, särskilt ergotamin och dihydroergotamin (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av atazanavir med grazoprevir innehållande produkter, inklusive fasta doskombinationer av elbasvir och grazoprevir (används för att behandla kronisk hepatit C-infektion) är kontraindicerat på grund av ökning av plasmakoncentrationer av grazoprevir och elbasvir samt potentiellt ökad risk för ALAT-stegring i samband med ökning av grazoprevirkoncentrationer (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av Atazanavir Stada med fast doskombination av glekaprevir och pibrentasvir är kontraindicerad på grund av en potentiellt ökad risk för ALAT-stegring i samband med signifikant ökade plasmakoncentrationer av glekaprevir och pibrentasvir (se avsnitt 4.3).

Övriga interaktioner

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

Tabell 2: Interaktioner mellan atazanavir och andra läkemedel

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
MEDEL MOT HEPATIT C		
Grazoprevir 200 mg QD (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C _{max} ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C _{min} ↑23% (↑13% ↑134%) Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) Grazoprevirkoncentrationerna ökade kraftigt vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir.	Samtidig administrering av atazanavir och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerat på grund av den signifikanta ökningen av plasmakoncentrationerna av grazoprevir och den potentiellt associerade riskökningen för ALAT-stegringar (se avsnitt 4.3).
Elbasvir 50 mg Atazanavir (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C _{max} ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C _{min} ↑15% (↑2% ↑29%) Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Elbasvirkoncentrationerna ökade vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir.	
Sofosbuvir 400 mg /	Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%)	Samtidig administrering av

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
<p>velpatasvir 100 mg/ voxilaprevir 100 mg endos* (atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Sofosbuvir C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%)</p> <p>Velpatasvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%)</p> <p>Voxilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Ingen farmakokinetisk interaktion i intervallet 70-143%</p> <p>Effekten av atazanavir och ritonavir exponering har inte studerats. Förväntat: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Interaktionsmekanismen mellan atazanavir /ritonavir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir är hämning av OATP1B, P-gp, och CYP3A.</p>	<p>atazanavir med produkter som innehåller voxilaprevir förväntas öka koncentrationen av voxilaprevir. Samtidig administrering av atazanavir med regimer som innehåller voxilaprevir rekommenderas inte.</p>
<p>Glekaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg QD (atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Glekaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%)</p> <p>Glekaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%)</p> <p>Glekaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%)</p> <p>Pibrentasvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%)</p> <p>Pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Effekter på atazanavir och ritonavir efter första dosen av glekaprevir och pibrentasvir har rapporterats.</p>	<p>Samtidig administrering av atazanavir med fast doskombination av glekaprevir och pibrentasvir är kontraindicerad på grund av en potentiellt ökad risk för ALATstegring i samband med signifikant ökade plasmakoncentrationer av glekaprevir och pibrentasvir (se avsnitt 4.3).</p>
<p>ANTIRETROVIRALA MEDEL</p>		
<p><i>Proteashämmare:</i> Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir och andra proteashämmare har inte studerats, men kan förväntas öka exponeringen för andra proteashämmare. Sådan kombinationsbehandling rekommenderas därför inte.</p>		
<p>Ritonavir 100 mg QD (atazanavir 300 mg QD)</p> <p>Studier genomförda på hiv-infekterade patienter</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)*</p> <p>Atazanavir C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)*</p> <p>Atazanavir C_{min}: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p>	<p>Ritonavir 100 mg en gång per dag används som booster av atazanavirs farmakokinetik.</p>

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
	<p>* I en kombinerad analys jämfördes atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg (n=33) med atazanavir 400 mg utan ritonavir (n=28). Interaktionsmekanismen mellan atazanavir och ritonavir är CYP3A4 hämning</p>	
Indinavir	Indinavir är associerat med indirekt okonjugerad hyperbilirubinemi på grund av hämning av UGT.	Samtidig administrering av atazanavir och indinavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
<i>Nukleosid/nukleotid omvänt transkriptashämmare (NRTI:er)</i>		
Lamivudin 150 mg BID + zidovudin 300 mg BID (atazanavir 400 mg QD)	Ingen signifikant effekt på lamivudin och zidovudinkoncentrationen observerades.	Baserat på dessa data och eftersom ritonavir inte förväntas ha en signifikant påverkan på NRTI:ernas farmakokinetik, förväntas samtidig administrering av dessa läkemedel och atazanavir inte signifikant ändra exponeringen av de samtidigt administrerade läkemedlen.
Abacavir	Samtidig administrering av abacavir och atazanavir förväntas inte att signifikant ändra exponeringen av abacavir.	
Didanosin (buffrade tabletter) 200 mg/stavudin 40 mg, båda endos (atazanavir 400 mg endos)	<p>Atazanavir, samtidig administrering med ddI+d4T (fastande) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, doserat 1 h efter ddI+d4T (fastande) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Atazanavirkoncentrationen minskade kraftigt vid samtidig administrering med didanosin (buffrade tabletter) och stavudin. Interaktionsmekanismen är reducerad löslighet av atazanavir med ökat pH som beror på närvaron av antisyramedel hos didanosin buffrade tabletter. Ingen signifikant effekt på didanosin och stavudinkoncentrationen observerades.</p>	Didanosin bör tas på fastande mage 2 timmar efter atazanavir taget med föda. Den simultiga administreringen av stavudin med atazanavir förväntas inte att signifikant ändra exponeringen av stavudin.
Didanosin	Didanosin (med föda)	

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
(enterokapslar) 400 mg endos (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	<p>Didanosine AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosine C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosine C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades vid samtidig administrering med didanosin enterokapslar, men administrering med föda minskade didanosinkoncentrationen.</p>	
<p>Tenofoviridisoproxil 245 mg QD (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Studier genomförda på hiv-infekterade patienter</p>	<p>Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanavir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%) *</p> <p>* I en kombinerad analys från ett flertal kliniska studier jämfördes atazanavir/ritonavir 300/100 mg, administrerat tillsammans med tenofoviridisoproxil 300 mg (n=39), med atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33).</p> <p>Effekten av atazanavir/ritonavir i kombination med tenofoviridisoproxil till behandlingserfarna patienter har visats i klinisk studie 045 och för behandlingsnaiva patienter i studie 138 (se avsnitt 4.8 och 5.1). Interaktionsmekanismen mellan atazanavir och tenofoviridisoproxil är okänd.</p>	Vid samtidig administrering med tenofoviridisoproxil, rekommenderas att atazanavir 300 mg ges tillsammans med ritonavir 100 mg och tenofoviridisoproxil 300 mg (alla som engångsdos tillsammans med föda).
Tenofoviridisoproxil 245 mg QD (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	<p>Tenofoviridisoproxil AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofoviridisoproxil C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofoviridisoproxil C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	Patienter bör övervakas noggrant för tenofoviridisoproxilassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen.
<i>Icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI:er)</i>		
Efavirenz 600 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	<p>Atazanavir (eftermiddag): alla administrerade med föda Atazanavir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	Samtidig administrering av efavirenz och atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)
Efavirenz 600 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 200 mg QD)	<p>Atazanavir (eftermiddag): alla administrerade med föda Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atazanavir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atazanavir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%)*/** * Vid jämförelse med atazanavir 300</p>	

Läke medel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
	mg/ritonavir 100 mg en gång per dag till kvällen utan efavirenz. Denna minskning av atazanavir C_{min} kan påverka effekten av atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen mellan efavirenz/atazanavir är CYP3A4 induktion. ** baserat på historisk jämförelse.	
Nevirapin 200 mg BID (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD) Studie genomförd på hiv-infekterade patienter	Nevirapin AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapin C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapin C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanavir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanavir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) * * Vid jämförelse med atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg utan nevirapin. Denna minskning av atazanavir C_{min} kan påverka effekten av atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen av nevirapin/atazanavir är CYP3A4 induktion.	Samtidig administrering av nevirapin och atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)
<i>Integrashämmare</i>		
Raltegravir 400 mg BID (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC ↑41% Raltegravir C_{max} ↑24% Raltegravir C_{12hr} ↑77% Mekanismen är hämning av UGT1A1.	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
<i>HCV Protease Inhibitors</i>		
Boceprevir 800 mg TID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)	boceprevir AUC ↔5% boceprevir C_{max} ↔7% boceprevir C_{min} ↔18% atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C_{max} ↓ 25% atazanavir C_{min} ↓ 49% ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C_{max} ↓ 27% ritonavir C_{min} ↓ 45%	Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir med boceprevir resulterade i minskad exponering av atazanavir vilket kan vara förenad med minskad effekt och försämrad hiv-kontroll. Samtidig administrering kan övervägas från fall till fall om det bedöms som nödvändigt hos patienter med nedtryckt hiv-virusmängd och med hiv-virusstammar utan någon misstänkt resistens mot hiv-behandlingen. Ökad klinisk och laboratoriemässig övervakning av nedtryckt hiv är berättigad.
ANTIBIOTIKA		

Läke medel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
Klaritromycin 500 mg BID (atazanavir 400 mg QD)	<p>Klaritromycin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromycin C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromycin C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klaritromycin 14-OH klaritromycin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromycin C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromycin C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>En dosreduktion av klaritromycin kan resultera i subterapeutiska koncentrationer av 14-OH klaritromycin. Interaktionsmekanismen mellan klaritromycin/atazanavir är CYP3A4 hämning.</p>	Ingen rekommendation beträffande dosreduktion kan ges; försiktighet bör därför iaktas om atazanavir kombineras med klaritromycin.
ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol 200 mg QD (atazanavir 400 mg QD)	Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades.	Ketokonazol och itraconazol ska användas med försiktighet med atazanavir/ ritonavir, höga doser av ketokonazol och itraconazol (>200 mg/dag) rekommenderas inte.
Itraconazol	Itraconazol är liksom ketokonazol både en potent hämmare och ett substrat av CYP3A4.	
	Baserat på data från andra bostrade proteashämmare och ketokonazol, där ketokonazol AUC visade 3-faldig ökning, förväntas atazanavir/ritonavir öka ketokonazol- eller itraconazolkoncentrationen.	
Vorikonazol 200 mg BID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD) Personer med minst en funktionell CYP2C19-allel.	<p>Vorikonazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazol C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazol C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C_{min} ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%)</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol och atazanavir med ritonavir rekommenderas inte, såvida inte en bedömning av patientens nytta/risk motiverar användandet av vorikonazol (se avsnitt 4.4).</p> <p>När vorikonazolbehandling är nödvändig bör, om möjligt, patientens CYP2C19- genotyp bestämmas.</p>

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
	Ritonavir C_{\min} ↓25% (↓35% ↓14%) Hos majoriteten av patienterna med minst en funktionell CYP2C19-allel, förväntas en minskad exponering av både vorikonazol och atazanavir.	Därför, om kombinationen är oundviklig, rekommenderas följande baserat på CYP2C19 status:
Vorikonazol 50 mg BID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD) Personer utan funktionell CYP2C19-allel.	Vorikonazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonazol C_{\max} ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazol C_{\min} ↑765% (↑571% ↑1,020%) Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C_{\max} ↓19% (↓34% ↔0.2%) Atazanavir C_{\min} ↓31% (↓46% ↓13%) Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C_{\max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C_{\min} ↓19% (↓35% ↑1%) Hos en liten andel patienter utan funktionell CYP2C19-allel, förväntas signifikant ökad vorikonazol exponering.	- hos patienter med minst en funktionell CYP2C19-allel rekommenderas noggrann klinisk övervakning av minskad effekt både för vorikonazol (kliniska tecken) och atazanavir (virologiskt svar). - hos patienter utan en funktionell CYP2C19 -allel rekommenderas noggrann klinisk och laboratorisk övervakning av vorikonazolassocierade biverkningar. Om genotypning inte är möjlig bör komplett övervakning av säkerhet och effekt utföras.
Flukonazol 200 mg QD (atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir- och flukonazolkoncentrationerna ändrades inte signifikant när atazanavir /ritonavir administrerades samtidigt som flukonazol.	Ingen dosjustering är nödvändig för flukonazol och atazanavir.
ANTIMYCOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifabutin 150 mg två gånger per vecka (atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg QD)	Rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutin C_{\max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutin C_{\min} ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{\max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{\min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) ** ** I jämförelse med enbart rifabutin 150 mg QD. Total rifabutin och 25-Odesacetyl-rifabutin AUC ↑119% (↑78% ↑169%). I tidigare studier påverkades inte atazanavirs farmakokinetik av rifabutin.	Vid samtidig administrering med atazanavir är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg 3 gånger per vecka på bestämda dagar (exempelvis måndag-onsdag-fredag). Ökad uppföljning av rifabutin-associerade biverkningar, inklusive neutropeni och uveit är berättigat på grund av en förväntad ökning av exponeringen för rifabutin. Ytterligare dosreduktion av rifabutin till 150 mg två gånger i veckan på bestämda dagar rekommenderas för patienter där 150 mg 3 gånger per vecka inte tolereras. Man bör

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
		ha i åtanke att doseringen 150 mg två gånger i veckan eventuellt inte ger en optimal exponering för rifabutin vilket föranleder risk för rifamycinresistens och behandlingssvikt. Ingen dosjustering är nödvändig för atazanavir.
Rifampicin	Rifampicin är en stark CYP3A4-inducerare och har visats orsaka en minskning av AUC för atazanavir med 72 % vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling. Vid försök att kompensera den minskade exponeringen, genom att öka dosen av atazanavir eller andra proteashämmare med ritonavir, har en hög frekvens av leverpåverkan observerats.	Kombinationen rifampicin och atazanavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
ANTIPSYKOTIKA		
Quetiapin	På grund av CYP3A4 hämning av atazanavir förväntas quetiapinkoncentrationer öka.	Samtidig administrering av quetiapin med atazanavir är kontraindicerat då atazanavir kan öka quetiapinrelaterad toxicitet. Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin kan leda till koma (se avsnitt 4.3).
Lurasidon	Atazanavir förväntas öka plasmakoncentrationen av lurasidon på grund av CYP3A4-hämning	Samtidig administrering av lurasidon med atazanavir är kontraindicerad eftersom det kan öka lurasidon-relaterad toxicitet (se avsnitt 4.3)
SYRAREDCERANDE MEDEL		
<i>H₂-Receptorantagonister</i>		
Utan Tenofovir		
Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den rekommenderade dosen på 300/100 mg QD		För patienter som inte behandlas med tenofovir , om atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg administreras i kombination med H ₂ -receptorantagonister, bör dosen av H ₂ -receptorantagonister inte överskrida en dos jämförbar med famotidin 20 mg BID. Om en högre dos av H ₂ -receptorantagonist krävs (t.ex. famotidin 40 mg BID eller motsvarande), kan en ökning
Famotidin 20 mg BID	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
Hos friska frivilliga som behandlas med atazanavir/ritonavir i en ökad dos på 400/100 mg QD		
Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%)	

Läke medel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
	Atazanavir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	av en dos från 300/100 mg till 400/100 mg av atazanavir/ritonavir övervägas.
Med tenofovirdisoproxil 245 mg QD		
Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den rekommenderade dosen på 300/100 mg QD		För patienter som behandlas med tenofovirdisoproxil , om atazanavir/ ritonavir administreras samtidigt som både tenofovirdisoproxil och en H ₂ -receptorantagonist, rekommenderas ökning av dosen av atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir. Dosering motsvarande famotidin 40 mg BID bör inte överskridas.
Famotidin 20 mg BID	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%)*	
Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den förhöjda dosen på 400/100 mg QD		
Famotidin 20 mg BID	Atazanavir AUC ↑18% (↑6.5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} ↑18% (↑6.7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↔2.3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} ↔5% (↓17% ↑8.4%)* Atazanavir C _{min} ↔1.3% (↓10% ↑15%)*	
<p>* I jämförelse med atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD och tenofovirdisoproxil 300 mg, allt givet som en engångsdos med föda. I jämförelse med atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg utan <i>tenofovirdisoproxil</i>, förväntas koncentrationerna av atazanavir att minska ytterligare med 20%.</p> <p>Interaktionsmekanismen är minskad löslighet av atazanavir eftersom magsäckens pH ökar med H₂-blockerare.</p>		
<i>Protonpumpshämmare</i>		
Omeprazole 40 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (förmiddag): 2 timmar efter omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	Samtidig administrering atazanavir med ritonavir och protonpumpshämmare rekommenderas inte. Om kombinationen bedöms oundviklig, rekommenderas noggrann övervakning i kombination med en ökad dos av atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; doser av protonpumpshämmare jämförbara med 20 mg ompeprazol ska inte
Omeprazole 20 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (eftermiddag): 1 timme efter omeprazole Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir C _{max} ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir C _{min} ↓31% (↓46% ↓12%)* * Vid jämförelse med atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD.	

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
	Sänkningen av AUC, C _{max} , och C _{min} minskade inte när en ökad dos av atazanavir /ritonavir (400/100 mg en gång dagligen) tillfälligt gavs skilt från omeprazol med 12 timmars intervall. Även om det inte studerats, är liknande resultat att förvänta med andra protonpumpshämmare. Denna sänkning av atazanavirexponering kan ha en negativ påverkan på atazanavirs effekt. Interaktionsmekanismen är minskad löslighet av atazanavir eftersom magsäckens pH ökar med protonpumpshämmare.	överskridas (se avsnitt 4.4).
<i>Antacida</i>		
Antacida och läkemedel som innehåller buffert	Minskad plasmakoncentration av atazanavir kan bli följden av ökat pH i magsäcken om antacida, inklusive buffrade läkemedel, administreras tillsammans med atazanavir.	Atazanavir bör administreras 2 timmar före eller 1 timme efter buffrade läkemedel.
ALFA 1- ADRENORECEPTORANTAGONIST		
Alfuzosin	Potentiell risk för förhöjda koncentrationer av alfuzosin som kan resultera i hypotension. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	Samtidig administrering av alfuzosin med atazanavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Samtidig administrering med atazanavir kan tänkas öka eller minska koncentrationerna av warfarin.	Det rekommenderas att International Normalised Ratio (INR) övervakas noggrant under behandling med atazanavir, särskilt vid behandlingens början.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin	Atazanavir kan öka plasmanivåerna av karbamazepin på grund av CYP3A4-hämning. På grund av karbamazepin inducerande effekt, kan en minskning av atazanavir exponering inte uteslutas.	Karbamazepin ska användas med försiktighet i kombination med atazanavir. Om nödvändigt, övervaka serumkoncentrationerna av karbamazepin och justera dosen därefter. Noggrann övervakning av patientens virologiska svar bör iakttas.
Fenytoin, fenobarbital	Ritonavir kan minska plasmanivåerna av fenytoin och/eller fenobarbital på grund av CYP2C9- och CYP2C19-induktion. På grund av fenytoin/fenobarbital inducerande effekt, kan en minskning	Fenobarbital och fenytoin bör användas med försiktighet i kombination med atazanavir /ritonavir. När atazanavir /ritonavir ges samtidigt med antingen

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
	av atazanavir exponering inte uteslutas	fenytoin eller fenobarbital, kan en dosjustering av fenytoin eller fenobarbital krävas. Noggrann övervakning av patientens virologiska svar bör iaktas.
Lamotrigin	Samtidig administrering av lamotrigin och atazanavir /ritonavir kan minska plasmakoncentrationer av lamotrigin på grund av UGT1A4-induktion.	Lamotrigin bör användas med försiktighet i kombination med atazanavir /ritonavir. Om nödvändigt, övervaka lamotriginkoncentrationerna och justera dosen därefter.
ANTINEOPLASTIKUM OCH IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
<i>Antineoplastikum</i>		
Irinotekan	Atazanavir hämmar UGT och kan störa metabolismen av irinotekan, vilket kan resultera i ökad irinotekantoxicitet.	Om atazanavir administreras samtidigt med irinotekan bör patienterna noggrant övervakas för biverkningar relaterade till irinotekan.
<i>Immunsuppressiva medel</i>		
Cyklosporin Takrolimus Sirolimus	Koncentrationer av dessa immunsuppressiva läkemedel kan ökas vid samtidig administrering med atazanavir på grund av CYP3A4 hämning.	Mer frekvent bestämning av läkemedels-koncentrationer av dessa läkemedel rekommenderas tills plasmanivåerna har stabiliserats.
HJÄRT- OCH KÄRLMEDEL		
<i>Anti-arytmiska medel</i>		
Amiodaron, systemisk lidokain, kinidin	Koncentrationerna av dessa antiarytmiska medel kan öka när de administreras samtidigt med atazanavir. Interaktionsmekanismen hos amiodaron eller systemisk lidokain/atazanavir är CYP3A hämning. Kinidin har ett smalt terapeutiskt fönster och är kontraindicerat på grund av potential CYP3A hämning av atazanavir.	Försiktighet bör iaktas och terapeutisk bestämning av koncentrationen rekommenderas vid tillgänglighet. Samtidig användning av kinidin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
<i>Kalciumkanalblockerare</i>		
Bepridil	Atazanavir bör inte användas i kombination med läkemedel som är CYP3A4 substrat och har ett smalt terapeutiskt index.	Samtidig administrering med bepridil är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Diltiazem 180 mg QD (atazanavir 400 mg QD)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C _{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C _{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Desacetyl-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetyl-diltiazem C _{max} ↑172%	En initial dosminskning av diltiazem med 50% rekommenderas, med efterföljande titrering vid behov och EKG-övervakning.

Läke medel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
	(↑144% ↑203%) Desacetyl-diltiazem C _{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades. En ökning av det maximala PR-intervallet sågs jämfört med enbart atazanavir. Samtidig administrering av diltiazem och atazanavir/ritonavir har inte studerats. Interaktionsmekanismen mellan diltiazem/atazanavir är CYP3A4 hämning.	
Verapamil	Verapamils serumkoncentration kan ökas av atazanavir på grund av CYP3A4 hämning.	Försiktighet bör iaktas när verapamil kombineras med atazanavir.
KORTIKOSTEROIDER		
Flutikasonpropionat intranasalt 50 µg 4 gånger dagligen under 7 dagar (ritonavir 100 mg kapslar BID)	Plasmanivåerna för flutikasonpropionat ökade signifikant, medan nivåerna på det egna kortisolet sänktes med ungefär 86% (90% konfidens intervall 82 – 89%). Större effekter kan förväntas då flutikason-propionat inhaleras. Systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikasonpropionat; detta kan också inträffa med andra kortikosteroider som metaboliseras via cytokrom P450 3A t.ex. budesonid. Hur plasmanivån av ritonavir påverkas av en hög systemisk flutikasonexponering är ännu inte känt. Interaktionsmekanismen är CYP3A4 hämning.	Samtidig administrering av atazanavir/ ritonavir och dessa glukokortikoider rekommenderas inte såvida inte nytan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dosreducering av glukokortikoiden skall övervägas med noggrann övervakning av lokal- och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid, vilken inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason). Dessutom, om utsättning av glukokortikoider skall ske, kan det behöva ske successivt under en längre period.
EREKTIL DYSFUNKTION		
<i>PDE-hämmare</i>		
Sildenafil, tadalafil, Vardenafil	Sildenafil, tadalafil och vardenafil metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering med atazanavir kan resultera i ökade koncentrationer av PDE5-hämmaren och en ökning av PDE5-associerade biverkningar, inklusive hypotension, synförändringar och priapism. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning.	Patienter bör varnas för dessa möjliga biverkningar vid användning av PDE5-hämmare för erektil dysfunktion med atazanavir (se avsnitt 4.4). Se även PULMONELL ARTERIELL HYPERTENSION i denna tabell för ytterligare

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
		information om samtidig administrering av atazanavir med sildenafil.
ÖRTPREPARAT		
Johannesört (<i>hypericum perforatum</i>)	Samtidig administrering av johannesört med atazanavir kan förväntas resultera i en signifikant minskning av plasmanivåerna för atazanavir. Denna effekt kan bero på induktion av CYP3A4. Det föreligger risk för förlust av behandlingseffekt och utveckling av resistens (se avsnitt 4.3).	Samtidig administrering av atazanavir med produkter som innehåller johannesört är kontraindicerat.
HORMONELLA PREVENTIVMEDEL		
Etinyloestradiol 25 µg + Norgestim (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	<p>Etinyloestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinyloestradiol C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etinyloestradiol C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestim AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestim C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestim C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Medan koncentrationen av etinyloestradiol ökade med samtidig administrering av enbart atazanavir, på grund av att både UGT och CYP3A4 hämmas av atazanavir, blir nettoeffekten av atazanavir/ritonavir en minskning av etinyloestradiolkoncentrationen på grund av den inducerande effekten av ritonavir.</p> <p>Ökningen av progestin-exponeringen kan leda till relaterade biverkningar (t.ex. insulinresistens, dyslipidemi, akne och spotting), vilket eventuellt kan påverka följsamheten till behandlingen.</p>	Om perorala preventivmedel administreras samtidigt med atazanavir/ritonavir, rekommenderas att preventivmedlet innehåller minst 30 µg av etinyloestradiol och att patienten blir uppmanad att iaktta strikt följsamhet med detta preventivmedels dosering. Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir med andra hormonella preventivmedel eller preventivmedel innehållande progestogener förutom norgestim har inte studerats och bör därför undvikas. En alternativ säker preventivmetod rekommenderas.
Etinyloestradiol 35 µg + noretindron (atazanavir 400 mg QD)	<p>Etinyloestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Etinyloestradiol C_{max} ↑15% (↓1% ↑32%) Etinyloestradiol C_{min} ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindron AUC ↑110% (↑68%</p>	

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
	<p>↑162%) Noretindron C_{max} ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindron C_{min} ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Ökningen av progestin-exponeringen kan leda till relaterade biverkningar (t.ex. insulinresistens, dyslipidemi, akne och spotting), vilket eventuellt kan påverka följsamheten till behandlingen.</p>	
LIPIDSÄNKANDE MEDEL		
<i>HMG-CoA reductashämmare</i>		
Simvastatin Lovastatin	Simvastatin och lovastatin är synnerligen beroende av CYP3A4 för sin metabolism och samtidig administrering med atazanavir kan resultera i ökade koncentrationer.	Samtidig administrering av simvastatin eller lovastatin med atazanavir är kontraindicerad på grund av en ökad risk för myopati inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.3).
Atorvastatin	Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan också öka med atorvastatin som också metaboliseras av CYP3A4.	Samtidig administrering av atorvastatin och atazanavir rekommenderas inte. Om användning av atorvastatin bedöms absolut nödvändig ska lägsta möjliga dos av atorvastatin användas under noggrann säkerhetsövervakning (se avsnitt 4.4).
Pravastatin Fluvastatin	Även om inte studerat så föreligger en potentiell risk för ökad exponering av pravastatin eller fluvastatin vid samtidig administrering med proteashämmare. Pravastatin metaboliseras inte av CYP3A4. Fluvastatin metaboliseras delvis av CYP2C9.	Försiktighet bör iakttas.
INHALERADE BETA-AGONISTER		
Salmeterol	Samtidig administrering med atazanavir kan resultera i förhöjda koncentrationer av salmeterol och en ökning av salmeterol-associerade biverkningar. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	Samtidig administrering av salmeterol med atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
OPIOIDER		
Buprenorfin, QD, stabil underhållsdos (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Buprenorfin AUC ↑67% Buprenorfin C_{max} ↑37% Buprenorfin C_{min} ↑69% Norbuprenorfin AUC ↑105%	Samtidig administrering med atazanavir tillsammans med ritonavir kräver klinisk övervakning av sedation och kognitiva effekter. En

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
	Norbuprenorfin C_{max} ↑61% Norbuprenorfin C_{min} ↑101% Interaktionsmekanismen är CYP3A4 och UGT1A1 hämning. Atazanavirkoncentrationen (när det ges tillsammans med ritonavir) blev inte signifikant påverkad.	dosreduktion av buprenorfin kan övervägas.
Metadon, stabil underhållsdos (atazanavir 400 mg QD)	Ingen signifikant effekt på metadonkoncentrationen observerades. Med tanke på att låg dos av ritonavir (100 mg två gånger dagligen) inte har haft någon signifikant effekt på metadonkoncentrationen förväntas ingen interaktion om metadon administreras samtidigt med atazanavir.	Ingen dosjustering är nödvändig om metadon administreras samtidigt med atazanavir.
PULMONELL ARTERIELL HYPERTENSION		
<i>PDE5-hämmare</i>		
Sildenafil	Samtidig administrering med atazanavir kan resultera i förhöjda koncentrationer av PDE5-hämmaren och en ökning av biverkningar associerade med PDE5-hämmare. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	En säker och effektiv dos för sildenafil i kombination med atazanavir har inte fastställts vid behandling av pulmonell arteriell hypertension. Sildenafil är kontraindicerat för behandling av pulmonell arteriell hypertension (se avsnitt 4.3).
LUGNANDE MEDEL		
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam och triazolam metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4. Samtidig administrering med atazanavir kan orsaka en stor koncentrationsökning av dessa bensodiazepiner. Ingen interaktionsstudie has genomförts av samtidig administrering av atazanavir med bensodiazepiner. Baserat på data från andra CYP3A4- hämmare förväntas plasmakoncentrationen av midazolam bli signifikant högre när midazolam administreras oralt. Data från samtidig användning av andra proteashämmare tyder på en möjlig 3-4 faldig ökning av midazolams plasmanivåer.	Samtidig administrering av atazanavir med triazolam eller midazolam som ges oralt är kontraindicerad (se avsnitt 4.3), medan försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av atazanavir och midazolam givet parenteralt. Om atazanavir administreras samtidigt med parenteralt midazolam bör det ske på en intensivvårdsavdelning (IVA) eller en liknande miljö som garanterar noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk behandling vid eventuell andningsdepression och/ eller förlängd sedering. Dosjustering för midazolam bör övervägas, speciellt om

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
		mer än en engångsdos av midazolam ges.

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

Samma rekommendationer kring läkemedelsinteraktioner gäller förutom att:

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattad säkerhetsprofil

Atazanavir har utvärderats beträffande säkerhetsprofilen i kombinationsbehandling med andra antiretrovirala läkemedel i kontrollerade studier på 1806 vuxna patienter som fick atazanavir 400 mg en gång per dag (1151 patienter med en medianduration av 52 veckor och en maximalduration av 152 veckor) eller atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg en gång per dag (655 patienter med en medianduration av 96 veckor och en maximalduration av 108 veckor).

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

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

Kronisk njursjukdom hos hiv-infekterade patienter som behandlats med atazanavir, med eller utan ritonavir, har rapporterats efter det att läkemedlet kommit ut på marknaden. En stor prospektiv observationsstudie har visat ett samband mellan en ökad förekomst av kronisk njursjukdom och kumulativ exponering för atazanavir/ritonavir-innehållande regimer hos hiv-infekterade patienter med en initialt normal eGFR. Detta samband observerades oberoende av exponering för tenofoviridisoproxil. Regelbunden övervakning av njurfunktionen hos patienter bör bibehållas under hela behandlingsperioden (se avsnitt 4.4).

Tabulerad lista med biverkningar

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

Immunsystemet:	mindre vanliga: överkänslighet
Metabolism och nutrition:	mindre vanliga: viktnedgång, viktökning, anorexi, aptitökning
Psykiska störningar:	mindre vanliga: depression, desorientering, oro, sömnlöshet, sömnstörningar, onormala drömmar
Centrala och perifera nervsystemet:	vanliga: huvudvärk; mindre vanliga: perifer neuropati, synkope, minnesförlust, yrsel,

	sömnighet, dysgeusi
Ögon:	vanliga: okulär gulsot
Hjärtat:	mindre vanliga: torsades de pointes ^a sällsynta: QTc förlängning ^a , ödem, palpitation
Blodkärl:	mindre vanliga: hypertension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:	mindre vanliga: dyspné
Magtarmkanalen:	vanliga: kräkningar, diarré, magont, illamående, dyspepsi; mindre vanliga: pankreatit, gastrit, abdominal utspändhet aftös stomatit, flatulens, muntorrhet
Lever och gallvägar:	vanliga: gulsot; mindre vanliga: hepatit, kolelitis ^a , kolestas ^a ; sällsynta: hepatosplenomegali, kolecystit ^a
Hud- och subkutan vävnad:	vanliga: hudutslag; mindre vanliga: erythema multiforme ^{a,b} , toxiska hudutslag ^{a,b} , läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS syndrom) ^{a,b} , angioödem ^a , nässelutslag, alopeci, klåda; sällsynta: Stevens-Johnson syndrom ^{a,b} , vesikubullösa utslag, eksem, kärlutvidgning
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	mindre vanliga: muskelatrofi, artralgi, myalgi; sällsynta: myopati
Njuror och urinvägar:	mindre vanliga: nefrolitiasis ^a , hematuri, proteinuri, pollakisuri, interstitiell nefrit, kronisk njursjukdom ^a ; sällsynta: njursmärta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel:	mindre vanliga: gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	vanliga: trötthet; mindre vanliga: bröstorgssmärta, sjukdomskänsla, pyrexia, asteni; sällsynta: gångrubbning

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

^b Se beskrivning av utvalda biverkningar för ytterligare upplysningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats men den rapporterade tiden till debut är mer varierande och dessa händelser kan uppstå många månader efter att behandling satts in (se avsnitt 4.4).

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

Metabola parametrar

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

Hudutslag och relaterade syndrom

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

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

Avvikelser i laboratorievärden

Den vanligaste rapporterade avvikelserna i laboratorievärden hos patienter som gavs kombinationer innehållande atazanavir och en eller fler NRTI:er var förhöjt totalbilirubin huvudsakligen rapporterade som förhöjt indirekt [okonjugerat] bilirubin (87%, grad 1, 2, 3 eller 4). Förhöjning av totalbilirubin av grad 3 eller 4 noterades hos 37% (6% grad 4). Bland behandlingserfarna patienter behandlade med atazanavir 300 mg en gång per dag med 100 mg ritonavir en gång per dag, med en medianduration av 95 veckor, hade 53% totalbilirubinstegring av grad 3-4. Bland behandlingsnaiva patienter behandlade med atazanavir 300 mg en gång per dag och med 100 mg ritonavir en gång per dag med en medianduration av 96 veckor, hade 48% totalbilirubinstegring av grad 3-4 (se avsnitt 4.4).

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

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

Pediatrik population

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

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

Andra speciella populationer

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

Bland 1151 patienter som fick atazanavir 400 mg en gång per dag, hade 177 patienter också samtidig kronisk hepatit B eller C-infektion och bland 655 patienter som fick atazanavir 300 mg en gång per dag med ritonavir 100 mg en gång per dag hade 97 patienter också kronisk hepatit B eller C-infektion. Patienter med annan samtidig infektion hade större sannolikhet att få förhöjningar av initiala levertransaminasnivåer än de utan kronisk viral hepatit. Inga skillnader i frekvensen av bilirubinförhöjningar observerades mellan dessa patienter och de utan viral hepatit. Frekvensen hepatit som uppkom under behandlingen eller transaminasförhöjningar hos patienter med annan samtidig infektion var jämförbar mellan atazanavir och jämförelsebehandlingarna (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Virushämmande aktivitet in vitro: atazanavir uppvisar hämmande aktivitet mot hiv-1 (inklusive alla testade subtyper) och hiv-2 i cellodlingar.

Resistens

Antiretroviralt behandlingsnaiva vuxna patienter

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

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

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

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

M184I/V-substitutionen uppträdde hos 5/26 atazanavir /ritonavir respektive 7/26 lopinavir/ritonavir patienter med virologisk svikt.

Antiretroviralt behandlingserfarna vuxna patienter

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

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

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

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

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

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

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

Kliniska resultat

Hos antiretroviralt behandlingsnaiva vuxna patienter

Studie 138 är en internationell, randomiserad, öppen, prospektiv, multicenterprövning med behandlingsnaiva patienter, där atazanavir /ritonavir (300 mg/100 mg en gång per dag) jämförs med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg två gånger dagligen). Var och en av de båda kombinationerna administrerades med en fast dos av tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (300 mg/200 mg tablett en gång per dag). Atazanavir /ritonavirgruppen visade liknande (inte sämre än) antiviral effekt jämfört med lopinavir/ritonavirgruppen bedömt på andelen patienter med hiv RNA <50 kopior/ml vid vecka 48 (Tabell 5). Analyser av data efter 96 veckors behandling visade varaktig antiviral aktivitet. (Tabell 5).

Tabell 5: Effekteresultat i studie 138^a

Parameter	Atazanavir/ritonavir ^b (300 mg/ 100 mg en gång per dag) n=440	Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg två gånger dagligen)

	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96
hiv RNA <50 kopior/ml, %				
Alla patienter ^d	78	74	76	68
Uppskattad differens [95% KI] ^d	Vecka 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Vecka 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Per protocol-analys ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Uppskattad differens ^e [95% KI]	Vecka 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Vecka 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
hiv RNA <50 kopior/ml, % enligt utgångskaraktistika^d				
hiv RNA				
<100 000 kopior/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kopior/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4 tal				
<50 celler/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 till <100 celler/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 till <200 celler/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥200 celler/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
hiv RNA medelförändring från utgångsvärdet, log₁₀ kopior/ml				
Alla patienter	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³				
Alla patienter	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³ enligt utgångskaraktistika				
hiv RNA				
<100 000 kopior/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kopior/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

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

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

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

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

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

^f Antal utvärderingsbara patienter.

Data kring utsättande av ritonavir från atazanavir boosterad behandlingsregim (se även avsnitt 4.4)

Studie 136 (INDUMA)

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

Elva patienter (13%) i den oboostade atazanavir-gruppen och 6 (7%) i atazanavir + ritonavirgruppen fick virologiskt återfall. Fyra patienter i den oboostade atazanavir-gruppen och två i atazanavir + ritonavir-gruppen hade hiv-RNA >500 kopior/ml under underhållsfasen. Ingen patient i någon av grupperna visade framträdande resistensutveckling mot proteashämmare. M184V substitutionen i

omvänt transkriptas, som ger resistens mot lamivudin och emtricitabin, upptäcktes hos 2 patienter i den obostrade atazanavir - och 1 patient i atazanavir + ritonavir-gruppen.

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

Hos antiretroviralt behandlingserfarna vuxna patienter

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

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

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

Parameter	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg en gång dagligen) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg två gånger dagligen) n=123		Medelskillnad med tiden (“time-averaged difference”) ATV/RTV- LPV/RTV (95% CI) ^d	
	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96
hiv RNA medelförändring från utgångsvärdet, log₁₀ kopior/ml						
Alla patienter	-1,93 (n=90)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
hiv RNA <50 kopior/ml, %^f (svarande/utvärderbara)						
Alla patienter	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
hiv RNA <50 kopior/ml enligt utvalda PI substitutioner vid studiestart,^{f,g} %						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³						
Alla patienter	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

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

^b ATV/RTV med tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosering 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen).

^c LPV/RTV med tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosering 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen).

^d Konfidensintervall.

^e Antal utvärderingsbara patienter.

^f "Intent to treat"-analysen där saknade värden betraktas som misslyckanden. Svarande patienter som stod på LPV/RTV som avslutade behandlingen före vecka 96 exkluderades från vecka 96 analysen. Andelen patienter med hiv RNA < 400 kopior/ml var 53% respektive 43% för ATV/RTV och 54% respektive 46% för LPV/RTV vid vecka 48 respektive vecka 96.

^g Utvalda substitutioner inkluderar alla förändringar vid positioner L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, och L90 (0-2, 3, 4 eller fler) vid studiestart.
NA = icke tillämplig.

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

Efter 96 veckors behandling mötte medelförändringarna från utgångsvärdet i hiv RNA-nivåer för atazanavir + ritonavir och lopinavir + ritonavir kriteriet för "non-inferiority" (inte sämre) baserat på observerade fall. Överensstämmande resultat erhöles med analysmetoden "last observation carried forward". Med "as treated"-analysen där saknade värden exkluderades var andelen patienter med hiv RNA <400 kopior/ml (<50 kopior/ml) 84% (72%) för atazanavir + ritonavir och 82% (72%) för lopinavir + ritonavir. Det är viktigt att notera att totalt 48% av patienterna var kvar i studien vid tidpunkten för 96-veckors analysen. Kombinationen atazanavir + saquinavir visade sig vara underlägsen lopinavir + ritonavir.

Pediatrik population

Bedömningen av atazanavir farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och effekt baseras på data från den öppna multicenter studien AI424-020 som genomfördes på patienter i åldrarna mellan 3 månader och 21 år. I denna studie fick totalt 182 pediatrika patienter (varav 81 antiretroviralnaiva och 101 antiretroviralerfarna) atazanavir (som kapsel eller oral formulering) en gång per dag, med eller utan ritonavir, i kombination med två NRTI.

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

Effektresultaten för de 41 pediatrika patienter från 6 år till <18 år som gavs atazanavir kapslar med ritonavir redovisas i tabell 7. För behandlingsnaiva pediatrika patienter var utgångsmedelvärdet för antalet CD4-celler 344 celler/mm³ (intervall 2-800 celler/mm³) medan utgångsmedelvärdet för hiv-1 RNA i plasma var 4,67 log₁₀ kopior/ml (intervall 3,70-5,00 log₁₀ kopior/ml). För behandlingserfarna pediatrika patienter var utgångsmedelvärdet för antalet CD4-celler 522 celler/mm³ (intervall 100- 1157 celler/mm³) medan utgångsmedelvärdet för hiv-1 RNA i plasma var 4,09 log₁₀ kopior/ml (intervall 3,28-5,00 log₁₀ kopior/ml).

Tabell 7: Effekresultat (pediatrika patienter från 6 års ålder till <18 år) vid vecka 48 (studie AI424-020)

Parameter	Behandlingsnaiva atazanavir Kapsel/ritonavir (300 mg/100 mg en gång dagligen) n=16	Behandlingserfarna atazanavir Kapslar/ritonavir (300 mg/100 mg en gång dagligen) n=25
hiv RNA <50 kopior/ml, %^a		
Alla patienter	81 (13/16)	24 (6/25)
hiv RNA <400 kopior/ml, %^a		
Alla patienter	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³		
Alla patienter	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)

hiv RNA <50 kopior/ml enligt utvalda PI substitutioner vid studiestart, % (svarande/utvärderbara ^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

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

^b Antal utvärderingsbara patienter.

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

^d Inkluderar patienter med resistensdata vid studiestart.

NA = icke tillämplig.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption: Hos hiv-infekterade patienter (n= 33, kombinerade studier), gav upprepade doser av atazanavir 300 mg en gång per dag med ritonavir 100 mg en gång per dag med föda, ett geometriskt genomsnittligt värde (CV%) av atazanavir C_{max} på 4466 (42%) ng/ml, tid till C_{max} cirka 2,5 timmar. Det geometriska genomsnittliga värdet (CV%) för atazanavir C_{min} och AUC var 654 (76%) ng/ml respektive 44 185 (51%) ng/ml. Hos hiv-infekterade patienter (n =13), gav upprepade doser av atazanavir 400 mg (utan ritonavir) en gång dagligen med föda ett geometriskt medelvärde (CV%) för atazanavir C_{max} på 2298 (71) ng/ml, med tid till C_{max} på cirka 2,0 timmar. Det geometriska medelvärdet (CV%) för atazanavir C_{min} och AUC var 120 (109) ng/ml och 14874 (91) ng • h/ml, respektive.

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

Distribution: Atazanavir var till cirka 86% bundet till humanserumproteiner över ett koncentrationsintervall på 100 till 10000 ng/ml. Atazanavir binds till både alfa-1-syraglykoprotein (AAG) och albumin i liknande omfattning (89% respektive 86% vid 1000 ng/ml). I en studie med upprepade doser till hiv-infekterade patienter som fick 400 mg atazanavir en gång per dag med en lätt måltid i 12 veckor, kunde atazanavir detekteras i cerebrospinalvätska och semen.

Metabolism: Studier på människa och *in vitro* studier med humanlevermikrosomer har visat att atazanavir huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4 isozym till oxygeneterade metaboliter. Metaboliterna utsöndras sedan i gallan som antingen fria eller glukuroniderade metaboliter. Andra mindre metabolismvägar består av N-dealkylering och hydrolys. Två atazanavirmetaboliter har karakteriserats i plasma i relativt låga koncentrationer. Ingen av metaboliterna uppvisade *in vitro* antiviral aktivitet.

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

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion: hos friska personer var elimination via njurarna av oförändrat atazanavir cirka 7% av den administrerade dosen. Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga för atazanavir med ritonavir hos patienter med njurinsufficiens. Atazanavir (utan ritonavir) har studerats hos vuxna patienter med svårt nedsatt njurfunktion (n=20), inkluderande de patienter som får hemodialys, vid multipla doser om 400 mg en gång dagligen. Trots att denna prövning har vissa begränsningar (t.ex. har koncentrationer av obundet läkemedel inte studerats), visar resultaten att atazanavirs farmakokinetiska parametrar minskade med 30% till 50% hos patienter som får hemodialys i jämförelse med patienter med normal njurfunktion. Mekanismen för denna nedgång är okänd. (Se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

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

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

Graviditet

Farmakokinetiska data från hiv-infekterade gravida kvinnor som får atazanavir kapslar med ritonavir presenteras i Tabell 8.

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

Farmakokinetisk parameter	atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg		
	2a trimestern (n=9)	3e trimestern (n=20)	Efter förlossning ^a (n=36)
C _{max} ng/ml	3729,09	3291,46	5649,10
Geometriskt medelvärde (CV%)	(39)	(48)	(31)
AUC ng•h/mL	34399,1	34251,5	60532,7
Geometriskt medelvärde (CV%)	(37)	(43)	(33)
C _{min} ng/ml ^b	663,78	668,48	1420,64
Geometriskt medelvärde (CV%)	(36)	(50)	(47)

^a Toppvärden för koncentration och AUC för atazanavir var ungefär 26-40% högre i perioden efter förlossning (4-12 veckor) jämfört med det som observerats historiskt i hiv-infekterade icke-gravida

patienter. Dalkoncentrationen i plasma för atazanavir var ungefär 2 gånger högre i perioden efter förlösning jämfört med det som observerats historiskt i hiv-infekterade icke-gravida patienter.

^b C_{\min} är koncentrationen 24 timmar efter doseringstillfället.

Pediatrik population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Under *in vitro* studier, hämmades den klonade humana hjärtkaliumkanalen, hERG, med 15 % vid en atazanavirkoncentration (30 μM) motsvarande 30 gånger den fria läkemedelskoncentrationen vid C_{\max} i människa. Liknande atazanavirkoncentrationer ökade aktionspotentialens duration (APD90) med 13% i en Purkinjeträdsstudie på kanin. Elektrokardiografiska förändringar (sinus bradykardi, förlängning av PR-intervallet, förlängning av QT-intervallet och förlängning av QRS-komplexet) observerades endast i en initial 2-veckors toxicitetsstudie med oral tillförsel utförd på hund. Påföljande 9 månaders orala toxicitetsstudier på hundar visade inga substansrelaterade elektrokardiografiska förändringar. Den kliniska relevansen av dessa prekliniska data är okänd. Potentiella effekter på hjärtat hos människa med denna produkt kan inte uteslutas (se avsnitt 4.4 och 4.8). Risken för PR-förlängning bör beaktas i händelse av överdosering (se avsnitt 4.9).

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Atazanavir Stada 200 mg kapsel, hård

Kapselinnehåll:

Laktosmonohydrat

Krospovidon (typ A) (E1202)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhölje:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Indigotin (E132)

Vit tryckfärg:

Shellack

Titandioxid (E171)

Propylenglykol (E1520)

Atazanavir Stada 300 mg kapsel, hård

Kapselinnehåll:

Laktosmonohydrat

Krospovidon (typ A) (E1202)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhölje:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Indigotin (E132)

Röd järnoxid (E172)

Vit tryckfärg:

Shellack

Titandioxid (E171)

Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

För burkar:

Efter första öppnande:

För 200 mg: 4 månader.

För 300 mg: 2 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Atazanavir Stada 200 mg kapsel, hård:

En aluminium-OPA/Alu/PVC perforerad endosblisterförpackning innehållande 60 x 1 hårda kapslar (10 blisterkartor, varje blisterkarta med 6 x 1 hårda kapslar).

En aluminium-OPA/Alu/PVC-b blisterförpackning innehållande 60 hårda kapslar (10 blisterkartor, varje blisterkarta med 6 hårda kapslar).

En burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande lock av polypropylen. Varje burk innehåller 60 hårda kapslar.

Atazanavir Stada 300 mg kapsel, hård:

En aluminium-OPA/Alu/PVC perforerad endosblisterförpackning innehållande 30 x 1 hårda kapslar (5 blisterkartor, varje blisterkarta med 6 x 1 hårda kapslar).

En aluminium-OPA/Alu/PVC-b blisterförpackning innehållande 30 hårda kapslar (5 blisterkartor, varje blisterkarta med 6 hårda kapslar).

Multipack innehållande 90 x 1 (3 förpackningar, varje förpackning med 30 x 1) hårda kapslar förpackade i aluminium-OPA/Alu/PVC-b blisterförpackningar.

Multipack innehållande 90 (3 förpackningar, varje förpackning med 30) hårda kapslar förpackade i aluminium-OPA/Alu/PVC-b blisterförpackningar.

En burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande lock av polypropylen. Varje burk innehåller 30 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 35358

300 mg: 35359

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.11.2018

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.10.2021