

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Mylan 150 mg hårde kapsler
Atazanavir Mylan 200 mg hårde kapsler
Atazanavir Mylan 300 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

150 mg kapsler

Hver kapsel indeholder 150 mg atazanavir (som sulfat).

200 mg kapsler

Hver kapsel indeholder 200 mg atazanavir (som sulfat).

300 mg kapsler

Hver kapsel indeholder 300 mg atazanavir (som sulfat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

150 mg kapsler

Hver kapsel indeholder 84 mg lactosemonohydrat.

200 mg kapsler

Hver kapsel indeholder 112 mg lactosemonohydrat.

300 mg kapsler

Hver kapsel indeholder 168 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

150 mg hårde kapsler

Atazanavir Mylan 150 mg gelatinekapsler er gennemsigtigt grønblå med hård skal fyldt med hvidt til bleggult pulver og ca. 19,3 mm lange. Aksialt på kapslerne er der trykt 'MYLAN' over 'AR150' med sort blæk på overdelen og underdelen.

200 mg hårde kapsler

Atazanavir Mylan 200 mg gelatinekapsler er blå og gennemsigtigt grønblå med hård skal fyldt med bleggult pulver og ca. 21,4 mm lange. Aksialt på kapslerne er der trykt 'MYLAN' over 'AR200' med sort blæk på overdelen og underdelen.

300 mg hårde kapsler

Atazanavir Mylan 300 mg gelatinekapsler er røde og gennemsigtigt grønblå med hård skal fyldt med hvidt til bleggult pulver og ca. 23,5 mm lange. Aksialt på kapslerne er der trykt 'MYLAN' over 'AR300' med sort blæk på overdelen og underdelen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Voksne:

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

Pædiatriske patienter (fra 6 år til under 18 år og med en legemsvægt på mindst 15 kg): Doseringen af atazanavir -kapsler til pædiatriske patienter bestemmes ud fra legemsvægten som vist i tabel 1 og bør ikke overskride den anbefalede dosis for voksne. Atazanavir Mylan-kapsler skal tages sammen med ritonavir og i forbindelse med et måltid.

Tabel 1: Dosering af Atazanavir Mylan-kapsler med ritonavir til pædiatriske patienter (fra 6 år til under 18 år og med en legemsvægt på mindst 15 kg)		
Legemsvægt (kg)	Atazanavir Mylan en daglig dosis	Ritonavir en daglig dosis
15 til under 35	200 mg	100 mg
mindst 35	300 mg	100 mg

^a Ritonavirkapsler, tabletter eller oral opløsning.

Pædiatriske patienter (mindst 3 måneder og med en legemsvægt på mindst 5 kg): Andre formuleringer kan være tilgængelige til pædiatriske patienter, som er mindst 3 måneder og vejer mindst 5 kg (se relevant produktresumé). Det anbefales at skifte til kapsler fra andre formuleringer, så snart patienten konsekvent er i stand til at sluge kapsler.

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

Specielle populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Patienter med nedsat leverfunktion

Atazanavir med ritonavir har ikke været undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Atazanavir Mylan med ritonavir bør anvendes med forsigtighed til patienter med let nedsat leverfunktion. Atazanavir Mylan med ritonavir må ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

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

Graviditet og post partum

Graviditetens andet og tredje trimester:

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

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

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

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

Post partum

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

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

Pædiatriske patienter (under 3 måneder)

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

Administration

Til oral anvendelse. Kapslerne bør synkes hele.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

Kombination med rifampicin (se pkt. 4.5).

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

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

Samtidig administration med produkter indeholdende grazoprevir, inklusive fastdosis kombination af elbasvir/grazoprevir (bruges til behandling af kronisk hepatitis C infektion) (se pkt. 4.5).

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

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

Patienter med samtidigt forekommende tilstande

Nedsat leverfunktion

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

QT-forlængelse

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

Hæmofilipatienter

Der har været rapporter om øget blødning, inklusive spontane hudhæmatomer og hæmarthrose, hos type A og B hæmofile patienter, der havde fået behandling med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev der givet yderligere faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde fortsattes behandlingen med proteasehæmmere, eller behandlingen blev genoptaget hvis afbrudt. En årsagssammenhæng er antydnet, selvom virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Hæmofilipatienter bør derfor være opmærksomme på risikoen for øget blødning.

Vægt og metaboliske parametre

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

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

Hyperbilirubinæmi

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

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

Seponering af ritonavir udelukkende under restriktive omstændigheder

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

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

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

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

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

Cholelithiasis

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

Kronisk nyresygdom

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

Nefrolitiasis

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Udslæt og relaterede syndromer

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

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

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

Interaktioner med andre lægemidler

Kombination af Atazanavir Mylan og atorvastatin frarådes (se pkt. 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population

Sikkerhed

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

Virkning

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

Hjælpemidler

Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galaktoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

Samtidig administration af Atazanavir med produkter indeholdende grazoprevir inklusive elbasvir/grazoprevir i fastdosis kombination (bruges til behandling af kronisk hepatitis C infektion) er kontraindiceret på grund af stigning i plasmakoncentrationerne af grazoprevir og elbasvir og den potentielle stigning i risiko for ALAT-stigning som er associeret med stigning i koncentrationer af grazoprevir (se pkt. 4.3).

Andre interaktioner

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

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

Tabel 2: Interaktioner mellem atazanavir og andre lægemidler

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
ANTI-HCV MIDLER		

<p>Grazoprevir 200 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C_{min} ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C_{max}: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C_{min}: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Koncentrationerne af grazoprevir steg betydeligt ved samtidig administration med atazanavir/ritonavir.</p>	<p>Samtidig administration af atazanavir og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret på grund af en forventet stigning i plasmakoncentrationer af grazoprevir og en associeret potentiel stigning i risiko for ALAT-stigning (se pkt. 4.3).</p>
<p>Elbasvir 50 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C_{max} ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C_{min} ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C_{max}: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C_{min}: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Koncentrationerne for elbasvir steg betydeligt ved samtidig administration med atazanavir/ritonavir.</p>	
<p>ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER</p>		
<p><i>Proteasehæmmere:</i> Samtidig administration af atazanavir /ritonavir og andre proteasehæmmere er ikke undersøgt, men forventes at øge eksponeringen for andre proteasehæmmere. Samtidig administration frarådes derfor.</p>		
<p>Ritonavir 100 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt)</p> <p>Studier udført med HIV-inficerede patienter.</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C_{min}: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* Atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg (n=33) er i en kombineret analyse sammenlignet med atazanavir 400 mg uden ritonavir (n=28). Interaktionsmekanismen mellem atazanavir og ritonavir er CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Ritonavir 100 mg 1 gang dagligt anvendes som booster for atazanavirs farmakokinetik.</p>
<p>Indinavir</p>	<p>Indinavir resulterer i indirekte ukonjugeret hyperbilirubinæmi på pga. UGT-hæmning.</p>	<p>Samtidig administration af atazanavir og indinavir frarådes (se pkt. 4.4).</p>
<p><i>Nukleosid/nukleotid reverse transkriptasehæmmere (NRTI'er)</i></p>		

<p>Lamivudin 150 mg 2 gange dagligt + zidovudin 300 mg 2 gange dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Der er ikke set signifikant effekt på koncentrationen af lamivudin eller zidovudin.</p>	<p>Baseret på disse data, og fordi ritonavir ikke forventes at have signifikant effekt på NRTI'ernes farmakokinetik, forventes samtidig administration af disse lægemidler og atazanavir ikke at påvirke lægemidlernes eksponering signifikant.</p>
<p>Abacavir</p>	<p>Samtidig administration af abacavir og atazanavir forventes ikke at påvirke abacavirs eksponering signifikant.</p>	
<p>Didanosin (tabletter med buffer) 200 mg/stavudin 40 mg, begge som enkeltdoser (atazanavir 400 mg som enkeltdosis)</p>	<p>Atazanavir, samtidig administration af ddI+d4T (fastende) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, doseret 1 time efter ddI+d4T (fastende) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Atazanavir-koncentrationen faldt betydeligt ved samtidig administration af didanosin (tabletter med buffer) og stavudin. Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. en stigning i pH, der skyldes det syrehæmmende middel i didanosintabletterne med buffer. Der er ikke set signifikant påvirkning af didanosin- og stavudinkoncentrationerne.</p>	<p>Didanosin skal tages fastende, 2 timer efter indtagelse af atazanavir, taget til et måltid. Samtidig administration af stavudin og atazanavir forventes ikke at påvirke stavudineksponeringen signifikant.</p>
<p>Didanosin (enterokapsler) 400 mg enkeltdosis (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Didanosin (med mad) Didanosin AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosin C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosin C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Der er ikke set signifikant effekt på atazanavir-koncentrationen ved samtidig administration af entero-overtrukken didanosin, men administration sammen med mad reducerer didanosin-koncentrationen.</p>	

<p>Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p> <p>300 mg tenofovirdisoproxilfumarat er ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil.</p> <p>Studier udført med HIV-inficerede patienter.</p>	<p>Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* * Atazanavir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)* * Atazanavir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>* I en kombineret analyse af flere kliniske studier, hvor samtidig administration af atazanavir/ritonavir 300/100 mg og tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg (n=39) blev sammenlignet med atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33).</p> <p>Der er vist effekt af atazanavir/ritonavir i kombination med tenofovirdisoproxilfumarat hos behandlingserfarne patienter i det kliniske studie 045 og hos behandlingsnaive patienter i det kliniske studie 138 (se pkt. 4.8 og 5.1). Interaktionsmekanismen mellem atazanavir og tenofovirdisoproxilfumarat er ukendt.</p>	<p>Ved administration sammen med tenofovirdisoproxilfumarat anbefales det at give atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg og tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg (alle som en enkelt dosis sammen med mad).</p>
<p>Tenofovir-disoproxilfumarat 300 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p> <p>300 mg tenofovirdisoproxilfumarat er ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil.</p>	<p>Tenofovir-disoproxilfumarat AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir-disoproxilfumarat C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir-disoproxilfumarat C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Patienterne skal monitoreres tæt for tenofovirdisoproxilfumarat-relaterede bivirkninger, inklusive nyrefunktionspåvirkning.</p>
<p><i>Non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'er)</i></p>		
<p>Efavirenz 600 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Atazanavir (aften): alle administreret med mad Atazanavir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Samtidig administration af efavirenz og atazanavir frarådes (se pkt. 4.4)</p>

<p>Efavirenz 600 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 200 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Atazanavir (aften): alle administreret med mad Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%) */**</p> <p>* Sammenlignet med Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang dagligt om aftenen uden efavirenz. Dette fald i atazanavir C_{min} kan påvirke effekten af atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen for efavirenz/atazanavir er CYP3A4-induktion. ** Baseret på historisk sammenligning.</p>	
<p>Nevirapin 200 mg 2 gange dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt).</p> <p>Studier udført med HIV-inficerede patienter.</p>	<p>Nevirapin AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapin C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapin C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanavir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanavir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>* Sammenlignet med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uden nevirapin. Dette fald i atazanavir C_{min} kan påvirke effekten af atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen for nevirapin/atazanavir er CYP3A4-induktion.</p>	<p>Samtidig administration af nevirapin og atazanavir frarådes (se pkt. 4.4)</p>
<p><i>Integrasehæmmere</i></p>		
<p>Raltegravir 400 mg 2 gange dagligt (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑41% Raltegravir C_{max} ↑24% Raltegravir C_{12t} ↑77%</p> <p>Mekanismen er hæmning af UGT1A1.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for raltegravir.</p>
<p><i>HCV-proteasehæmmere</i></p>		

<p>Boceprevir 800 mg 3 gange dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>boceprevir AUC ↔5% boceprevir C_{max} ↔7% boceprevir C_{min} ↔18%</p> <p>atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C_{max} ↓ 25% atazanavir C_{min} ↓ 49%</p> <p>ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C_{max} ↓ 27% ritonavir C_{min} ↓ 45%</p>	<p>Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og boceprevir medførte lavere atazanavir-eksponering, hvilket kan resultere i lavere effekt og manglende HIV-kontrol. Hvis det vurderes nødvendigt, bør samtidig administration kun ske efter individuel vurdering hos patienter med supprimeret HIV-virusbelastning og med HIV-virusstamme uden mistænkt resistens over for HIV-behandlingen. Øget klinisk monitorering og monitorering af laboratorieprøver for HIV-suppression er påkrævet.</p>
ANTIBIOTIKA		
<p>Clarithromycin 500 mg 2 gange dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Clarithromycin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Clarithromycin C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Clarithromycin C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH-clarithromycin 14-OH-clarithromycin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH-clarithromycin C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH-clarithromycin 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>Reduktion af clarithromycindosis kan medføre subterapeutiske koncentrationer af 14-OH-clarithromycin. Interaktionsmekanismen for clarithromycin/atazanavir er CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosisreduktion; der bør derfor udvises forsigtighed, hvis atazanavir administreres samtidig med clarithromycin.</p>
ANTIMYKOTIKA		
<p>Ketoconazol 200 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Der er ikke set signifikant påvirkning af atazanavirkoncentrationen.</p>	<p>Ketoconazol og itraconazol bør anvendes med forsigtighed sammen med atazanavir/ritonavir. Høje doser ketoconazol og</p>

Itraconazol	Itraconazol er, som ketoconazol, en potent CYP3A4-hæmmer såvel som et CYP3A4-substrat.	itraconazol (>200 mg/dag) frarådes.
	Baseret på data fra andre boostede PI'er og ketoconazol, hvor ketoconazol-AUC viste en 3-fold stigning, forventes atazanavir /ritonavir at øge ketoconazol- og itraconazol-koncentrationerne.	
<p>Voriconazol 200 mg 2 gange dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p> <p>Personer med mindst én funktionel CYP2C19-allel.</p>	<p>Voriconazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Voriconazol C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Voriconazol 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%) Ritonavir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Hos størstedelen af patienterne med mindst én funktionel CYP2C19-allel forventes en reduktion i eksponering for både voriconazol og atazanavir.</p>	<p>Samtidig administration af voriconazol og atazanavir med ritonavir frarådes medmindre det vurderes, at fordel/risikoforholdet for patienten berettiger brug af voriconazol (se pkt. 4.4).</p> <p>Når behandling med voriconazol er påkrævet, bør patientens CYP2C19-genotype bestemmes, hvis muligt.</p> <p>Hvis kombinationen ikke kan undgås, anbefales derfor følgende, afhængigt af CYP2C19-status:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hos patienter med mindst én funktionel CYP2C19-allel anbefales tæt klinisk monitorering for manglende virkning af både voriconazol (kliniske tegn) og atazanavir (virologisk respons). - hos patienter uden en funktionel CYP2C19-allel anbefales tæt klinisk og laboratoriemæssig monitorering for voriconazol-relaterede bivirkninger <p>Hvis genotypebestemmelse ikke er mulig, skal der udføres komplet monitorering af virkning og bivirkninger.</p>

<p>Voriconazol 50 mg 2 gange dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p> <p>Personer uden en funktionel CYP2C19-allel.</p>	<p>Voriconazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Voriconazol C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Voriconazol C_{min} ↑765% (↑571% ↑1.020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C_{min} ↓31 % (↓46 % ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Hos et lille antal patienter uden en funktionel CYP2C19-allel forventes signifikant øget eksponering for voriconazol.</p>	
<p>Fluconazol 200 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Atazanavir- og fluconazol-koncentrationerne ændredes ikke signifikant ved samtidig administration af Atazanavir/ritonavir og fluconazol.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for fluconazol og atazanavir.</p>
<p>ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER</p>		
<p>Rifabutin 150 mg 2 gange ugentligt (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutin C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutin C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>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%) **</p> <p>** Sammenlignet med rifabutin 150 mg 1 gang dagligt. Total rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>I tidligere studier blev atazanavirs farmakokinetik ikke ændret af rifabutin.</p>	<p>Når rifabutin gives sammen med atazanavir, er den anbefalede rifabutindosis 150 mg 3 gange ugentligt på fastsatte dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Øget overvågning for rifabutin-associerede bivirkninger inklusive neutropeni og uveitis er påkrævet pga. en forventet øget rifabutineksponering. Yderligere reduktion af rifabutindosis til 150 mg 2 gange ugentligt på fastsatte dage anbefales til patienter, der ikke tolererer 150 mg 3 gange ugentligt. Det bør erindres, at 2 ugentlige doser på 150 mg muligvis ikke giver en optimal eksponering for rifabutin med deraf følgende risiko for rifamycinresistens og behandlingssvigt. Dosisjustering er ikke nødvendig for atazanavir.</p>

Rifampicin	Rifampicin er en kraftig CYP3A4-induktor og er vist at reducere atazanavirs AUC med 72%, hvilket kan medføre virologisk svigt og resistensudvikling. Under forsøg på at kompensere for den nedsatte eksponering ved at øge dosis af atazanavir, eller andre proteasehæmmere med ritonavir, er der set en høj frekvens af leverreaktioner.	Samtidig administration af kombination af rifampicin og atazanavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANTIPSYKOTIKA		
Quetiapin	Da atazanavir hæmmer CYP3A4 forventes koncentrationen af quetiapin at stige.	Samtidig administration af quetiapin og atazanavir er kontraindiceret, da atazanavir kan øge quetiapin-relateret toksicitet. Forhøjet plasmakoncentration af quetiapin kan medføre koma (se pkt. 4.3).
Lurasidon	Atazanavir forventes at øge plasmakoncentrationen af lurasidon på grund af CYP3A4-hæmning.	Samtidig administration af lurasidon og atazanavir er kontraindiceret, da dette kan øge lurasidon-relateret toksicitet (se pkt. 4.3).
SYREHÆMMENDE MIDLER		
<i>H₂-receptorantagonister</i>		
Uden tenofovir		
HIV-smittede patienter, der tager den anbefalede dosis atazanavir/ritonavir på 300/100 mg 1 gang dagligt		Patienter, der ikke tager tenofovir, hvis atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg og H₂-receptorantagonister administreres samtidigt, bør en dosis svarende til famotidin 20 mg 2 gange dagligt ikke overskrides. Hvis en højere dosis H₂-receptorantagonist er nødvendig (f.eks. famotidin 40 mg 2 gange dagligt eller tilsvarende), kan dosisøgning af atazanavir /ritonavir fra 300/100 mg til 400/100 mg overvejes.
Famotidin 20 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidin 40 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
Raske frivillige, der får en øget dosis atazanavir/ritonavir på 400/100 mg 1 gang dagligt		
Famotidin 40 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Med tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg 1 gang dagligt (ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil)		
HIV-smittede patienter, der tager den anbefalede dosis atazanavir/ritonavir på 300/100 mg 1 gang dagligt		Patienter, der tager tenofovirdisoproxilfumarat. Hvis atazanavir/ritonavir administreres samtidigt med både tenofovirdisoproxilfumarat og en H ₂ -receptorantagonist, anbefales dosisøgning af atazanavir til 400 mg med 100 mg ritonavir. En dosis, der svarer til 40 mg famotidin 2 gange dagligt bør ikke overskrides.
Famotidin 20 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanavir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanavir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotidin 40 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%) * Atazanavir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanavir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%) *	

HIV-smittede patienter, der tager en øget dosis atazanavir/ritonavir på 400/100 mg 1 gang dagligt		
Famotidin 20 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} ↑24 % (↑10% ↑39%)*	
Famotidin 40 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC □2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} □5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C _{min} □1,3% (↓10% ↑15%)* * Sammenlignet med atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt og tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg, alle som enkeltdosis med mad. Sammenlignet med atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg <i>uden tenofovirdisoproxilfumarat</i> forventes koncentrationen af atazanavir at falde yderligere med ca. 20%. Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. intragastrisk pH-stigning med H ₂ -blokkere.	
<i>Protonpump hæmmere</i>		
Omeprazol 40 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	Atazanavir (morgen): 2 timer efter omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	Samtidig administration af atazanavir med ritonavir og en protonpump hæmmer frarådes. Hvis kombination vurderes at være nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering og dosisøgning af atazanavir til

<p>Omeprazol 20 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Atazanavir (morgen): 1 time efter omeprazol Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%) *</p> <p>* Sammenlignet med atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt. Faldet i AUC, C_{max}, and C_{min} var ikke mindre, når en øget dosis af atazanavir /ritonavir (400/100 mg én gang dagligt) blev forskudt fra omeprazol med 12 timer. Selvom det ikke er undersøgt, forventes lignende resultater med andre protonpumpehæmmere. Dette fald i atazanavireksponeringen kan påvirke effekten af atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. intragastrisk pH-stigning med protonpumpehæmmere.</p>	<p>400 mg med 100 mg ritonavir. Dosis af protonpumpehæmmere svarende til omeprazol 20 mg bør ikke overskrides (se pkt. 4.4).</p>
<p><i>Antacida</i></p>		
<p>Antacida og lægemidler indeholdende buffer</p>	<p>Plasmakoncentrationen af atazanavir kan falde, hvis gastrisk pH øges ved samtidig administration af antacida, inklusive lægemidler med buffer, og atazanavir.</p>	<p>Atazanavir bør administreres 2 timer før eller 1 time efter antacida eller lægemidler med buffer.</p>
<p>ALFA 1-ADRENERGE RECEPTORANTAGONISTER</p>		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Risiko for øget alfuzosinkoncentration, som kan medføre hypotension. Interaktionsmekanismen er atazanavir - og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4.</p>	<p>Samtidig administration af alfuzosin og atazanavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3)</p>
<p>ANTIKOAGULANTIA</p>		
<p>Warfarin</p>	<p>Samtidig administration med atazanavir kan øge eller reducere koncentrationen af warfarin.</p>	<p>Det anbefales at monitorere International Normaliseret Ratio (INR) omhyggeligt under behandling med atazanavir, særligt ved behandlingsstart.</p>
<p>ANTIPILEPTIKA</p>		
<p>Carbamazepin</p>	<p>Atazanavir kan øge plasmakoncentrationen af carbamazepin på grund af CYP3A4-hæmning. På grund af carbamazepins inducerende effekt kan nedsat eksponering for atazanavir ikke udelukkes.</p>	<p>Carbamazepin bør anvendes med forsigtighed sammen med atazanavir. Om nødvendigt bør serumkoncentrationen af carbamazepin monitoreres og dosis justeres i henhold hertil. Patientens virologiske respons bør følges tæt.</p>

Phenytoin, phenobarbital	Ritonavir kan reducere plasmakoncentrationen af phenytoin og/eller phenobarbital på grund af CYP2C9- og CYP2C19-induktion. På grund af phenytoins/phenobarbitals inducerende effekt kan nedsat eksponering for atazanavir ikke udelukkes.	Phenobarbital og phenytoin bør anvendes med forsigtighed sammen med atazanavir/ritonavir. Når atazanavir/ritonavir administreres sammen med phenytoin eller phenobarbital, kan det være nødvendigt at justere dosis af phenytoin eller phenobarbital. Patientens virologiske respons bør følges tæt.
Lamotrigin	Samtidig administration af lamotrigin og atazanavir/ritonavir kan reducere plasmakoncentrationen af lamotrigin på grund af UGT1A4-induktion.	Lamotrigin bør anvendes med forsigtighed sammen med atazanavir/ritonavir. Om nødvendigt bør koncentrationen af lamotrigin monitoreres og dosis justeres i henhold hertil.
ANTINEOPLASTISKE OG IMMUNSUPRIMERENDE MIDLER		
<i>Antineoplastiske midler</i>		
Irinotecan	Atazanavir hæmmer UGT og kan derfor interferere med irinotecan-metabolismen og medføre øget irinotecan-toksicitet.	Hvis atazanavir administreres samtidig med irinotecan, bør patienten monitoreres tæt for irinotecan-relaterede bivirkninger.
<i>Immunsupprimerende midler</i>		
Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus	Koncentration af disse immunsuppressiva kan øges ved samtidig administration af atazanavir pga. CYP3A4-hæmning.	Hypigere monitorering af den terapeutiske koncentration af disse lægemidler anbefales, indtil plasmaniveauerne er stabile.
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
<i>Antiarytmika</i>		
Amiodaron Systemisk lidocain Quinidin	Koncentrationer af disse antiarytmika kan øges ved samtidig administration af atazanavir. Interaktionsmekanismen for amiodaron eller systemisk lidocain/atazanavir er CYP3A-hæmning. Quinidin har et snævert terapeutisk indeks og er kontraindiceret pga. risiko for CYP3A-hæmning med atazanavir.	Der bør udvises forsigtighed, og monitorering af terapeutiske koncentrationer anbefales, hvis dette er muligt. Samtidig brug af quinidin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Calciumantagonister</i>		
Bepridil	Atazanavir bør ikke anvendes i kombination med lægemidler, der er CYP3A4-substrater, og som har et snævert terapeutisk indeks.	Samtidig administration af bepridil er kontraindiceret (se pkt. 4.3)

<p>Diltiazem 180 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C_{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C_{min} ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Desacetyl-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetyl-diltiazem C_{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetyl-diltiazem C_{min} ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Der er ikke set signifikant påvirkning af atazanavir-koncentrationen. Der sås forlængelse af det maksimale PR-interval sammenlignet med atazanavir alene. Samtidig administration af diltiazem og atazanavir/ritonavir er ikke undersøgt. Interaktionsmekanismen for diltiazem/atazanavir er CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Initial dosisreduktion af diltiazem på 50% med efterfølgende titrering efter behov samt ekg-monitorering anbefales.</p>
<p>Verapamil</p>	<p>Serumkoncentrationen af verapamil kan øges af atazanavir pga. CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af verapamil og atazanavir.</p>
<p>KORTIKOSTEROIDER</p>		
<p>Fluticasonpropionat intranasalt 50 µg 4 gange dagligt i 7 dage (ritonavir 100 mg kapsler 2 gange dagligt)</p>	<p>Plasmaniveauet af fluticasonpropionat øges signifikant hvorimod <i>intrinsic</i> kortisol-niveauer falder med ca. 86% (90% KI 82%-89%).</p> <p>Større effekt kan forventes ved inhalation af fluticasonpropionat.</p> <p>Systemiske kortikosteroidbivirkninger, inklusive Cushings syndrom og adrenal suppression, er indberettet hos patienter behandlet med ritonavir og inhaleret eller intranasal fluticasonpropionat. Dette kan også forekomme med andre kortikosteroider, der metaboliseres via CYP3A4, f.eks. budesonid. Det vides endnu ikke, hvordan høj systemisk fluticasoneksposering påvirker ritonavir-plasmaniveauet. Interaktionsmekanismen er CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og disse glukokortikoider frarådes, medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger (se pkt. 4.4). Reduktion af glukokortikoiddosis bør overvejes, og patienten bør monitoreres tæt for lokale og systemiske bivirkninger eller skiftes til et glukokortikoid, som ikke er substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). Derudover kan det i tilfælde af seponering af glukokortikoidet være nødvendigt med progressiv dosisreduktion over en længere periode.</p>
<p>EREKTIL DYSFUNKTION</p>		
<p><i>PDE5-hæmmere</i></p>		

Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Sildenafil, tadalafil og vardenafil metaboliseres af CYP3A4. Samtidig administration af atazanavir kan medføre øget koncentration af PDE5-hæmmeren og øget risiko for PDE5-relaterede bivirkninger, inklusive hypotension, synsforstyrrelser og priapisme. Mekanismen for denne interaktion er CYP3A4-hæmning.	Patienterne bør advares om risikoen for disse bivirkninger ved brug af PDE5-hæmmere mod erektil dysfunktion samtidig med atazanavir (se pkt. 4.4). Se også PULMONAL ARTERIEL HYPERTENSION i denne tabel for yderligere information om samtidig administration af atazanavir og sildenafil.
NATURLÆGEMIDDEL		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Samtidig brug af perikon og atazanavir kan forventes at medføre signifikant fald i atazanavirs plasmaniveau. Denne effekt kan skyldes CYP3A4-induktion. Der er risiko for manglende terapeutisk effekt og resistensudvikling (se pkt. 4.3).	Samtidig administration af atazanavir og præparater indeholdende perikon er kontraindiceret.
HORMONEL KONTRACEPTION		
Ethinylestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	Ethinylestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Ethinylestradiol C _{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Ethinylestradiol C _{min} ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C _{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C _{min} ↑102% (↑77% ↑131%) Ethinylestradiolkoncentrationen øges, når atazanavir administreres alene pga. atazanavirs hæmmende effekt på både UGT og CYP3A4, hvorimod nettoeffekten af atazanavir/ritonavir vil være et fald i ethinylestradiolkoncentrationen pga. ritonavirs inducerende effekt. Den øgede progestin-eksponering kan give bivirkninger (f.eks. insulinresistens, dyslipidæmi, akne og pletblødning), hvorved compliance muligvis påvirkes.	Hvis oral kontraception administreres samtidig med atazanavir/ritonavir, anbefales det, at det indeholder mindst 30 µg ethinylestradiol, og at patienten forstår nødvendigheden af omhyggelig compliance med dette kontraceptionsmiddel. Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og andre hormonelle kontraceptionsmidler eller orale kontraceptionsmidler indeholdende andre gestagener end norgestimat er ikke blevet undersøgt og bør derfor undgås. En alternativ pålidelig kontraceptionsmetode anbefales.

<p>Ethinylestradiol 35 µg + norethindron (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Ethinylestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Ethinylestradiol C_{max} ↑15% (↓1% ↑32%) Ethinylestradiol C_{min} ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Norethindron AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Norethindron C_{max} ↑67% (↑42% ↑196%) Norethindron C_{min} ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Den øgede progesteron-eksponering kan medføre relaterede bivirkninger (f.eks. insulinresistens, dyslipidæmi, akne og pletblødning), hvorved compliance muligvis påvirkes.</p>	
<p>LIPIDSÆNKENDE MIDLER</p>		
<p><i>HMG-CoA-reduktasehæmmere</i></p>		
<p>Simvastatin Lovastatin</p>	<p>Simvastatin og lovastatin metaboliseres i høj grad via CYP3A4 og samtidig administration med atazanavir kan medføre øgede koncentrationer.</p>	<p>Samtidig administration af simvastatin eller lovastatin og atazanavir er kontraindiceret på grund af øget risiko for myopati, inklusive rhabdomyolyse (se pkt. 4.3).</p>
<p>Atorvastatin</p>	<p>Risikoen for myopati, inklusive rhabdomyolyse, kan også øges med atorvastatin, som også metaboliseres via CYP3A4.</p>	<p>Samtidig administration af atorvastatin og atazanavir frarådes. Hvis behandling med atorvastatin anses for at være absolut nødvendig, skal den lavest mulige dosis af atorvastatin administreres med omhyggelig monitorering af bivirkninger (se pkt. 4.4).</p>
<p>Pravastatin Fluvastatin</p>	<p>Selvom det ikke er undersøgt, er der risiko for en øget pravastatin- eller fluvastatineksponering ved administration sammen med proteasehæmmere. Pravastatin metaboliseres ikke af CYP3A4. Fluvastatin metaboliseres delvist af CYP2C9.</p>	<p>Der skal udvises forsigtighed.</p>
<p>BETA-AGONISTER TIL INHALATION</p>		
<p>Salmeterol</p>	<p>Samtidig administration af atazanavir kan medføre højere salmeterol-koncentration og øget risiko for salmeterol-relaterede bivirkninger.</p> <p>Interaktionsmekanismen er atazanavir- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4.</p>	<p>Samtidig administration af salmeterol og atazanavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).</p>
<p>OPIOIDER</p>		

<p>Buprenorphin, 1 gang dagligt, stabil vedligeholdelsesdosis (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Buprenorphin AUC ↑67% Buprenorphin C_{max} ↑37% Buprenorphin C_{min} ↑69%</p> <p>Norbuprenorphin AUC ↑105% Norbuprenorphin C_{max} ↑61% Norbuprenorphin C_{min} ↑101%</p> <p>Interaktionsmekanismen er CYP3A4- og UGT1A1-hæmning. Atazanavir-koncentrationen (når det gives med ritonavir) påvirkes ikke signifikant.</p>	<p>Samtidig administration af atazanavir med ritonavir kræver overvågning for sedation og kognitiv påvirkning. Reduktion af buprenorphindosis kan overvejes.</p>
<p>Methadon, stabil vedligeholdelsesdosis (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Der er ikke set signifikant påvirkning af methadon-koncentrationen. Lav ritonavirdosis (100 mg 2 gange dagligt) er vist ikke at have signifikant effekt på methadon-koncentrationen, og på baggrund af disse data forventes ingen interaktion ved samtidig administration af methadon og atazanavir.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af methadon og atazanavir.</p>
<p>PULMONAL ARTERIEL HYPERTENSION</p>		
<p>PDE5-hæmmere</p>		
<p>Sildenafil</p>	<p>Administration sammen med atazanavir kan medføre øget koncentration af PDE5-hæmmeren og øget risiko for PDE5-hæmmerrelaterede bivirkninger.</p> <p>Interaktionsmekanismen er atazanavir- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4.</p>	<p>Der er ikke fastlagt en sikker og effektiv dosis for sildenafil i kombination med atazanavir til behandling af pulmonal arteriel hypertension. Sildenafil er kontraindiceret ved behandling af pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.3).</p>
<p>SEDATIVA</p>		
<p><i>Benzodiazepiner</i></p>		
<p>Midazolam Triazolam</p>	<p>Midazolam og triazolam metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4. Administration sammen med atazanavir kan medføre en stor stigning i koncentrationen af disse benzodiazepiner. Der er ikke gennemført interaktionsstudier af samtidig administration af atazanavir og benzodiazepiner. På baggrund af data for andre CYP3A4-hæmmere forventes plasma-koncentrationen af midazolam at være betydeligt højere, hvis midazolam administreres oralt. Data vedrørende samtidig brug af parenteral midazolam og andre proteasehæmmere tyder på en mulig 3-4 gange stigning i midazolamplasmaniveaue.</p>	<p>Samtidig administration af atazanavir og triazolam eller oralt administreret midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3), og der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af atazanavir og parenteral midazolam. Hvis atazanavir administreres sammen med parenteral midazolam, bør dette foregå på en intensivafdeling eller tilsvarende afdeling, som sikrer tæt klinisk monitorering og relevant behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedering. Justering af midazolamdosis bør overvejes, specielt hvis der administreres mere end én dosis midazolam.</p>

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

De samme anbefalinger for lægemiddelinteraktioner gælder med undtagelse af:

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

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

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

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

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

Liste i tabelform over bivirkninger i tabelform

Evalueringen af atazanavir' bivirkninger er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske studier og på erfaring efter markedsføring. Hyppighed af bivirkninger er defineret i henhold til MedDRA-konventionen: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Immunsystemet:	ikke almindelig: overfølsomhed
Metabolisme og ernæring:	ikke almindelig: vægttab, vægtstigning, anoreksi, øget appetit
Psyriske forstyrrelser:	ikke almindelig: depression, desorientering, ængstelse, søvnløshed, søvnforstyrrelser, abnorme drømme
Nervesystemet:	almindelig: hovedpine ikke almindelig: perifer neuropati, synkope, amnesi, svimmelhed, døsighed, dysgeusi
Øjne:	almindelig: okulær icterus

Hjerte:	ikke almindelig: torsades de pointes ^a sjælden: QTc-forlængelse ^a , ødem, palpitation
Vaskulære sygdomme:	ikke almindelig: hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum:	ikke almindelig: dyspnø
Mave-tarmkanalen:	almindelig: opkastning, diarré, abdominalsmerter, kvalme, dyspepsi; ikke almindelig: pankreatitis, gastritis, abdominal distension, aftøs stomatitis, flatulens, tør mund
Lever og galdeveje:	almindelig: gulsot ikke almindelig: hepatitis, cholelithiasis ^a , kolestase ^a sjælden: hepatosplenomegali, cholecystitis ^a
Hud og subkutane væv:	almindelig: udslæt ikke almindelig: erythema multiforme ^{a,b} , toksiske huderuptioner ^{a,b} , lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) ^{a,b} , angioødem ^a , urticaria, alopeci, pruritus sjælden: Stevens-Johnsons syndrom ^{a,b} , vesikuløbulløst udslæt, eksem, vasodilatation
Knogler, led, muskler og bindevæv:	ikke almindelig: muskelatrofi, artralgi, myalgi; sjælden: myopati
Nyrer og urinveje:	ikke almindelig: nefrolitiasis ^a , hæmaturi, proteinuri, pollakisuri, interstitiel nefritis, kronisk nyresygdom ^a ; sjælden: nyresmerter
Det reproduktive system og mammae:	ikke almindelig: gynækomasti
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	almindelig: træthed ikke almindelig: brystsmertter, ubehag, pyreksi, asteni sjælden: gangforstyrrelser

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

^b Se beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

Metaboliske parametre

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

Udslæt og relaterede syndromer

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

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

Laboratoriemæssige abnormaliteter

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

Andre markante, kliniske laboratoriemæssige abnormaliteter (grad 3 eller 4) rapporteret hos $\geq 2\%$ af patienterne, der fik regimer indeholdende atazanavir og én eller flere NRTI'er omfattede: forhøjet kreatinkinase (7%), forhøjet alaninaminotransferase/serum-glutamin-pyruvdrue transaminase (ALAT/SGPT) (5%), lav neutrofil-tælling (5%), forhøjet aspartataminotransferase/serum-glutamin-oxalsyretransaminase (ASAT/SGOT) (3%) og forhøjet lipase (3%).

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

Pædiatrisk population

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

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

Andre specielle populationer

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler, ATC-kode: J05AE08

Virkningsmekanisme

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

Antiviral aktivitet in vitro

Atazanavir udviser anti-HIV-1 (herunder alle testede grupper) og anti-HIV-2 aktivitet i cellekulturer.

Resistens

Voksne patienter, der ikke tidligere har været i antiretroviral behandling

I kliniske studier med patienter, der ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling, og som behandles med ikke-boosteret atazanavir, er I50L-substitutionen, nogle gange i kombination med A71V-ændring, den kendetegnende resistenssubstitution for atazanavir. Resistensniveauerne over for atazanavir strakte sig fra 3,5 til 29 gange uden tegn på fænotypekrydsresistens over for andre PI'er (proteasehæmmere). I kliniske studier med patienter, der ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling, og som behandles med boosteret atazanavir, forekom der ikke I50L substitution hos nogen af patienterne uden *baseline* PI-substitution. N88S-substitution er i sjældne tilfælde set hos patienter med virologisk svigt ved atazanavirbehandling (med eller uden ritonavir). Mens det kan bidrage til nedsat følsomhed over for atazanavir, når det forekommer med andre proteasesubstitutioner, har N88S i kliniske studier for sig selv ikke altid medført fænotyperesistens over for atazanavir eller konsekvent påvirket den kliniske effekt.

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

Hyppighed	de novo PI substitution (n=26) ^a
>20%	Ingen
10-20%	Ingen

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

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

Voksne patienter, der tidligere har været i antiretroviral behandling

Hos antiretroviralt behandlingserfarne patienter fra studie 009, 043 og 045 blev 100 isolater fra patienter angivet som virologisk svigt under behandling, der omfattede enten atazanavir, atazanavir + ritonavir eller atazanavir + saquinavir og blev fastsat til at have udviklet resistens over for atazanavir. Ud af de 60 isolater fra patienter behandlet med enten atazanavir eller atazanavir + ritonavir viste 18 (30%) I50L-fænotypen tidligere beskrevet hos patienter, der ikke tidligere havde været behandlet.

Tabel 4. De novo substitutioner hos behandlingserfarne patienter med svigt i behandling med atazanavir + ritonavir (studie 045, 48 uger)	
Hyppeghed	de novo PI substitution (n=35)^{a,b}
>20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

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

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

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

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

Kliniske resultater

Voksne patienter, der ikke tidligere har været i antiretroviral behandling

Studie 138 er et internationalt, randomiseret, åbent, prospektivt multicenter-studie med ikke tidligere antiretroviralt behandlede patienter, der sammenligner atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg én gang dagligt) med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg 2 gange dagligt), hver i kombination med en fast dosis tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (300 mg/200 mg tabletter én gang dagligt). Gennemsnitlig CD4-celletal ved *baseline* var 214 celler/mm³ (spænd: 2-810 celler/mm³) og gennemsnitlig HIV-1-RNA i plasma ved *baseline* var 4,94 log₁₀ kopier/ml (spænd: 2,6 til 5,88 log₁₀ kopier/ml). Atazanavir/ritonavir-armen viste antiviral effekt svarende til lopinavir/ritonavir-armen (non-inferiør) vurderet ved andelen af patienter med HIV-RNA <50 kopier/ml ved uge 48 (tabel 5).

En analyse af data indsamlet over 96 behandlingsuger viste varigheden af den antivirale aktivitet (tabel 5).

Tabel 5: Effektræsultater i Studie 138^a

Parameter	Atazanavir/ritonavir ^b (300 mg/100 mg én gang dagligt) n=440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg 2 gange dagligt) n=443	
	Uge 48	Uge 96	Uge 48	Uge 96
HIV-RNA <50 kopier/ml, %				
Alle patienter ^d	78	74	76	68
Afvigelsesestimat [95% KI] ^d	Uge 48: 1.7% [-3.8%, 7.1%] Uge 96: 6.1% [0.3%, 12.0%]			
Per protokol analyse ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Afvigelsesestimat ^e [95% KI]	Uge 48: -3% [-7.6%, 1.5%] Uge 96: 2.2% [-2.3%, 6.7%]			
HIV-RNA <50 kopier/ml, % ved Baseline Karakteristika^d				
HIV-RNA <100.000 kopier/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100.000 kopier/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4-celletal <50 celler/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 to <100 celler/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 to <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 Middelændring fra Baseline, log₁₀ kopier/ml				
Alle patienter	-3.09 (n=397)	-3.21 (n=360)	-3.13 (n=379)	-3.19 (n=340)
CD4 Middelændring fra Baseline, celler/mm³				
Alle patienter	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 Middelændring fra Baseline, celler/mm³ ved Baseline Karakteristika				
HIV-RNA <100.000 kopier/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100.000 kopier/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

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

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

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

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

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

^f Antal evaluerbare patienter.

Data for seponering af ritonavir fra atazanavir-boostet regime (se også pkt. 4.4) Studie 136 (INDUMA)

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

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

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

Voksne patienter, der tidligere har været i antiretroviral behandling

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

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

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

Parameter	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg én gang dagligt) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg to gange dagligt) n=123		Tidsgennemsnitlig forskel ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% KI ^d]	
	Uge 48	Uge 96	Uge 48	Uge 96	Uge 48	Uge 96
HIV-RNA Middellændring fra <i>Baseline</i>, log₁₀ kopier/ml						
Alle patienter	-1.93 (n=90 ^e)	-2.29 (n=64)	-1.87 (n=99)	-2.08 (n=65)	0.13 [-0,12, 0,39]	0.14 [-0,13, 0,41]
HIV-RNA <50 kopier/ml, %^f (respons/evaluerbar)						
Alle patienter	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV-RNA <50 kopier/ml ved selekteret <i>baseline</i> PI substitutioner,^{f,g} % (respons/evaluerbar)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
CD4 Middellændring fra <i>Baseline</i>, celler/mm³						
Alle patienter	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

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

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

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

^dKonfidensinterval.

^eAntal evaluerbare patienter.

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

^gSelekterede substitutioner inkluderer alle ændringer ved position L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, 184 og L90 (0-2, 3, 4 eller mere) ved *baseline*.

NA = ikke relevant.

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

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

Atazanavir + saquinavir er vist at være ringere end lopinavir + ritonavir.

Pædiatrisk population

Vurdering af farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af atazanavir er baseret på data fra et åbent, klinisk multicenterstudie (A1424-020), der blev udført med patienter i alderen 3 måneder til 21 år. Totalt fik 182 pædiatriske patienter (81 antiretroviral-naive og 101 antiretroviral-erfarne) i dette studie atazanavir en gang dagligt (kapsler eller pulverformulering) med eller uden ritonavir, i kombination med to NRTI'er.

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

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

Tabel 7: Effektparametre (pædiatriske patienter fra 6 år til under 18 år) ved uge 48 (A1424-020 studie)

Parameter	Behandlingsnaive atazanavir-kapsler/ritonavir (300 mg/100 mg én gang dagligt) n=16	Behandlingserfarne atazanavir-kapsler/ritonavir (300 mg/100 mg én gang dagligt) n=25
HIV-RNA <50 kopier/ml, %^a		
Alle patienter	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV-RNA <400 kopier/ml, %^a		
Alle patienter	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4-celler/mm³, middelændring fra <i>baseline</i>		
Alle patienter	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)

HIV-RNA <50 kopier/ml ved selekteret <i>baseline</i> PI-substitution, ^c % (respondent/evaluerbar ^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
>4	NA	0(0/3)

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

^b Antal evaluerbare patienter

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

^d Inkluderer patienter med baseline resistens data.

NA= Ikke relevant

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

Gentagne doser af atazanavir 300 mg én gang dagligt i kombination med ritonavir 100 mg én gang dagligt sammen med et måltid gav hos HIV-inficerede patienter (n=33, kombinerede studier) et geometrisk gennemsnit (CV%) for atazanavir, C_{max} på 4.466 (42%) ng/ml, med en tid til C_{max} på ca. 2,5 timer. Det geometriske gennemsnit (CV%) for atazanavir C_{min} og AUC var henholdsvis 654 (76%) ng/ml og 44185 (51%) ng•t/ml.

Hos HIV-inficerede patienter (n=13) medførte gentagne doser af atazanavir 400 mg (uden ritonavir) en gang dagligt med føde en geometrisk gennemsnitlig (CV%) atazanavir- C_{max} på 2.298 (71) ng/ml, med en tid til C_{max} på ca. 2,0 timer. Den geometrisk gennemsnitlige (CV%) atazanavir- C_{min} og -AUC var henholdsvis 120 (109) ng/ml og 14.874 (91) ng•t/ml.

Fødepåvirkning

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

Fordeling

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

Biotransformation

Studier på mennesker og *in vitro*-studier med brug af humane levermikrosomer har vist, at atazanavir hovedsagelig metaboliseres til oxygenerede metabolitter af CYP3A4-isozymer. Metabolitterne udskilles herefter i galden, enten som frie eller som glucuroniderede metabolitter. Yderligere mindre

metaboliske pathways består af N-dealkylering og hydrolyse. Der er karakteriseret to mindre metabolitter af atazanavir i plasma. Ingen af metabolitterne udviste *in vitro*-antiviral aktivitet.

Elimination

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

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Alder/køn

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

Race

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

Graviditet

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

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

	Atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg		
Farmakokinetisk parameter	2. trimester (n=9)	3. trimester (n=20)	Post partum ^a (n=36)
C _{max} ng/ml Geometrisk gennemsnit (CV%)	3.729,09 (39)	3291,46 (48)	5.649,10 (31)
AUC ng•time/ml Geometrisk gennemsnit (CV%)	34.399,1 (37)	34.251,5 (43)	60.532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b Geometrisk gennemsnit (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1.420,64 (47)

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

^b C_{min} er koncentrationen 24 timer efter dosering.

Pædiatrisk population

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold

Lactosemonohydrat
Crospovidon
Magnesiumstearat

Overdel af kapselskal, 150 mg

Rød jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Patent blue V (E131)
Gelatine

Underdel af kapselskal, 150 mg

Titandioxid (E171)
Patent blue V (E131)
Gelatine

Overdel af kapselskal, 200 mg

Titandioxid (E171)
Indigotin (E132)
Gelatine

Underdel af kapselskal, 200 mg

Gul jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Patent blue V (E131)
Gelatine

Overdel af kapselskal, 300 mg

Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Gelatine

Underdel af kapselskal, 300 mg

Rød jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Patent blue V (E131)
Gelatine

Prægeblæk

Shellac
Propylenglycol
Ammoniakopløsning, koncentreret
Sort jernoxid (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Beholder: Kapsler skal bruges inden for 90 dage efter anbrud

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares under 25 °C i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

150 mg

OPA/aluminium/PVC - Al-blisterpakning, der indeholder 60, 60 x 1 (enkeltdosis) kapsler.
PVC/PVDC/Al-blisterpakning, der indeholder 60, 60 x 1 (enkeltdosis) kapsler.
HDPE-flaske med polypropylenskruelåg indeholder 60 kapsler.

200 mg

OPA/aluminium/PVC - Al-blisterpakning, der indeholder 60, 60 x 1 (enkeltdosis) kapsler.
PVC/PVDC/Al-blisterpakning, der indeholder 30, 60, 60 x 1 (enkeltdosis) kapsler.
HDPE-flaske med polypropylenskruelåg indeholder 60 kapsler.

300 mg

OPA/aluminium/PVC - Al-blisterpakning, der indeholder 30, 30 x 1 (enkeltdosis) kapsler.
PVC/PVDC/Al-blisterpakning, der indeholder 30, 30 x 1 (enkeltdosis) kapsler.
HDPE-flaske med polypropylenskruelåg indeholder 30, 90 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1091/001
EU/1/16/1091/002
EU/1/16/1091/003
EU/1/16/1091/004
EU/1/16/1091/005
EU/1/16/1091/006
EU/1/16/1091/007
EU/1/16/1091/008
EU/1/16/1091/009
EU/1/16/1091/010
EU/1/16/1091/011
EU/1/16/1091/012
EU/1/16/1091/013
EU/1/16/1091/014
EU/1/16/1091/015
EU/1/16/1091/016
EU/1/16/1091/017

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 august 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungarn

McDermott Laboratories Limited under forretningsnavnet Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irland

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten
Nederlandene

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i Artikel 107c, stk. 7, i Direktiv 2001/83/EC samt alle efterfølgende opdateringer og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af Modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTERPAKNING TIL 150 MG HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Mylan 150 mg hårde kapsler
atazanavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 150 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægsseddel for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 hårde kapsler.
60 × 1 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse.
Kapslerne skal synkes hele. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1091/001
EU/1/16/1091/002
EU/1/16/1091/011
EU/1/16/1091/012

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Atazanavir Mylan 150 mg hårde kapsler

17. UNIKT ID – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med det unikke id

18. UNIKT ID – LÆSBAR DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Mylan 150 mg hårde kapsler
atazanavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan S.A.S.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL FLASKE TIL 150 MG HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Mylan 150 mg hårde kapsler
atazanavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 150 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

60 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Kapslerne skal synkes hele. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Exp.
Efter åbning: Skal bruges inden for 90 dage
Dato åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1091/003

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Atazanavir Mylan 150 mg hårde kapsler

17. UNIKT ID – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med det unikke id

18. UNIKT ID – LÆSBAR DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL FLASKE TIL 150 MG HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Mylan 150 mg hårde kapsler
atazanavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 150 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

60 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Exp.
Efter åbning: Skal bruges inden for 90 dage

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1091/003

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. UNIKT ID – 2D-STREGKODE

18. UNIKT ID – LÆSBAR DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTERPAKNING TIL 200 MG HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Mylan 200 mg hårde kapsler
atazanavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 200 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose
Se indlægsseddel for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler
60 hårde kapsler.
60 × 1 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til oral anvendelse.
Kapslerne skal synkes hele. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1091/004
EU/1/16/1091/005
EU/1/16/1091/013
EU/1/16/1091/014
EU/1/16/1091/015

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Atazanavir Mylan 200 mg hårde kapsler

17. UNIKT ID – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med det unikke id

18. UNIKT ID – LÆSBAR DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERPAKNINGER TIL 200 MG HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Mylan 200 mg hårde kapsler
atazanavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan S.A.S.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL FLASKE TIL 200 MG HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Mylan 200 mg hårde kapsler
atazanavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 200 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose
Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

60 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Kapslerne skal sluges hele. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Exp.
Efter åbning: Skal bruges inden for 90 dage
Dato åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1091/006

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Atazanavir Mylan 200 mg hårde kapsler

17. UNIKT ID – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med det unikke id

18. UNIKT ID – LÆSBAR DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET TIL 200 MG HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Mylan 200 mg hårde kapsler
atazanavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver hård kapsel indeholder 200 mg atazanavir (som sulfat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

60 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Exp.
Efter åbning: Skal bruges inden for 90 dage

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1091/006

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. UNIKT ID – 2D-STREGKODE

18. UNIKT ID – LÆSBAR DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTERPAKNING TIL 300 MG HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Mylan 300 mg hårde kapsler
atazanavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 300 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose
Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

30 hårde kapsler.
30 x 1 hård kapsel.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Kapslerne skal sluges hele. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1091/007
EU/1/16/1091/008
EU/1/16/1091/016
EU/1/16/1091/017

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Atazanavir Mylan 300 mg hårde kapsler

17. UNIKT ID – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med det unikke id

18. UNIKT ID – LÆSBAR DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERPAKNINGER TIL 300 MG HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Mylan 300 mg hårde kapsler
atazanavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan S.A.S.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL FLASKE TIL 300 MG HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Mylan 300 mg hårde kapsler
atazanavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 300 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose
Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

30 hårde kapsler.
90 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Kapslerne skal sluges hele. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Exp.
Efter åbning: Skal bruges inden for 90 dage
Dato åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1091/009
EU/1/16/1091/010

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Atazanavir Mylan 300 mg hårde kapsler

17. UNIKT ID – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med det unikke id

18. UNIKT ID – LÆSBAR DATA

PC:
SN:
NN:

SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL FLASKE TIL 300 MG HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atazanavir Mylan 300 mg hårde kapsler
atazanavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 300 mg atazanavir (som sulfat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

30 hårde kapsler.
90 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Exp.
Efter åbning: Skal bruges inden for 90 dage

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 25 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1091/009
EU/1/16/1091/010

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. UNIKT ID – 2D-STREGKODE

18. UNIKT ID – LÆSBAR DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Atazanavir Mylan 150 mg hårde kapsler

Atazanavir Mylan 200 mg hårde kapsler

Atazanavir Mylan 300 mg hårde kapsler

atazanavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Atazanavir Mylan til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Atazanavir Mylan
3. Sådan skal du tage Atazanavir Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Atazanavir Mylan er medicin til antiviral (eller antiretroviral) behandling. Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes *proteasehæmmere*. Denne slags medicin kontrollerer infektion med human immunodefektvirus (HIV) ved at stoppe et protein, som HIV har brug for til at mangfoldiggøre sig. Medicinen nedsætter mængden af HIV i kroppen og styrker derved immunforsvaret. På denne måde nedsætter Atazanavir Mylan risikoen for at udvikle sygdomme forbundet med HIV-infektion.

Atazanavir Mylan -kapsler kan anvendes af voksne og børn, der er 6 år og ældre. Lægen har ordineret Atazanavir Mylan til dig, fordi du er smittet med HIV, som fører til aids (acquired immunodeficiency syndrom – erhvervet immunodefektsyndrom). Det anvendes normalt i kombination med anden medicin mod HIV. Lægen vil tale med dig om, hvilken kombination af anden medicin og Atazanavir Mylan, der er bedst for dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Atazanavir Mylan

Tag ikke Atazanavir Mylan :

- **hvis du er allergisk** over for atazanavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Atazanavir Mylan (angivet i afsnit 6).
- **hvis du har moderate eller svære leverproblemer.** Lægen vurderer, hvor omfattende leversygdommen er, inden det afgøres, om du kan bruge Atazanavir Mylan .
- **hvis du tager et eller flere af følgende slags medicin** (se også *Brug af anden medicin sammen med Atazanavir Mylan*):
 - rifampicin, et antibiotikum, der bruges til at behandle tuberkulose
 - astemizol eller terfenadin (bruges almindeligvis til at behandle allergiske symptomer, det er medicin som muligvis kan fås uden recept); cisaprid (bruges til at behandle tilbageløb af maveindhold, nogle gange omtalt som sure opstød); pimozid (bruges til at behandle skizofreni); quinidin eller bepridil (bruges til at korrigere hjerterytme); ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, methylergonovin (bruges til at behandle migræne); og alfuzosin (bruges til at behandle forstørret blærehalskirtel (prostata))

- quetiapin (bruges til at behandle skizofreni, bipolar lidelse (manio-depressiv sygdom) og moderat til svær depression); lurasidon (bruges til behandling af skizofreni)
- medicin, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*, naturlægemiddel)
- triazolam og oralt (indtaget gennem munden) midazolam (bruges som sovemedicin eller til at behandle angst)
- simvastatin og lovastatin (bruges til at sænke mængden af kolesterol i blodet).
- produkter indeholdende grazoprevir, inklusive elbasvir/gazoprevir i fastdosis-kombination (bruges til behandling af kronisk hepatitis C infektion)

Du må ikke tage sildenafil sammen med Atazanavir Mylan, hvis sildenafil anvendes til behandling af pulmonal arteriel hypertension. Sildenafil bruges også til behandling af erektil dysfunktion (impotens). Fortæl din læge, hvis du tager sildenafil til behandling af erektil dysfunktion.

Fortæl det altid til lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Atazanavir Mylan er ikke en kur mod HIV-infektion. Du kan fortsat udvikle infektioner eller andre sygdomme, som er forbundet med HIV-infektion. Du kan stadig smitte andre med HIV, selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer.

Visse mennesker har behov for særlige hensyn, før eller mens de tager Atazanavir Mylan . Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Atazanavir Mylan, og vær sikker på, at din læge ved det:

- hvis du har hepatitis B eller C
- hvis du får tegn eller symptomer på galdesten (smerter i højre side af maven)
- hvis du har type A- eller B-blødersygdom
- hvis du er i hæmodialysebehandling

Atazanavir kan påvirke din nyrefunktion.

Der er indberettet nyresten hos patienter behandlet med atazanavir. Hvis du får tegn eller symptomer på nyresten (smerter i siden, blod i urinen, smerter ved vandladning), skal du straks kontakte lægen.

Der kan hos nogle patienter med fremskreden HIV-infektion (AIDS) og med tidligere infektion, som skyldes nedsat immunforsvar, opstå tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner. Dette kan ske kort efter at HIV-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker symptomer på infektion, skal du straks kontakte lægen. Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (som skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din HIV-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du straks informere din læge, så du kan få den nødvendige behandling.

Nogle patienter, der får flere slags antiretroviral medicin på samme tid, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Der er mange faktorer, der øger risikoen for dette: varighed af behandling med flere slags antiretroviral medicin, brug af binyrebarkhormon, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt (over-)vægt (højt BMI). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofte, knæ og skulder) og bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du informere lægen.

Gulsot er forekommet hos patienter, som tager atazanavir. Symptomerne kan være svag gul-farvning af hud og øjne. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du informere lægen.

Der er rapporteret alvorligt hududslæt, herunder Stevens-Johnsons syndrom (se afsnit 4), hos patienter, der tager atazanavir. Hvis du får udslæt, skal du straks kontakte lægen.

Hvis du bemærker ændringer i din hjerterytme (puls), skal du informere lægen.

Hos børn, der er i behandling med Atazanavir Mylan, kan det være nødvendigt at overvåge hjertet. Dit barns læge vil beslutte, hvorvidt dette er nødvendigt.

Børn

Børn under 3 måneder og som vejer under 5 kg **må ikke få denne medicin**. Anvendelse af Atazanavir Mylan til børn under 3 måneder og som vejer under 5 kg, er ikke blevet undersøgt på grund af risikoen for alvorlige komplikationer.

Brug af anden medicin sammen med Atazanavir Mylan

Du må ikke tage Atazanavir Mylan sammen med visse andre lægemidler. Disse lægemidler er nævnt i starten af afsnit 2 Brug ikke Atazanavir Mylan.

Der er anden medicin, som du ikke må tage samtidig med Atazanavir Mylan. Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er især vigtigt at nævne disse:

- anden medicin til behandling af HIV-infektion (f.eks. indinavir, nevirapin og efavirenz)
- boceprevir (anvendes til at behandle hepatitis C)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (anvendes af mænd til at behandle impotens (erektile dysfunktion))
- hvis du tager **p-piller** samtidig med Atazanavir Mylan for at forebygge graviditet, er det vigtigt, at du tager dem nøjagtigt som lægen har fortalt dig, og at du ikke glemmer en dosis
- medicin, der bruges til at behandle sygdomme, der er forbundet med indholdet af syre i maven (f.eks. antacida (syreneutraliserende), der tages 1 time før Atazanavir Mylan eller 2 timer efter Atazanavir Mylan, H₂-hæmmere som f.eks. famotidin og protonpumpehæmmere som f.eks. omeprazol)
- medicin, der sænker blodtrykket eller sænker eller ændrer hjerterytmen (amiodaron, diltiazem, systemisk lidocain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin og fluvastatin (anvendes til at sænke mængden af kolesterol i blodet)
- salmeterol (anvendes til at behandle astma)
- ciclosporin, tacrolimus og sirolimus (anvendes til at svække kroppens immunsystem)
- visse antibiotika (rifabutin, clarithromycin)
- ketoconazol, itraconazol og voriconazol (svampemiddel)
- warfarin (blodfortyndende middel, anvendes til at mindske risiko for blodpropper)
- carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, lamotrigin (anvendes mod epilepsi)
- irinotecan (anvendes til at behandle kræft)
- beroligende midler (såsom midazolam, som gives som indsprøjtning)
- buprenorphin (anvendes mod smerter og til at behandle opioidafhængighed).

Noget medicin kan påvirkes af ritonavir, som tages sammen med Atazanavir Mylan. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du bruger fluticason eller budesonid (tages gennem næsen eller indåndes, og bruges til at behandle overfølsomhedssymptomer eller astma).

Brug af Atazanavir Mylan sammen med mad og drikke

Det er vigtigt, at du tager Atazanavir Mylan sammen med mad (et måltid eller et større mellemmåltid), da dette hjælper kroppen med at optage medicinen.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Atazanavir, det aktive stof i Atazanavir Mylan, udskilles i modermælk. Du må ikke amme, mens du tager Atazanavir Mylan. Mødre med hiv-infektion frarådes at amme, da virus kan overføres gennem mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig svimmel eller uklar, må du ikke køre bil eller betjene maskiner, og du skal kontakte lægen.

Atazanavir Mylan indeholder lactose.

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter (f.eks. lactose).

3. Sådan skal du tage Atazanavir Mylan

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Sådan kan du være sikker på, at medicinen virker bedst muligt, og risikoen for, at viruset udvikler resistens over for behandlingen, er mindre.

Den anbefalede dosis til voksne er 300 mg én gang dagligt sammen med 100 mg ritonavir én gang dagligt i forbindelse med et måltid og i kombination med anden HIV-medicin. Lægen kan vælge at justere dosis af Atazanavir Mylan, hvis det er relevant i forhold til din behandling.

Til børn (mellem 6 og 18 år) vil barnets læge beslutte, hvilken dosis der skal anvendes ud fra barnets vægt. Dosis af Atazanavir Mylan -kapsler til børn beregnes ud fra barnets vægt og skal tages en gang dagligt sammen med mad og 100 mg ritonavir som vist i tabellen nedenfor:

Vægt (kg)	Atazanavir Mylan daglig dosis (mg)	Ritonavir daglig dosis* (mg)
15 til mindre end 35	200	100
> 35	300	100

*Ritonavirkapsler, -tabletter eller oral opløsning kan anvendes.

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

Det er muligt at dosis skal ændres i forbindelse med et skift fra andre formuleringer til kapsler. Lægen vil fastsætte den rigtige dosis afhængig af dit barns vægt.

Der er ingen doseringsanbefalinger for Atazanavir Mylan til børn under 3 måneder.

Tag Atazanavir Mylan sammen med mad (et måltid eller et større mellemmåltid). Kapslerne skal synkes hele. **Kapslerne må ikke åbnes.**

Hvis du har taget for mange Atazanavir Mylan -kapsler

Der kan ske gulfarvning af huden/øjnene (gulsot) og uregelmæssig hjerterytme (QTc-forlængelse) kan forekomme, hvis du eller dit barn har taget for meget Atazanavir Mylan.

Hvis du ved en fejltagelse har taget for mange Atazanavir Mylan -kapsler, skal du kontakte din HIV-læge eller nærmeste hospital og bede om råd.

Hvis du har glemt at tage Atazanavir Mylan

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den manglende dosis så hurtigt som muligt sammen med et måltid, og derefter tage næste planlagte dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til næste dosis, skal du vente og tage næste dosis til sædvanlig tid og springe den glemte dosis over. **Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.**

Hvis du holder op med at tage Atazanavir Mylan

Du må ikke holde op med at tage Atazanavir Mylan uden at have talt med lægen. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af HIV-infektion er det ikke altid let at sige, hvilke bivirkninger der skyldes atazanavir, anden medicin du tager eller selve HIV-infektionen. Kontakt lægen, hvis du lægger mærke til ændringer i helbredet.

Under HIV-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve HIV-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- Der er rapporteret om hududslæt og kløe, som i nogle tilfælde kan være alvorligt. Udslættet forsvinder som regel inden for 2 uger uden at atazanavir-behandlingen ændres. Der kan udvikles alvorligt udslæt i forbindelse med andre symptomer, som kan være alvorlige. Stop straks med at tage Atazanavir Mylan og tal med lægen, hvis du får alvorligt udslæt eller udslæt med influenza-lignende symptomer, blærer, feber, forkølelssår, muskel- eller ledsmerter, hævelse i ansigtet, øjenbetændelse, som forårsager røde øjne (konjunktivitis), smertefulde, varme eller røde knuder.
- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene på grund af højt indhold af bilirubin i blodet er hyppigt rapporteret. Denne bivirkning er normalt ikke farlig for voksne eller spædbørn, der er ældre end 3 måneder; men den kan være et symptom på et alvorligt problem. Tal straks med lægen, hvis din hud eller det hvide i øjnene bliver gult.
- Ændringer i hjertets måde at slå på (hjerterytmændringer) kan i nogle tilfælde opstå. Tal straks med din læge, hvis du bliver svimmel, ør, eller hvis du pludseligt besvimer. Det kan være symptomer på et alvorligt hjerteproblem.
- Leverproblemer kan forekomme mindre hyppigt. Din læge bør tage blodprøver før og under behandling med Atazanavir Mylan. Hvis du har leverproblemer, herunder hepatitis B eller C infektion, kan du opleve, at dine leverproblemer forværres. Tal straks med lægen, hvis du får mørkfarvet (tefarvet) urin, kløe, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, mavesmerter, lys afføring eller kvalme.
- Galdeblæreproblemer kan forekomme mindre hyppigt hos personer, der tager Atazanavir Mylan. Symptomerne på problemer med galdeblæren kan omfatte smerter i den højre side af maven eller midt i den øverste del af maven, kvalme, opkastning, feber eller gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene.
- Atazanavir kan påvirke din nyrefunktion.
- Nyresten kan forekomme mindre hyppigt hos personer, der tager Atazanavir Mylan. Tal straks med lægen, hvis du får symptomer på nyresten, som kan være smerter i lænden eller den nederste del af maven, blod i urinen eller smerter i forbindelse med vandladning.

Følgende andre bivirkninger er rapporteret hos patienter, som har været behandlet med atazanavir: Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- opkastning, diarré, smerter i bughulen (ubehagelige mavesmerter), kvalme, fordøjelsesbesvær
- voldsom træthed

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- følelsesløshed, svaghed, prikken eller smerte i arme og ben (perifer neuropati)
- overfølsomhed (allergisk reaktion)
- usædvanlig træthed eller svaghed
- vægttab, vægtøgning, manglende appetit, øget appetit
- depression, angst, søvnforstyrrelser

- desorientering, hukommelsestab, svimmelhed, søvnighed, abnorme drømme
- besvimelse, højt blodtryk
- vejrtrækningsbesvær
- betændelse i bugspytkirtlen, irritation af slimhinden i mavesækken, sår i munden og forkølelsessår, smagsforstyrrelse, luft i maven, tør mund, udspilet mave
-
- angioødem (voldsom hævelse af hud og andre steder, som oftest læber og øjne)
- svind af muskelmasse, ledsmerter, muskelsmerter
- nyrebetændelse (interstitiel nefritis), blod i urinen (hæmaturi), for meget protein i urinen, hyppig vandladning
- brystforstørrelse hos mænd
- brystmerter, utilpashed, feber
- søvnløshed

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- gangforstyrrelser
- væskeophobningerforstørrelse af lever og milt
- opsamling af væske under huden, eksem, udvidelse af årener
- muskelsmerter og muskelømhed på grund af svaghed, der ikke er forårsaget af motion
- nyresmerter

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel.

Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Flasker: Skal anvendes inden for 90 dage efter åbning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Atazanavir Mylan indeholder:

Atazanavir Mylan 150 mg hårde kapsler

- Aktivt stof: atazanavir. Hver kapsel indeholder 150 mg atazanavir (som sulfat).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat (se afsnit 2, Atazanavir Mylan indeholder lactose) crospovidon, magnesiumstearat. Indholdsstoffer i kapselskal og prægeblæk: rød jernoxid (E172), titandioxid (E171), patent blue V (E131), gelatin, shellac, propylenglycol, koncentreret ammoniakopløsning, sort jernoxid (E172), kaliumhydroxid.

Atazanavir Mylan 200 mg hårde kapsler

- Aktivt stof: atazanavir. Hver kapsel indeholder 200 mg atazanavir (som sulfat).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat (se afsnit 2, Atazanavir Mylan indeholder lactose) crospovidon, magnesiumstearat. Indholdsstoffer i kapselskal og prægeblæk: titandioxid (E171), indigotin (E132), gul jernoxid (E172), patent blue V (E131), gelatin, shellac, propylenglycol, koncentreret ammoniakopløsning, sort jernoxid (E172), kaliumhydroxid.

Atazanavir Mylan 300 mg hårde kapsler

- Aktivt stof: atazanavir. Hver kapsel indeholder 300 mg atazanavir (som sulfat).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, crospovidon, magnesiumstearat. Indholdsstoffer i kapselskal og prægeblæk: gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), titandioxid (E171), patent blue V (E131), gelatin, shellac, propylenglycol, koncentreret ammoniakopløsning, sort jernoxid (E172), kaliumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Atazanavir Mylan 150 mg hårde kapsler er gennemsvigtigt grønblå og blå kapsler med 'MYLAN' trykt over 'AR150' med sort blæk på overdelen og underdelen.

Atazanavir Mylan 200 mg hårde kapsler er blå og gennemsvigtigt grønblå kapsler med 'MYLAN' trykt over 'AR200' med sort blæk på overdelen og underdelen.

Atazanavir Mylan 300 mg hårde kapsler er røde og gennemsvigtigt grønblå kapsler med 'MYLAN' trykt over 'AR300' med sort blæk på overdelen og underdelen.

Atazanavir Zonisamide Mylan 150 mg hårde kapsler

Lægemidlet fås i blisterpakninger, der indeholder 60 eller 60 × 1 (enkeltdosis) kapsler eller i flasker med 60 hårde kapsler.

Atazanavir Zonisamide Mylan 200 mg hårde kapsler

Lægemidlet fås i blisterpakninger, der indeholder 30, 60 eller 60 × 1 (enkeltdosis) kapsler eller i flasker med 60 hårde kapsler.

Atazanavir 300 mg hårde kapsler

Lægemidlet fås i blisterpakninger, der indeholder 30 eller 30 × 1 (enkeltdosis) kapsler eller i flasker med 30 eller 90 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Producent

McDermott Laboratories under forretningsnavnet Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irland

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, H-2900 Ungarn

Mylan B.V., Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten, Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Mylan AB

Tlf: +46 855 522 750

(Sverige)

Deutschland

Mylan dura GmbH

Tel: +49-(0) 6172 888 01

EestiBGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Mylan S.A.S.

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland

Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Mylan AB

Tel: +46 855 522 750

Lietuva

BGP Products UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan B.V.

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan AB

Tel: +46 855 522 750

(Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel: +48 22 564 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: +351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.

Tel: +386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s r. o

Tel: +421 2 32 199 100

(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A

Tel: +39 02 612 46921

Suomi/Finland

Mylan OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.

Τηλ: + 357 99403969

Sverige

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

Latvija

BGP Products SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.