VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 100 mg harde kapsler
REYATAZ 150 mg harde kapsler
REYATAZ 200 mg harde kapsler
REYATAZ 300 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

REYATAZ 100 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 100 mg atazanavir (som sulfat).

Hjelpestoff med kjent effekt: 54,79 mg laktose pr kapsel.

REYATAZ 150 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 150 mg atazanavir (som sulfat).

Hjelpestoff med kjent effekt: 82,18 mg laktose pr kapsel.

REYATAZ 200 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 200 mg atazanavir (som sulfat).

Hjelpestoff med kjent effekt: 109,57 mg laktose pr kapsel.

REYATAZ 300 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 300 mg atazanavir (som sulfat).

Hjelpestoff med kjent effekt: 164,36 mg laktose pr kapsel.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

REYATAZ 100 mg harde kapsler

Ugjennomsiktige blå og hvite kapsler påtrykt med hvitt og blått blekk, med "BMS 100 mg" på en halvdel og "3623" på den andre.

REYATAZ 150 mg harde kapsler

Ugjennomsiktige blå og koboltblå kapsler påtrykt med hvitt og blått blekk, med "BMS 150 mg" på én halvdel og "3624" på den andre.

REYATAZ 200 mg harde kapsler

Ugjennomsiktige blå kapsler påtrykt med hvitt blekk, med "BMS 200 mg" på én halvdel og "3631" på den andre.

REYATAZ 300 mg harde kapsler

Ugjennomsiktige rød og blå kapsler påtrykt med hvitt blekk, med "BMS 300 mg" på én halvdel og "3622" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

Pediatrisk pasienter (6 år inntil 18 år og som veier minst 15 kg))
Dosen av atazanavir kapsler til pediatriske pasienter er basert på kroppsvekt, som vist i tabell 1, og skal ikke overskride den anbefalte dosen til voksne. REYATAZ kapsler må tas med ritonavir og skal tas sammen med mat.

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

Kroppsvekt (kg)	REYATAZ-dose én gang daglig	ritonavirdose én gang daglig[a]
15 til mindre enn 35	200 mg	100 mg
minst 35	300 mg	100 mg

[a] Ritonavir kapsler, tabletter eller mikstur.

Pediatriske pasienter (minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg): REYATAZ pulver er tilgjengelig for pediatriske pasienter som er minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg (se preparatomtalen for REYATAZ pulver). Det er anbefalt å bytte fra REYATAZ pulver til REYATAZ kapsler så snart pasientene greier å svelge kapsler konsekvent.

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering nødvendig. REYATAZ med ritonavir anbefales ikke til pasienter i hemodialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

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

Graviditet og etter fødselen
Under svangerskapets andre og tredje trimester:
REYATAZ 300 mg med ritonavir 100 mg vil muligens ikke gi tilstrekkelig eksponering for atazanavir, særlig når atazanaviraktiviteten eller hele regimet kan bli satt i fare på grunn av legemiddelresistens. Fordi det er begrensede data tilgjengelig og fordi det er variasjoner mellom gravide pasienter kan det vurderes å benytte terapeutisk legemiddelovervåkning for å sikre adekvat eksponering.

Risiko for ytterligere nedsatt atazanavireksponering er forventet når atazanavir gis sammen med legemidler som er kjent for å redusere dets eksponering (for eksempel tenofovirdisoproksil eller H_2-reseptorantagonister).
- Hvis tenofovirdisoproksil eller en H_2-reseptorantagonist er nødvendig, kan en doseøkning til REYATAZ 400 mg med ritonavir 100 mg med terapeutisk legemiddelovervåkning vurderes (se pkt. 4.6 og 5.2).
- Det anbefales ikke å bruke REYATAZ med ritonavir til gravide pasienter som får både tenofovirdisoproksil og en H_2-reseptorantagonist.

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

Etter fødselen:
Etter en mulig nedsatt atazanavireksponering under andre og tredje trimester kan atazanavireksponeringene øke i løpet av de to første månedene etter fødselen (se pkt. 5.2). Derfor må pasienter som nylig har født følges tett opp med hensyn på bivirkninger.
- I denne tiden bør pasienter som nylig har født følge samme doseringsanbefalinger som for ikke-gravide pasienter, inkludert de som får legemidler som ved samtidig bruk er kjent for å påvirke atazanavireksponeringen (se pkt. 4.5).

Pediatriske pasienter (under 3 måneder)
REYATAZ bør ikke brukes til barn under 3 måneder på grunn av forhold vedrørende sikkerhet, spesielt med tanke på den potensielle risikoen for kernikterus.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Kapslene skal svelges hele.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

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

Kombinasjon med rifampicin (se pkt. 4.5).

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

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

Samtidig administrasjon med legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert fast dose-kombinasjon elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med fast dose-kombinasjon glekaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5).

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

Samtidig administrasjon med apalutamid (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig administrasjon av REYATAZ med ritonavir ved doser på mer enn 100 mg én gang daglig har ikke blitt klinisk evaluert. Bruk av høyere doser av ritonavir kan endre sikkerhetsprofilen til atazanavir (virkninger på hjertet, hyperbilirubinemi), og anbefales derfor ikke. Bare når atazanavir med ritonavir blir administrert samtidig med efavirenz kan en doseøkning av ritonavir til 200 mg én gang daglig vurderes. I så fall er nøye klinisk monitorering påkrevd (se Interaksjon med andre legemidler nedenfor).

<u>Pasienter med andre sykdommer samtidig</u>

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

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

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

QT-forlengelse: Doserelaterte asymptomatiske forlengelser av PR-intervaller med REYATAZ er sett i kliniske studier. Man bør være varsom med legemidler som er kjent for å indusere PR-forlengelser. Hos pasienter som allerede har ledningsforstyrrelser (2. grad eller høyere atrioventrikulært blokk eller kompleks greinblokk) bør REYATAZ brukes med varsomhet, og bare hvis fordelene er større enn

risikoen (se pkt. 5.1). Det må utvises spesiell forsiktighet når REYATAZ forskrives sammen med legemidler som har potensial til å forlenge QT-intervallet og/eller hos pasienter som allerede har risikofaktorer (bradykardi, medfødt QT-forlengelse, elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.8 og 5.3)).

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

Vekt og metabolske parametre

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

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

Hyperbilirubinemi

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

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

Seponering av ritonavir kun under kontrollerte betingelser

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

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

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

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

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

Gallesteinssykdom

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

Kronisk nyresykdom

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

Nyresteinsykdom

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

Immunt reaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Utslett og assosierte syndromer

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

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

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

Interaksjon med andre legemidler

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

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

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

PDE5-hemmere som brukes til behandling av erektil dysfunksjon: særlig forsiktighet bør utvises ved forskrivning av PDE5-hemmere (sildenafil, tadalafil eller vardenafil) for behandling av erektil dysfunksjon hos pasienter som får REYATAZ. Samtidig administrasjon av REYATAZ med disse legemidlene forventes å øke konsentrasjonen av disse vesentlig, og kan føre til PDE5-assosierte bivirkninger som hypotensjon, synsforstyrrelser og priapisme (se pkt. 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

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

Hjelpestoffer

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Når REYATAZ og ritonavir administreres samtidig, er det mulig at den metabolske interaksjonsprofilen for ritonavir kan dominere fordi ritonavir er en mer potent CYP3A4-hemmer enn atazanavir. Preparatomtalen for ritonavir må konsulteres før behandling med REYATAZ og ritonavir settes i gang.

Atazanavir metaboliseres i leveren via CYP3A4. Det hemmer CYP3A4. REYATAZ skal derfor ikke brukes samtidig med legemidler som er substrater for CYP3A4 og har et smalt terapeutisk vindu: kvetiapin, lurasidon, afluzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, oralt administrert midazolam, lomitapid og ergotalkaloider, spesielt ergotamin og dihydroergotamin (se pkt. 4.3).
Samtidig administrasjon av REYATAZ med legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert fast dosekombinasjonen elbasvir/grazoprevir er kontraindisert. Dette skyldes en økning i plasmakonsentrasjoner av grazoprevir og elbasvir og en mulighet for økt risiko for ALAT-økning forbundet med økt konsentrasjon av grazoprevir (se pkt. 4.3). Samtidig administrasjon av REYATAZ med fast dosekombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir er kontraindisert. Dette skyldes den potensielle risikoen for ALAT-økning forbundet med signifikant økte konsentrasjoner av glekaprevir og pibrentasvir i plasma (se pkt. 4.3).

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

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

Tabell 2: Interaksjoner mellom REYATAZ og andre legemidler

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
MIDLER MOT HCV		
Grazoprevir 200 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig)	Atazanavir AUC: ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atazanavir C_{max}: ↑12 % (↑1 % ↑24 %) Atazanavir C_{min}: ↑23 % (↑13 % ↑134 %) Grazoprevir AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) Grazoprevir C_{max}: ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Grazoprevir C_{min}: ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %) Konsentrasjonen av grazoprevir økte kraftig når det ble gitt samtidig med atazanavir/ritonavir.	Samtidig administrasjon av REYATAZ og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert på grunn av en betydelig økning i plasmakonsentrasjonen av grazoprevir som er assosiert med en mulig økt risiko for forhøyede ALAT-verdier (se pkt. 4.3).
Elbasvir 50 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig)	Atazanavir AUC: ↑7 % (↓2 % ↑17 %) Atazanavir C_{max}: ↑2 % (↓4 % ↑8 %) Atazanavir C_{min}: ↑15 % (↑2 % ↑29 %) Elbasvir AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) Elbasvir C_{max}: ↑315 % (↑246 % ↑397 %) Elbasvir C_{min}: ↑545 % (↑451 % ↑654 %) Konsentrasjonen av elbasvir økte når det ble gitt samtidig med atazanavir/ritonavir.	
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voksilaprevir 100 mg enkeltdose* (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig)	Sofosbuvir AUC: ↑40 % (↑25 % ↑57 %) Sofosbuvir C_{max}: ↑29 % (↑9 % ↑52 %) Velpatasvir AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) Velpatasvir C_{max}: ↑29 % (↑7 % ↑56 %) Voksilaprevir AUC: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) Voksilaprevir C_{max}: ↑342 % (↑265 % ↑435 %) *Grenseverdier for manglende farmakokinetisk interaksjon 70–143 % Effekt på atazanavir- og ritonavir-eksponering er ikke undersøkt. Forventet: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir Interaksjonsmekanismen mellom REYATAZ/ritonavir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir er hemming av OATP1B, P-gp og CYP3A.	Samtidig administrasjon av REYATAZ med preparater som inneholder voksilaprevir forventes å øke konsentrasjonen av voksilaprevir. Samtidig administrasjon av REYATAZ og behandlingsregimer med voksilaprevir er ikke anbefalt.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Glekaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig*)	Glekaprevir AUC: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) Glekaprevir C_{max}: ↑306 % (↑215 % ↑423 %) Glekaprevir C_{min}: ↑1330 % (↑885 % ↑1970 %) Pibrentasvir AUC: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) Pibrentasvir C_{max}: ↑29 % (↑15 % ↑45 %) Pibrentasvir C_{min}: ↑129 % (↑95 % ↑168 %) *Effekt av atazanavir og ritonavir på første dose av glekaprevir og pibrentasvir er rapportert.	Samtidig administrasjon av REYATAZ med glekaprevir/pibrentasvir er kontraindisert på grunn av den potensielle risikoen for ALAT-økning forbundet med signifikant økte konsentrasjoner av glekaprevir og pibrentasvir i plasma (se pkt. 4.3)
BLODPLATEHEMMERE		
Tikagrelor	Mekanismen for interaksjonen er-CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Samtidig administrasjon av REYATAZ med tikagrelor anbefales ikke på grunn av den potensielle økningen i den blodplatehemmende aktiviteten til tikagrelor.
Klopidogrel	Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Samtidig administrasjon med klopidogrel anbefales ikke på grunn av den potensielle reduksjonen i den blodplatehemmende aktiviteten til klopidogrel.
Prasugrel	Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Dosejustering er ikke nødvendig når prasugrel administreres samtidig med REYATAZ (med eller uten ritonavir).
ANTIRETROVIRALE MIDLER		
Proteasehemmere: Samtidig administrasjon av REYATAZ/ritonavir og andre proteasehemmere er ikke undersøkt, men forventes å øke eksponeringen av andre proteasehemmere. Slik samtidig administrasjon anbefales derfor ikke.		
Ritonavir 100 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg én gang daglig) Studier utført på hiv-infiserte pasienter.	Atazanavir AUC: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)* Atazanavir C_{max}: ↑120 % (↑56 % ↑211 %)* Atazanavir C_{min}: ↑713 % (↑359 % ↑1339 %)* *I en kombinasjonsanalyse ble atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg (n = 33) sammenlignet med atazanavir 400 mg uten ritonavir (n = 28). Mekanismen for interaksjon mellom atazanavir og ritonavir er hemming av CYP3A4.	Ritonavir 100 mg én gang daglig brukes som farmakokinetisk forsterker for atazanavir.
Indinavir	Indinavir er forbundet med indirekte ukonjugert hyperbilirubinemi på grunn av hemming av UGT.	Samtidig administrasjon av REYATAZ og indinavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTIs)		
Lamivudin 150 mg to ganger daglig + zidovudin 300 mg to ganger daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Ingen signifikant effekt på lamivudin- og zidovudinkonsentrasjonene ble observert	På grunnlag av disse dataene og fordi det ikke forventes at ritonavir vil ha noen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til NRTIs, forventes det ikke at samtidig administrasjon av disse legemidlene og REYATAZ vil medføre en signifikant endring i eksponeringen for legemidlene som ble administrert samtidig
Abakavir	Samtidig administrasjon av abakavir og REYATAZ forventes ikke å signifikant endre eksponeringen for abakavir.	
Didanosin (bufrede tabletter) 200 mg/stavudin 40 mg, begge enkeltdoser (atazanavir 400 mg enkeltdose)	Atazanavir, samtidig administrasjon med ddI+d4T (fastende) Atazanavir AUC: ↓87 % (↓92 % ↓79 %) Atazanavir C_{max}: ↓89 % (↓94 % ↓82 %) Atazanavir C_{min}: ↓84 % (↓90 % ↓73 %) Atazanavir, dosert 1 time etter ddI+d4T (fastende) Atazanavir AUC: ↔3 % (↓36 % ↑67 %) Atazanavir C_{max}: ↑12 % (↓33 % ↑18 %) Atazanavir C_{min}: ↔3 % (↓39 % ↑73 %) Atazanavirkonsentrasjonene ble kraftig redusert ved samtidig administrasjon med didanosin (bufrede tabletter) og stavudin. Mekanismen for interaksjonen er redusert oppløselighet av atazanavir ved økt pH, som skyldes et antacidum i didanosin bufrede tabletter. Det ble ikke observert noen signifikant effekt på konsentrasjonene av didanosin og stavudin.	Didanosin skal tas på fastende mage 2 timer etter REYATAZ tatt sammen med mat. Samtidig administrasjon av stavudin og REYATAZ forventes ikke å signifikant endre eksponeringen for stavudin.
Didanosin (enterodrasjerte kapsler) 400 mg enkeltdose (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Didanosin (med mat) Didanosin AUC: ↓34 % (↓41 % ↓27 %) Didanosin C_{max}: ↓38 % (↓48 % ↓26 %) Didanosin C_{min}: ↑25 % (↓8 % ↑69 %) Det ble ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonene ved samtidig administrasjon med enterodrasjert didanosin, men administrasjon sammen med mat reduserte didanosinkonsentrasjonene.	

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig) 300 mg tenofovirdisoproksilfumarat tilsvarer 245 mg tenofovirdisoproksil. Studier utført på hiv-infiserte pasienter	Atazanavir AUC: ↓22 % (↓35 % ↓6 %) * Atazanavir C_{max}: ↓16 % (↓30 % ↔0 %) * Atazanavir C_{min}: ↓23 % (↓43 % ↑2 %) * * I en kombinasjonsanalyse av flere kliniske studier ble atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg administrert samtidig med tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg (n = 39) sammenlignet med atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg (n = 33). Effekten av REYATAZ/ritonavir i kombinasjon med tenofovirdisoproksilfumarat hos behandlingserfarne pasienter har blitt demonstrert i klinisk studie 045 og hos behandlingsnaive pasienter i klinisk studie 138 (se pkt. 4.8 og 5.1). Mekanismen for interaksjonen mellom atazanavir og tenofovirdisoproksilfumarat er ukjent.	Ved samtidig administrasjon med tenofovirdisoproksilfumarat anbefales det at REYATAZ 300 mg gis sammen med ritonavir 100 mg og tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg (som en enkeltdose med mat).
Tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig) 300 mg tenofovirdisoproksilfumarat tilsvarer 245 mg tenofovirdisoproksil.	Tenofovirdisoproksilfumarat AUC: ↑37 % (↑30 % ↑45 %) Tenofovirdisoproksilfumarat C_{max}: ↑34 % (↑20 % ↑51 %) Tenofovirdisoproksilfumarat C_{min}: ↑29 % (↑21 % ↑36 %)	Pasienter skal monitoreres nøye for tenofovirdisoproksilfumarat-assosierte bivirkninger, inkludert renale sykdommer.
Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Atazanavir (pm): alle administrert med mat Atazanavir AUC: ↔0 %(↓9 % ↑10 %)* Atazanavir C_{max}: ↑17 %(↑8 % ↑27 %)* Atazanavir C_{min}: ↓42 %(↓51 % ↓31 %)*	Samtidig administrasjon av efavirenz og REYATAZ anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Efavirenz 600 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 200 mg én gang daglig)	Atazanavir (pm): alle administrert med mat Atazanavir AUC: ↔6 % (↓10 % ↑26 %)*/** Atazanavir C_{max}: ↔9 % (↓5 % ↑26 %)*/** Atazanavir C_{min}: ↔12 % (↓16 % ↑49 %)*/** *Ved sammenligning med REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig om kvelden uten efavirenz. Denne reduksjonen av atazanavir C_{min} kan virke negativt på effekten av atazanavir. Mekanismen for interaksjonen mellom efavirenz og atazanavir er induksjon av CYP3A4. **Basert på historisk sammenligning.	

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Nevirapin 200 mg to ganger daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig) Studie utført på hiv-infiserte pasienter.	Nevirapin AUC: ↑26 % (↑17 % ↑36 %) Nevirapin C_{max}: ↑21 % (↑11 % ↑32 %) Nevirapin C_{min}: ↑35 % (↑25 % ↑47 %) Atazanavir AUC: ↓19 % (↓35 % ↑2 %)* Atazanavir C_{max}: ↔2 % (↓15 % ↑24 %)* Atazanavir C_{min}: ↓59 % (↓73 % ↓40 %)* *Ved sammenligning med REYATAZ 300 mg og ritonavir 100 mg uten nevirapin. Denne reduksjonen av atazanavir C_{min} kan virke negativt på effekten av atazanavir. Mekanismen for interaksjonen mellom nevirapin og atazanavir er induksjon av CYP3A4.	Samtidig administrasjon av nevirapin og REYATAZ anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Integrasehemmere		
Raltegravir 400 mg to ganger daglig (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC: ↑ 41 % Raltegravir C_{max} : ↑ 24 % Raltegravir C_{12hr} : ↑ 77 % Mekanismen for interaksjonen er hemming av UGT1A1.	Dosejustering er ikke nødvendig for raltegravir.
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg to ganger daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Klaritromycin AUC: ↑94 % (↑75 % ↑116 %) Klaritromycin C_{max}: ↑50 % (↑32 % ↑71 %) Klaritromycin C_{min}: ↑160 % (↑135 % ↑188 %) 14-OH klaritromycin 14-OH klaritromycin AUC: ↓70 % (↓74 % ↓66 %) 14-OH klaritromycin C_{max}: ↓72 % (↓76 % ↓67 %) 14-OH klaritromycin C_{min}: ↓62 % (↓66 % ↓58 %) Atazanavir AUC: ↑28 % (↑16 % ↑43 %) Atazanavir C_{max}: ↔6 % (↓7 % ↑20 %) Atazanavir C_{min}: ↑91 % (↑66 % ↑121 %) Dosereduksjon av klaritromycin kan medføre subterapeutisk konsentrasjon av 14-OH klaritromycin. Mekanismen for interaksjonen mellom klaritromycin og atazanavir er hemming av CYP3A4.	Det kan ikke gis anbefalinger om dosereduksjon. Forsiktighet bør derfor utvises dersom REYATAZ blir administrert samtidig med klaritromycin.
ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol 200 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Det er ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonene.	Ketokonazol og itrakonazol bør brukes med forsiktighet med REYATAZ/ritonavir. Høye doser av ketokonazol og itrakonazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.
Itrakonazol	Itrakonazol er, som ketokonazol, en potent hemmer så vel som substrat for CYP3A4.	

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
	Basert på data fra andre forsterkede proteasehemmere og ketokonazol, der AUC for ketokonazol viste en tredobbel økning, antas det at REYATAZ/ritonavir øker konsentrasjonene av ketokonazol og itrakonazol.	
Vorikonazol 200 mg to ganger daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig) Personer med minst ett fungerende CYP2C19-allel.	Vorikonazol AUC: ↓33 % (↓42 % ↓22 %) Vorikonazol C_{max}: ↓10 % (↓22 % ↓4 %) Vorikonazol C_{min}: ↓39 % (↓49 % ↓28 %) Atazanavir AUC: ↓12 % (↓18 % ↓5 %) Atazanavir C_{max}: ↓13 % (↓20 % ↓4 %) Atazanavir C_{min}: ↓ 20 % (↓28 % ↓10 %) Ritonavir AUC: ↓12 % (↓17 % ↓7 %) Ritonavir C_{max}: ↓9 % (↓17 % ↔0 %) Ritonavir C_{min}: ↓25 % (↓35 % ↓14 %) Hos de fleste pasientene med minst ett funksjonelt CYP2C19-allel forventes en reduksjon i eksponering av både vorikonazol og atazanavir.	Samtidig administrasjon av vorikonazol og REYATAZ med ritonavir anbefales ikke med mindre bruk av vorikonazol er berettiget ut fra en nytte-/risikovurdering for pasienten (se pkt. 4.4). Når det er nødvendig med behandling med vorikonazol bør genotyping av pasientens CYP2C19 utføres dersom dette er mulig. Dersom kombinasjonen ikke kan unngås er derfor følgende anbefalinger gitt på bakgrunn av CYP2C19-status: - hos pasienter med minst ett funksjonelt CYP2C19-allel anbefales tett klinisk monitorering for tap av effekt av både vorikonazol (kliniske tegn) og atazanavir (virologisk respons). - hos pasienter uten et funksjonelt CYP2C19-allel anbefales tett klinisk og laboratoriemonitorering av vorikonazolassosierte bivirkninger. Dersom genotyping ikke er mulig bør full monitorering av sikkerhet og effekt gjennomføres.
Vorikonazol 50 mg to ganger daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig) Personer uten et funksjonelt CYP2C19 allel.	Vorikonazol AUC: ↑561 % (↑451 % ↑699 %) Vorikonazol C_{max}: ↑438 % (↑355 % ↑539 %) Vorikonazol C_{min}: ↑765 % (↑571 % ↑1020 %) Atazanavir AUC: ↓20 % (↓35 % ↓3 %) Atazanavir C_{max}: ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) Atazanavir C_{min}: ↓31 % (↓46 % ↓13 %) Ritonavir AUC: ↓11 % (↓20 % ↓1 %) Ritonavir C_{max}: ↓11 % (↓24 % ↑4 %) Ritonavir C_{min}: ↓19 % (↓35 % ↑1 %) Hos et lite antall pasienter uten et funksjonelt CYP2C19-allel forventes signifikant forhøyet eksponering av vorikonazol.	
Flukonazol 200 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg én gang daglig)	Konsentrasjonene av atazanavir og flukonazol ble ikke signifikant endret når REYATAZ/ritonavir ble administrert samtidig med flukonazol.	Dosejusteringer er ikke nødvendig for flukonazol og REYATAZ.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifabutin 150 mg to ganger ukentlig (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg én gang daglig)	Rifabutin AUC: ↑48 % (↑19 % ↑84 %)** Rifabutin C_{max}: ↑149 % (↑103 % ↑206 %)** Rifabutin C_{min}: ↑40 % (↑5 % ↑87 %)** 25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑990 % (↑714 % ↑1361 %)** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{max}: ↑677 % (↑513 % ↑883 %)** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{min}: ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %)** **Ved sammenligning med 150 mg rifabutin én gang daglig alene. Total rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑119 % (↑78 % ↑169 %) I forutgående studier ble ikke farmakokinetikken til atazanavir påvirket av rifabutin.	Når gitt sammen med REYATAZ er den anbefalte dosen av rifabutin 150 mg 3 ganger per uke på fastsatte dager (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Økt monitorering av rifabutinassosierte bivirkninger, inkludert nøytropeni og uveitt, er berettiget på grunn av en forventet økning i eksponering av rifabutin. Videre dosereduksjon av rifabutin til 150 mg to ganger ukentlig på fastsatte dager er anbefalt for pasienter som ikke tolererer dosen på 150 mg 3 ganger per uke. En bør merke seg at doseringen på 150 mg to ganger ukentlig muligens ikke gir en optimal eksponering for rifabutin, noe som kan føre til en risiko for rifamycinresistens og behandlingssvikt. Ingen dosejustering er nødvendig for REYATAZ.
Rifampicin	Rifampicin er en sterk CYP3A4-induser og har vist å forårsake en reduksjon i atazanavir AUC på 72 %, som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling. Forsøk på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av REYATAZ eller andre proteasehemmere med ritonavir førte til høye frekvenser av leverbivirkninger.	Samtidig bruk av rifampicin og REYATAZ er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIPSYKOTIKA		
Kvetiapin	Kvetiapinkonsentrasjonen forventes å øke på grunn av at REYATAZ hemmer CYP3A4.	Samtidig administrasjon av kvetiapin og REYATAZ er kontraindisert siden REYATAZ kan øke kvetiapinrelatert toksisitet. Økt plasmakonsentrasjon av kvetiapin kan føre til koma (se pkt. 4.3).
Lurasidon	REYATAZ forventes å øke plasmanivået av lurasidon på grunn av CYP3A4-hemming.	Samtidig administrasjon av lurasidon med REYATAZ er kontraindisert, ettersom det kan øke lurasidonrelatert toksisitet (se pkt. 4.3)

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
SYRENØYTRALISERENDE MIDLER		
H_2-reseptorantagonister		
Uten tenofovir		
Hos hiv-infiserte pasienter med den anbefalte atazanavir-/ritonavirdosen på 300/100 mg én gang daglig		**Hos pasienter som ikke tar tenofovir** bør en dose tilsvarende famotidin 20 mg to ganger daglig ikke overskrides dersom REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg administreres sammen med en H_2-reseptorantagonist. Hvis det er behov for en høyere dose av en H_2-reseptorantagonist (f.eks. famotidin 40 mg to ganger daglig eller tilsvarende), kan en økning av REYATAZ-/ritonavirdosen fra 300/100 mg til 400/100 mg vurderes.
Famotidin 20 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC: ↓18 % (↓25 % ↑1 %) Atazanavir C_{max}: ↓20 % (↓32 % ↓7 %) Atazanavir C_{min}: ↔1 % (↓16 % ↑18 %)	
Famotidin 40 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC: ↓23 % (↓32 % ↓14 %) Atazanavir C_{max}: ↓23 % (↓33 % ↓12 %) Atazanavir C_{min}: ↓20 % (↓31 % ↓8 %)	
Hos friske frivillige med en økt dose atazanavir/ritonavir på 400/100 mg én gang daglig		
Famotidin 40 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC: ↔3 % (↓14 % ↑22 %) Atazanavir C_{max}: ↔2 % (↓13 % ↑8 %) Atazanavir C_{min}: ↓14 % (↓32 % ↑8 %)	
Med tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig (tilsvarende 245 mg tenofovirdisoproksil)		
Hos hiv-infiserte pasienter med den anbefalte atazanavir-/ritonavirdosen på 300/100 mg én gang daglig		**Hos pasienter som tar tenofovirdisoproksilfumarat:** Hvis REYATAZ/ritonavir administreres samtidig med både tenofovirdisoproksilfumarat og en H_2-reseptorantagonist anbefales en doseøkning for REYATAZ til 400 mg med 100 mg ritonavir. En dose tilsvarende famotidin 40 mg to ganger daglig bør ikke overskrides.
Famotidin 20 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC: ↓21 % (↓34 % ↓4 %)* Atazanavir C_{max}: ↓21 % (↓36 % ↓4 %)* Atazanavir C_{min}: ↓19 % (↓37 % ↑5 %)*	
Famotidin 40 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC: ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* Atazanavir C_{max}: ↓23 % (↓36 % ↓8 %)* Atazanavir C_{min}: ↓25 % (↓47 % ↑7 %)*	
Hos hiv-infiserte pasienter med en økt atazanavir-/ritonavirdose på 400/100 mg én gang daglig		
Famotidin 20 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC: ↑18 % (↑6,5 % ↑30 %)* Atazanavir C_{max}: ↑18 % (↑6,7 % ↑31 %)* Atazanavir C_{min}: ↑24 % (↑10 % ↑39 %)*	
Famotidin 40 mg to ganger daglig	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 én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig og tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg, alle som enkeltdoser tatt med mat. Sammenlignet med atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg *uten tenofovirdisoproksilfumarat,* forventes atazanavirkonsentrasjonene å minske med ytterligere omtrent 20 %. Mekanismen for interaksjonen er nedsatt løselighet av atazanavir på grunn av økt intragastrisk pH ved bruk av H_2-blokkere.	

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

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
ANTIKOAGULANTER		
Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAKs)		
Apiksaban **Rivaroksaban**	Potensiale for økt konsentrasjon av apiksaban og rivaroksaban kan føre til en økt risiko for blødning. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 og P-gp forårsaket av REYATAZ/ritonavir. Ritonavir er en sterk hemmer av både CYP3A4 og P-gp. REYATAZ er en CYP3A4-hemmer. Det er ukjent om REYATAZ er en potensiell hemmer av P-gp, og dette kan ikke utelukkes.	Samtidig administrering av apiksaban eller rivaroksaban med REYATAZ med ritonavir anbefales ikke.
Dabigatran	Potensiale for økt konsentrasjon av dabigatran kan føre til en økt risiko for blødning. Mekanismen for interaksjonen er hemming av P-gp. Ritonavir er en sterk P-gp-hemmer. Det er ukjent om REYATAZ er en potensiell hemmer av P-gp, og dette kan ikke utelukkes.	Samtidig administrering av dabigatran og REYATAZ med ritonavir anbefales ikke.
Edoksaban	Potensiale for økt konsentrasjon av edoksaban kan føre til en økt risiko for blødning. Mekanismen for interaksjonen er hemming av P-gp forårsaket av REYATAZ/ritonavir. Ritonavir er en sterk P-gp-hemmer. Det er ukjent om REYATAZ er en potensiell hemmer av P-gp, og dette kan ikke utelukkes.	Utvis forsiktighet når edoksaban brukes samtidig med REYATAZ. Vennligst se pkt. 4.2 og 4.5 i preparatomtalen for edoksaban for hensiktsmessige anbefalinger for dosering av edoksaban ved samtidig administrasjon med P-gp-hemmere.
Vitamin K-antagonister		
Warfarin	Samtidig administrasjon med REYATAZ kan potensielt føre til en økning eller en reduksjon i warfarinkonsentrasjonene.	Det anbefales å overvåke International Normalised Ratio (INR) nøye under behandling med REYATAZ, spesielt når behandlingen startes.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin	REYATAZ kan øke plasmanivået av karbamazepin på grunn av CYP3A4-hemming. På grunn av induserende effekt av karbamazepin kan en reduksjon i eksponeringen av REYATAZ ikke utelukkes.	Karbamazepin bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med REYATAZ. Om nødvendig bør serumkonsentrasjonen av karbamazepin monitoreres og dosen deretter justeres. Nøye monitorering av pasientens virologiske respons bør utføres.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Fenytoin, fenobarbital	Ritonavir kan redusere plasmanivået av fenytoin og/eller fenobarbital på grunn av induksjon av CYP2C9 og CYP2C19. På grunn av en induserende effekt av fenytoin/fenobarbital kan en reduksjon i eksponering av REYATAZ ikke utelukkes.	Fenobarbital og fenytoin bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med REYATAZ/ritonavir. Dersom REYATAZ/ritonavir administreres samtidig med enten fenytoin eller fenobarbital kan en dosejustering av fenytoin eller fenobarbital være nødvendig. Nøye monitorering av pasientens virologiske respons bør utføres.
Lamotrigin	Samtidig administrasjon av lamotrigin og REYATAZ/ritonavir kan redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin på grunn av UGT1A4-induksjon.	Lamotrigin bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med REYATAZ/ritonavir. Om nødvendig bør konsentrasjonen av lamotrigin monitoreres og dosen deretter justeres.
ANTINEOPLASTISKE OG IMMUNSUPPRESSIVE MIDLER		
Antineoplastiske midler		
Apalutamid	Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-induksjon forårsaket av apalutamid og CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir/ritonavir.	Samtidig administrasjon med REYATAZ (med eller uten ritonavir) er kontraindisert på grunn av potensialet for redusert plasmakonsentrasjon av atazanavir og ritonavir med påfølgende tap av virologisk respons og mulig klasseresistens mot proteasehemmere (se pkt. 4.3). I tillegg kan serumkonsentrasjoner av apalutamid øke ved samtidig administrasjon med atazanavir/ritonavir, noe som potensielt kan gi alvorlige bivirkninger, inkludert anfall.
Enkorafenib	Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Unngå samtidig administrasjon av enkorafenib med REYATAZ (med eller uten ritonavir) på grunn av potensiale for økt enkorafenibkonsentrasjon i plasma og etterfølgende risiko for alvorlige bivirkninger som forlengelse av QT-intervall. Hvis samtidig administrasjon av enkorafenib med REYATAZ (med eller uten ritonavir) ikke kan unngås, skal enkorafenibdosen endres som anbefalt for samtidig administrasjon med sterke og moderate CYP3A4-hemmere i preparatomtalen for enkorafenib.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Ivosidenib	Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Unngå samtidig administrasjon av ivosidenib med REYATAZ (med eller uten ritonavir) på grunn av potensiale for økt ivosidenibkonsentrasjon i plasma og etterfølgende risiko for alvorlige bivirkninger som forlengelse av QT-intervall. Hvis samtidig administrasjon av ivosidenib med REYATAZ (med eller uten ritonavir) ikke kan unngås, skal ivosidenibdosen endres som anbefalt for samtidig administrasjon med sterke og moderate CYP3A4-hemmere i preparatomtalen for ivosidenib.
Irinotekan	Atazanavir hemmer UGT og kan interferere med metabolismen av irinotekan, noe som kan medføre økt irinotekantoksisitet.	Hvis REYATAZ administreres samtidig med irinotekan må pasientene monitoreres tett med hensyn til bivirkninger relatert til irinotekan.
Immunsuppressive midler		
Ciklosporin **Takrolimus** **Sirolimus**	Konsentrasjonene av disse immunsuppressive midlene kan økes ved samtidig administrasjon med REYATAZ på grunn av hemming av CYP3A4.	Hyppigere monitorering av terapeutisk konsentrasjon av disse legemidlene anbefales inntil plasmanivåene har stabilisert seg.
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
Antiarytmika		
Amiodaron **Systemisk lidokain** **Kinidin**	Konsentrasjonene av disse antiarytmika kan økes ved samtidig administrasjon med REYATAZ. Mekanismen for interaksjonen mellom amiodaron eller systemisk lidokain og atazanavir er hemming av CYP3A. Kinidin har et smalt terapeutisk vindu, og er kontraindisert på grunn av REYATAZ' potensielle hemming av CYP3A.	Forsiktighet må utvises og monitorering av terapeutisk konsentrasjon anbefales om mulig. Samtidig bruk av kinidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Kalsiumantagonister		
Bepridil	REYATAZ skal ikke brukes samtidig med legemidler som er substrater for CYP3A4 og har et smalt terapeutisk vindu.	Samtidig administrasjon med bepridil er kontraindisert (se pkt. 4.3)

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Diltiazem 180 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Diltiazem AUC: ↑125 % (↑109 % ↑141 %) Diltiazem C_{max}: ↑98 % (↑78 % ↑119 %) Diltiazem C_{min}: ↑142 % (↑114 % ↑173 %) Desacetyl-diltiazem AUC: ↑165 % (↑145 % ↑187 %) Desacetyl-diltiazem C_{max}: ↑172 % (↑144 % ↑203 %) Desacetyl-diltiazem C_{min}: ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Det ble ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonene. Det var en økning i maksimal PR-intervall sammenlignet med atazanavir alene. Samtidig administrasjon av diltiazem og REYATAZ/ritonavir er ikke blitt undersøkt. Mekanismen for interaksjonen mellom diltiazem og atazanavir er hemming av CYP3A4.	Det anbefales at startdosen av diltiazem reduseres med 50 %, med påfølgende titrering etter behov og EKG-overvåking.
Verapamil	Serumkonsentrasjonen av verapamil kan økes av REYATAZ på grunn av hemming av CYP3A4.	Forsiktighet skal utvises når verapamil administreres samtidig med REYATAZ.
KORTIKOSTEROIDER		
Deksametason og andre kortikosteroider (alle administrasjonsveier)	Samtidig administrasjon med deksametason eller andre kortikosteroider som induserer CYP3A, kan føre til tap av terapeutisk effekt av REYATAZ og utvikling av resistens mot atazanavir og/eller ritonavir. Alternative kortikosteroider bør vurderes. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-induksjon forårsaket av deksametason og CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Samtidig administrasjon med kortikosteroider (alle administrasjonsveier) som metaboliseres via CYP3A, særlig ved langvarig bruk, kan øke risikoen for utvikling av systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon. Det skal tas hensyn til den potensielle fordelen av behandling kontra risikoen for systemiske kortikosteroideffekter. For samtidig administrasjon av kutant administrerte kortikosteroider som er sensitive overfor CYP3A-hemming, se preparatomtalen for kortikosteroidet for vilkår eller bruk som øker den systemiske absorpsjonen.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Flutikasonpropionat intranasalt 50 mikrog 4 ganger daglig i 7 dager (ritonavir 100 mg kapsler to ganger daglig) Og **Inhalerte/nasale kortikosteroider**	Plasmakonsentrasjonen av flutikasonpropionat økte signifikant, mens kroppens eget kortisolnivå ble redusert med ca. 86 % (90 % konfidensintervall: 82-89 %). Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Det er rapportert systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon, hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme med andre kortikosteroider som metaboliseres via cytokrom P450 3A-systemet, f.eks. budesonid. Det er foreløpig ikke kjent hvilken effekt høy systemisk flutikasoneksponering har på ritonavirs plasmakonsentrasjon. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4. Samtidig bruk av REYATAZ (med eller uten ritonavir) og andre inhalerte/nasale kortikosteroider er forventet å gi de samme effektene.	Samtidig administrasjon av REYATAZ/ritonavir og denne typen glukokortikoider som metaboliseres via CYP3A4 anbefales ikke, med mindre behandlingens nytte oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.4). En dosereduksjon av glukokortikoidet bør overveies sammen med nøye monitorering av lokale og systemiske effekter, eller bytte til et glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f.eks. beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres, må dosen reduseres gradvis over lengre tid. Samtidig bruk av inhalerte/nasale kortikosteroider og REYATAZ (med eller uten ritonavir) kan øke plasmakonsentrasjonene av inhalerte/nasale kortikosteroider. Brukes med forsiktighet. Vurder alternativer til inhalerte/nasale kortikosteroider, særlig ved langvarig bruk.
EREKTIL DYSFUNKSJON		
PDE-5-hemmere		
Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Sildenafil, tadalafil og vardenafil metaboliseres via CYP3A4. Samtidig administrasjon med REYATAZ kan medføre økt konsentrasjon av PDE-5-hemmeren og økning i PDE-5-assosierte bivirkninger som hypotensjon, synsforstyrrelser og priapisme. Mekanismen for denne interaksjonen er hemming av CYP3A4.	Pasienter skal advares om disse mulige bivirkningene ved bruk av PDE-5-hemmere mot erektil dysfunksjon med REYATAZ (se pkt. 4.4). Se også PULMONAL ARTERIELL HYPERTENSJON i denne tabellen for ytterligere informasjon vedrørende samtidig administrasjon av REYATAZ med sildenafil.
Gonadotropinfrigjørende hormon-antagonister (GnRH-antagonister)		
Elagolix	Mekanismen for interaksjonen er forventet økning i elagolixeksponering ved CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Samtidig bruk av elagolix 200 mg to ganger daglig med REYATAZ (med eller uten ritonavir) i mer enn 1 måned anbefales ikke på grunn av den potensielle risikoen for bivirkninger som tap av benmasse og forhøyet levertransaminase. Begrens samtidig bruk av elagolix 150 mg én gang daglig med REYATAZ (med eller uten ritonavir) til 6 måneder.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
KINASEHEMMERE		
Fostamatinib	Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Samtidig bruk av fostamatinib med REYATAZ (med eller uten ritonavir) kan øke plasmakonsentrasjonen av R406, den aktive metabolitten av fostamatinib. Overvåk toksisitet av R406-eksponering som resulterer i doserelaterte bivirkninger som hepatotoksisitet og nøytropeni. Det kan være nødvendig å redusere fostamatinibdosen.
NATURMIDLER		
Johannesurt/prikkperikum (Hypericum perforatum)	Samtidig bruk av johannesurt/prikkperikum og REYATAZ forventes å medføre en signifikant reduksjon i plasmanivået av atazanavir. Denne effekten kan være forårsaket av en induksjon av CYP3A4. Det er risiko for tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling (se pkt. 4.3).	Samtidig administrasjon av REYATAZ og midler som inneholder johannesurt/prikkperikum er kontraindisert.
HORMONELLE PREVENSJONSMIDLER		
Etinyløstradiol 25 mikrog + norgestimat (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Etinyløstradiol AUC: ↓19 % (↓25 % ↓13 %) Etinyløstradiol C_{max}: ↓16 % (↓26 % ↓5 %) Etinyløstradiol C_{min}: ↓37 % (↓45 % ↓29 %) Norgestimat AUC: ↑85 % (↑67 % ↑105 %) Norgestimat C_{max}: ↑68 % (↑51 % ↑88 %) Norgestimat C_{min}: ↑102 % (↑77 % ↑131 %) Selv om konsentrasjonen av etinyløstradiol økte når atazanavir ble gitt alene, på grunn av at atazanavir hemmer både UGT og CYP3A4, er nettoeffekten av atazanavir/ritonavir en reduksjon i etinyløstradiolnivået pga. den induserende effekten av ritonavir. Økningen i progestineksponeringen kan føre til relaterte bivirkninger (f.eks. insulinresistens, dyslipidemi, akne og spotting), og dermed muligens påvirke etterlevelsen.	Hvis et oralt prevensjonsmiddel administreres samtidig med REYATAZ/ritonavir, anbefales det at det orale prevensjonsmidlet inneholder minst 30 mikrog etinyløstradiol og at pasienten minnes på nøyaktig etterlevelse av dette doseringsregimet for prevensjon. Samtidig administrasjon av REYATAZ/ritonavir med andre hormonelle prevensjonsmidler eller orale prevensjonsmidler som inneholder andre progestogener enn norgestimat er ikke undersøkt, og bør derfor unngås. En alternativ, sikker prevensjonsmetode anbefales.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Etinyløstradiol 35 mikrog + noretindron (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Etinyløstradiol AUC: ↑48 % (↑31 % ↑68 %) Etinyløstradiol C_{max}: ↑15 % (↓1 % ↑32 %) Etinyløstradiol C_{min}: ↑91 % (↑57 % ↑133 %) Noretindron AUC: ↑110 % (↑68 % ↑162 %) Noretindron C_{max}: ↑67 % (↑42 % ↑196 %) Noreindron C_{min}: ↑262 % (↑157 % ↑409 %) Økningen i progestineksponering kan føre til relaterte bivirkninger (f.eks. insulinresistens, dyslipidemi, akne og spotting), og dermed muligens påvirke etterlevelsen.	
LIPIDMODIFISERENDE MIDLER		
HMG-CoA-reduktasehemmere		
Simvastatin **Lovastatin**	Simvastatin og lovastatin er svært avhengige av CYP3A4 for metabolisering, og samtidig administrasjon med REYATAZ kan medføre høyere konsentrasjoner.	Samtidig administrasjon av simvastatin eller lovastatin med REYATAZ er kontraindisert på grunn av større risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.3).
Atorvastatin	Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan også øke med atorvastatin som også metaboliseres via CYP3A4.	Samtidig administrasjon av atorvastatin og REYATAZ er ikke anbefalt. Dersom bruk av atorvastatin anses som strengt nødvendig, bør lavest mulig dose av atorvastatin gis under nøye sikkerhetsmonitorering (se pkt. 4.4).
Pravastatin **Fluvastatin**	Selv om det ikke er undersøkt, er det et potensiale for økt eksponering av pravastatin eller fluvastatin ved samtidig administrasjon med proteasehemmere. Pravastatin blir ikke metabolisert via CYP3A4. Fluvastatin blir delvis metabolisert via CYP2C9.	Forsiktighet bør utvises.
Andre lipidmodifiserende midler		
Lomitapid	Lomitapid er svært avhengige av CYP3A4 for metabolisme, og samtidig administrasjon med REYATAZ med ritonavir kan medføre høyere konsentrasjoner.	Samtidig administrasjon av lomitapid og REYATAZ med ritonavir er kontraindisert på grunn av den potensielle risikoen for betydelig økning i transaminasenivå og levertoksisitet (se pkt. 4.3).
INHALERTE BETAAGONISTER		
Salmeterol	Samtidig administrasjon med REYATAZ kan føre til økte konsentrasjoner av salmeterol og en økning av salmeterolassosierte bivirkninger. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming av atazanavir og/eller ritonavir.	Samtidig administrasjon av salmeterol med REYATAZ er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
OPIOIDER		
Buprenorfin, én gang daglig, fast vedlikeholdsdose (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Buprenorfin AUC: ↑67 % Buprenorfin C_{max}: ↑37 % Buprenorfin C_{min}: ↑69 % Norbuprenorfin AUC: ↑105 % Norbuprenorfin C_{max}: ↑61 % Norbuprenorfin C_{min}: ↑101 % Mekanismen for interaksjon er hemming av CYP3A4 og UGT1A1. Atazanavirkonsentrasjonene (når gitt sammen med ritonavir) ble ikke signifikant påvirket.	Samtidig administrasjon med REYATAZ med ritonavir krever klinisk monitorering med hensyn til sedasjon og kognitive effekter. En dosereduksjon av buprenorfin kan vurderes.
Metadon, fast vedlikeholdsdose (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Det ble ikke observert noen signifikant effekt på metadonkonsentrasjonene. Fordi lavdose ritonavir (100 mg to ganger daglig) ikke har vist noen signifikant effekt på metadonkonsentrasjonene, er det, basert på disse dataene, ikke forventet noen interaksjon hvis metadon administreres samtidig med REYATAZ.	Det er ikke nødvendig med dosejustering hvis metadon administreres samtidig med REYATAZ.
PULMONAL ARTERIELL HYPERTENSJON		
PDE-5-hemmere		
Sildenafil	Samtidig administrasjon med REYATAZ kan føre til økte konsentrasjoner av PDE-5-hemmeren og en økning av PDE-5-hemmerassosierte bivirkninger. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming av atazanavir og/eller ritonavir.	En sikker og effektiv dose i kombinasjon med REYATAZ har ikke blitt fastslått for sildenafil når den brukes til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon. Sildenafil er kontraindisert når den brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.3).
SEDATIVA		
Benzodiazepiner		
Midazolam **Triazolam**	Midazolam og triazolam metaboliseres i høy grad via CYP3A4. Samtidig administrasjon av REYATAZ kan forårsake kraftig økning i konsentrasjonen av disse benzodiazepinene. Det er ikke utført legemiddelinteraksjonsstudier på samtidig administrasjon av REYATAZ og benzodiazepiner. Basert på data fra andre CYP3A4-hemmere kan det forventes at midazolamkonsentrasjonene i plasma er signifikant høyere når midazolam gis oralt. Data fra samtidig bruk av parenteral midazolam med andre proteasehemmere antyder en mulig 3-4 -ganger økning i plasmanivået til midazolam.	Samtidig administrasjon av REYATAZ med triazolam eller oralt administrert midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3), mens forsiktighet bør utvises når REYATAZ administreres samtidig med parenteralt administrert midazolam. Dersom REYATAZ administreres samtidig med parenteralt administrert midazolam, skal dette gjøres på en intensivavdeling eller tilsvarende for å sikre tett klinisk monitorering og riktig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, spesielt hvis det gis mer enn én enkeltdose midazolam.

Ved seponering av ritonavir fra anbefalt atazanavir-forsterket regime (se pkt. 4.4)
De samme anbefalingene for legemiddelinteraksjoner gjelder, med unntak av:

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

Pediatrisk populasjon
Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

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

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

Amming

Atazanavir har blitt funnet i morsmelk hos mennesker. For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

Liste over bivirkninger i tabellform

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

Forstyrrelser i immunsystemet:	mindre vanlige: hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:	mindre vanlige: vekttap, vektøkning, anoreksi, økt appetitt
Psykiatriske lidelser:	mindre vanlige: depresjon, desorientering, angst, insomni, søvnforstyrrelser, unormale drømmer
Nevrologiske sykdommer:	vanlige: hodepine mindre vanlige: perifer nevropati, synkope, amnesi, svimmelhet, søvnighet, dysgeusi
Øyesykdommer:	vanlige: okulær ikterus
Hjertesykdommer:	mindre vanlige: torsades de pointes[a] sjeldne: QTc-forlengelse[a], ødem, palpitasjon
Karsykdommer:	mindre vanlige: hypertensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:	mindre vanlige: dyspné
Gastrointestinale sykdommer:	vanlige: oppkast, diaré, abdominalsmerter, kvalme, dyspepsi mindre vanlige: pankreatitt, gastritt, abdominal distensjon, aftøs stomatitt, flatulens, munntørrhet
Sykdommer i lever og galleveier:	vanlige: gulsott mindre vanlige: hepatitt, gallesteinssykdom[a], kolestase[a] sjeldne: hepatosplenomegali, galleblærebetennelse[a]
Hud- og underhudssykdommer:	vanlige: utslett mindre vanlige: erythema multiforme[a,b], toksiske huderupsjoner[a,b], legemiddelutslett med eosinofile og systemiske symptomer (DRESS) syndrom[a,b], angioødem[a], urtikaria, alopesi, pruritus sjeldne: Stevens-Johnsons syndrom[a,b], vesikulobulløst utslett, eksem, vasodilatasjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:	mindre vanlige: muskelatrofi, artralgi, myalgi sjeldne: myopati
Sykdommer i nyre og urinveier:	mindre vanlige: nyresteinsykdom[a], hematuri, proteinuri, pollakisuri, interstitiell nefritt, kronisk nyresykdom[a] sjeldne: nyresmerter
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	mindre vanlige: gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	vanlige: fatigue mindre vanlige: brystsmerter, sykdomsfølelse, feber, asteni sjeldne: forstyrrelser i ganglaget

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

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

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

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

Laboratorieavvik
De hyppigst rapporterte laboratorieavvik hos pasienter som fikk regimer som inneholdt REYATAZ og ett eller flere NRTIs var forhøyet totalbilirubin, hovedsakelig rapportert som forhøyet indirekte [ukonjugert] bilirubin (87 % grad 1, 2, 3 eller 4). Grad 3 eller 4 økning av totalbilirubin viste seg hos

37 % (6 % grad 4). Av de behandlingserfarne pasientene som ble behandlet med REYATAZ 300 mg én gang daglig og 100 mg ritonavir én gang daglig, med median varighet på 95 uker, hadde 53 % grad 3–4 økning i totalbilirubin. Blant behandlingsnaive pasienter som ble behandlet med REYATAZ 300 mg én gang daglig og 100 mg ritonavir én gang daglig, med median varighet på 96 uker, hadde 48 % grad 3–4 økning i totalbilirubin (se pkt. 4.4).

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

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

Pediatrisk populasjon

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

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

Andre spesielle populasjoner

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Erfaring med akutt overdosering med REYATAZ hos mennesker er begrenset. Enkeltdoser på opptil 1200 mg er tatt av friske frivillige uten symptomatisk negativ effekt. Ved høye doser som fører til

høye legemiddeleksponeringer kan gulsott forårsaket av indirekte (ukonjugert) hyperbilirubinemi (uten samtidig endring i leverfunksjonsprøver) eller forlenget PR-intervall sees (se pkt. 4.4 og 4.8).

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Resistens

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

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

Frekvens	de novo proteasehemmersubstitusjon (n = 26)[a]
> 20 %	ingen
10–20 %	ingen

[a] Antall pasienter med parvise genotyper klassifisert som virologisk svikt (hiv RNA ≥ 400 kopier/ml).

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

Antiretroviralt behandlingserfarne voksne pasienter
Hos antiretroviralt behandlingserfarne pasienter fra studiene 009, 043 og 045 ble det funnet at 100 isolater fra pasienter kjennetegnet ved virologisk svikt på behandling som enten inkluderte atazanavir, atazanavir + ritonavir eller atazanavir + saquinavir hadde utviklet resistens mot atazanavir.

Blant de 60 isolatene fra pasienter som enten hadde fått atazanavir eller atazanavir + ritonavir, var det 18 (30 %) som viste fenotypen I50L, som tidligere er beskrevet for behandlingsnaive pasienter.

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

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

[a] Antall pasienter med parvise genotyper klassifisert som virologisk svikt (hiv RNA ≥ 400 kopier/ml).
[b] Ti pasienter hadde fenotypisk resistens overfor atazanavir + ritonavir ved baseline (foldendring > 5,2). Følsomhet for foldendringer i cellekulturer sammenlignet med vildtypereferanser ble målt med PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

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

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

Kliniske resultater

Hos antiretrovirale behandlingsnaive voksne pasienter
Studie 138 er en internasjonal, randomisert, åpen, multisenter, prospektiv studie med behandlings-naive pasienter der REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg én gang daglig) ble sammenlignet med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg to ganger daglig), hver i kombinasjon med en fast dose tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (300 mg/200 mg tabletter én gang daglig). REYATAZ/ritonavirgruppen viste tilsvarende (”non-inferior”) antiviral effekt som lopinavir/ritonavirgruppen, vurdert ut fra andelen pasienter med hiv RNA < 50 kopier/ml ved uke 48 (tabell 5).

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

Tabell 5: Effektresultater i studie 138 [a]

Parameter	REYATAZ/ritonavir[b] (300 mg/100 mg én gang daglig) n = 440		Lopinavir/ritonavir[c] (400 mg/100 mg to ganger daglig) n = 443	
	Uke 48	Uke 96	Uke 48	Uke 96
hiv RNA < 50 kopier/ml, %				
Alle pasienter[d]	78	74	76	68
Estimert differanse [95 % KI][d]	Uke 48: 1,7 % [–3,8 %, 7,1 %] Uke 96: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
“Per protocol”-analyse[e]	86 (n = 392[f])	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Estimert differanse[e] [95 % KI]	Uke 48: –3 % [–7,6 %, 1,5 %] Uke 96: 2,2 % [–2,3 %, 6,7 %]			
hiv RNA < 50 kopier/ml, % av egenskaper ved baseline[d]				
hiv RNA < 100 000 kopier/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥100 000 kopier/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)

Parameter	REYATAZ/ritonavir[b] (300 mg/100 mg én gang daglig) n = 440		Lopinavir/ritonavir[c] (400 mg/100 mg to ganger daglig) n = 443	
CD4-celletall < 50 celler/mm^3	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 til < 100 celler/mm^3	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 til < 200 celler/mm^3	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 celler/mm^3	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
hiv RNA gjennomsnittlig endring fra baseline, log_{10} kopier/ml				
Alle pasienter	–3,09 (n = 397)	–3,21 (n = 360)	–3,13 (n = 379)	–3,19 (n = 340)
CD4 gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm^3				
Alle pasienter	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4 gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm^3 av egenskaper ved baseline				
hiv RNA < 100 000 kopier/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopier/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

[a] Gjennomsnittlig CD4-celletall ved baseline var 214 celler/mm^3 (skala 2 til 810 celler/mm^3) og gjennomsnittlig plasma hiv-1 RNA ved baseline var 4,94 log_{10} kopier/ml (skala 2,6 til 5,88 log_{10} kopier/ml)
[b] REYATAZ/RTV med tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).
[c] Lopinavir/RTV med tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).
[d] "Intent-to-treat"-analyse, med manglende verdier ansett som svikt.
[e] "Per protocol"-analyse: Ekskluderer pasienter som ikke fullførte og pasienter med store protokollavvik.
[f] Antall evaluerbare pasienter.

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

Studie 136 (INDUMA)
I en åpen, randomisert, sammenliknende studie, utført etter en 26–30-ukers induksjonsfase med REYATAZ 300 mg + ritonavir 100 mg én gang daglig pluss to NRTIs, hadde uforsterket REYATAZ 400 mg én gang daglig pluss to NRTI administrert i en 48-ukers vedlikeholdsfase (n = 87) lik antiviral effekt som REYATAZ + ritonavir pluss to NRTI (n = 85) hos hiv-infiserte pasienter med fullstendig undertrykt hiv-replikasjon. Dette ble evaluert ved andelen av pasienter med hiv RNA < 50 kopier/ml: 78 % av pasientene på uforsterket REYATAZ pluss to NRTI sammenliknet med 75 % på REYATAZ + ritonavir pluss to NRTI.

Elleve pasienter (13 %) i gruppen med uforsterket REYATAZ og 6 (7 %) i gruppen med REYATAZ + ritonavir fikk virologisk tilbakefall. Fire pasienter i gruppen med uforsterket REYATAZ og 2 i gruppen med REYATAZ + ritonavir hadde hiv RNA > 500 kopier/ml i vedlikeholdsfasen. Ingen pasienter i de to gruppene viste resistens overfor proteasehemmere. M184V-substitusjonen i revers transkriptase, som medfører resistens overfor lamivudin og emtricitabin, ble påvist hos 2 pasienter i gruppen med uforsterket REYATAZ og hos 1 pasient i gruppen med REYATAZ + ritonavir.

Det var færre som avsluttet behandlingen i gruppen med uforsterket REYATAZ (1 vs. 4 pasienter i gruppen med REYATAZ + ritonavir). Det var mindre hyperbilirubinemi og gulsott i gruppen med uforsterket REYATAZ sammenliknet med gruppen med REYATAZ + ritonavir (henholdsvis18 og 28 pasienter).

Hos antiretrovirale behandlingserfarne voksne pasienter
Studie 045 er en randomisert, multisenterstudie som sammenligner REYATAZ/ritonavir (300/100 mg én gang daglig) og REYATAZ/saquinavir (400/1200 mg én gang daglig) med lopinavir + ritonavir (400/100 mg fast dose-kombinasjon to ganger daglig), hver i kombinasjon med tenofovirdisoproksilfumarat (se pkt. 4.5 og 4.8) og én NRTI, hos pasienter med virologisk svikt på to eller flere tidligere regimer som inneholdt minst én proteasehemmer, NRTI og NNRTI. For randomiserte pasienter var gjennomsnittstiden med tidligere antiretroviral eksponering 138 uker for proteasehemmere, 281 uker for NRTIs og 85 uker for NNRTIs. Ved baseline fikk 34 % av pasientene en proteasehemmer og 60 % fikk en NNRTI. Femten av 120 pasienter (13 %) i behandlingsarmen med

REYATAZ + ritonavir og 17 av 123 pasienter (14 %) i armen med lopinavir + ritonavir hadde fire eller flere av proteasehemmersubstitusjonene L10, M46, I54, V82, I84 og L90. Trettito prosent av pasientene i studien hadde en virusstamme med færre enn to NRTI-substitusjoner.

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

Tabell 6: Effektresultater ved uke 48[a] og uke 96 (studie 045)

Parameter	**ATV/RTV[b] (300 mg/ 100 mg én gang daglig) n = 120**		**LPV/RTV[c] (400 mg/ 100 mg to ganger daglig) n = 123**		**Gjennomsnittlig tidsdifferanse ATV/RTV-LPV/RTV [97,5 % KI[d]]**	
	Uke 48	**Uke 96**	**Uke 48**	**Uke 96**	**Uke 48**	**Uke 96**
hiv RNA gjennomsnittlig endring fra baseline, log_{10} kopier/ml						
Alle pasienter	–1,93 (n = 90 [e])	–2,29 (n = 64)	–1,87 (n = 99)	–2,08 (n = 65)	0,13 [–0,12, 0,39]	0,14 [–0,13, 0,41]
hiv RNA < 50 kopier/ml, %[f] (respondere/evaluerbare)						
Alle pasienter	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
hiv RNA < 50 kopier/ml ved valg av baseline proteasehemmersubstitusjoner,[f, g] % (respondere/evaluerbare)						
0–2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
CD4 gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm^3						
Alle pasienter	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

[a] Gjennomsnittlig CD4-celletall ved baseline var 337 celler/mm^3 (skala: 14 til 1543 celler/mm^3) og gjennomsnittlig plasma hiv-1 RNA-nivå ved baseline var 4,4 log_{10} kopier/ml (skala: 2,6 til 5,88 log_{10} kopier/ml).
[b] ATV/RTV med tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).
[c] LPV/RTV med tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).
[d] Konfidensintervall.
[e] Antall evaluerbare pasienter.
[f] "Intent-to-treat"-analyse, med manglende verdier ansett som svikt. Respondere på LPV/RTV som avsluttet behandlingen før uke 96 er ekskludert fra 96-ukers analysen. Andelen pasienter med hiv RNA < 400 kopier/ml var 53 % og 43 % for ATV/RTV og 54 % og 46 % for LPV/RTV ved henholdsvis uke 48 og 96.
[g] Utvalgte substitusjoner inkluderer enhver endring i posisjon L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, og L90 (0–2, 3, 4 eller flere) ved baseline.
NA = ikke relevant ("not applicable").

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

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

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

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

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

Effektdata som er sett hos 41 pediatriske pasienter fra 6 år inntil 18 år som fikk REYATAZ kapsler med ritonavir presenteres i tabell 7. For behandlingsnaive pediatriske pasienter var gjennomsnittlig baseline CD4-celletall 344 celler/mm^3 (skala: 2 til 800 celler/mm^3) og gjennomsnittlig baseline plasma hiv-1 RNA var 4,67 $\log_{10}$ kopier/ml (skala: 3,70 til 5,00 $\log_{10}$ kopier/ml). For behandlingserfarne pediatriske pasienter var gjennomsnittlig baseline CD4-celletall 522 celler/mm^3 (skala: 100 til 1157 celler/mm^3) og gjennomsnittlig baseline plasma hiv-1 RNA var 4,09 $\log_{10}$ kopier/ml (skala: 3,28 til 5,00 $\log_{10}$ kopier/ml).

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

Parameter	**Behandlingsnaive REYATAZ kapsler/ritonavir (300 mg/100 mg én gang daglig) n = 16**	**Behandlingserfarne REYATAZ kapsler/ritonavir (300 mg/100 mg én gang daglig) n = 25**
hiv RNA < 50 kopier/ml, % [a]		
Alle pasienter	81 (13/16)	24 (6/25)
hiv RNA < 400 kopier/ml, % [a]		
Alle pasienter	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 Gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm^3		
Alle pasienter	293 (n = 14[b])	229 (n = 14[b])
hiv RNA < 50 kopier/ml ved valgte proteasehemmersubstitusjoner ved baseline,[c] % (respondere/evaluerbare[d])		
0–2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

[a] "Intent-to-treat"-analyse med manglende verdier ansett som svikt.
[b] Antall evaluerbare pasienter.
[c] Viktigste proteasehemmere: L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M. Mindre viktige proteasehemmere: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.
[d] Inkluderer pasienter med resistensdata ved baseline.
NA= ikke relevant ("not applicable").

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Hos hiv-infiserte pasienter (n = 13) viste gjentatt dosering med REYATAZ 400 mg (uten ritonavir) én gang daglig med mat en geometrisk gjennomsnittsverdi (CV %) for atazanavir C_{max} på 2298 (71) nanogram/ml med tid til C_{max} på ca. 2,0 timer. Den geometriske gjennomsnittsverdien (CV %) for atazanavir C_{min} og AUC var henholdsvis 120 (109) nanogram/ml og 14 874 (91) nanogram•time/ml.

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

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

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

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

Spesielle populasjoner

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

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

atazanavir med eller uten ritonavir forventes å øke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

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

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

Graviditet:
Farmakokinetiske data fra hiv-infiserte gravide kvinner som fikk REYATAZ kapsler med ritonavir er presentert i tabell 8.

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

	atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg		
Farmakokinetiske parametre	**2. trimester** (n = 9)	**3. trimester** (n = 20)	**postpartum**[a] (n = 36)
C_{max} ng/ml Geometrisk gjennomsnitt (CV %)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•time/ml Geometrisk gjennomsnitt (CV %)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
C_{min} ng/ml[b] Geometrisk gjennomsnitt (CV %)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

[a] Toppkonsentrasjoner og AUC for atazanavir ble funnet å være ca 26–40 % høyere i perioden rett etter fødsel (4–12 uker) enn tidligere observert hos hiv-infiserte, ikke-gravide pasienter. Bunnkonsentrasjoner (trough konsentrasjoner) av atazanavir i plasma var ca 2 ganger høyere i perioden rett etter fødsel sammenliknet med verdier tidligere observert hos hiv-infiserte, ikke-gravide pasienter.
[b] C_{min} er konsentrasjon 24 timer etter dosering.

Pediatrisk populasjon
Det er en trend mot en høyere clearance hos yngre barn når man tar høyde for kroppsvekt. Som et resultat av dette er det sett høyere ratio mellom topp- og bunnpunkt. Ved anbefalte doser er imidlertid geometriske gjennomsnittseksponeringer for atazanavir (C_{min}, C_{max} og AUC) hos pediatriske pasienter forventet å være tilsvarende de som er observert hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Den klonede humane hjertekaliumkanalen (hERG) var hemmet med 15 % i *in vitro*-studier ved en atazanavirkonsentrasjon (30 μM) tilsvarende 30 ganger fri legemiddelkonsentrasjon ved C_{max} hos mennesker. Tilsvarende konsentrasjoner av atazanavir økte aksjonspotensialets varighet (APD_{90}) med 13 % i Purkinjefiberstudier hos kaniner. Elektrokardiografiske endringer (sinus bradykardi, forlengelse av PR-intervall, forlengelse av QT-intervall og forlengelse av QRS-komplekset) ble bare sett i en innledende 2 ukers oral toksisitetsstudie foretatt på hunder. Påfølgende 9-måneders orale

toksisitetsstudier med hunder viste ingen legemiddelrelaterte elektrokardiografiske endringer. Hvilken klinisk betydning disse ikke-kliniske data har er uvisst. Muligheten for at dette produktet kan ha innvirkning på hjertet hos mennesker kan ikke utelukkes (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved overdosering bør muligheten for PR-forlengelse tas i betraktning (se pkt. 4.9).

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

REYATAZ 100 mg harde kapsler

Kapselinnhold: krysspovidon, laktosemonohydrat, magnesiumstearat

Kapselskall: gelatin, indigokarmin (E 132), titandioksid (E 171)

Blått blekk som inneholder: skjellakk, propylenglykol, ammoniumhydroksid, indigokarmin (E 132)

Hvitt blekk som inneholder: skjellakk, titandioksid (E 171), ammoniumhydroksid, propylenglykol, simetikon

REYATAZ 150 mg harde kapsler

Kapselinnhold: krysspovidon, laktosemonohydrat, magnesiumstearat

Kapselskall: gelatin, indigokarmin (E 132), titandioksid (E 171)

Blått blekk som inneholder: skjellakk, propylenglykol, ammoniumhydroksid, indigokarmin (E 132)

Hvitt blekk som inneholder: skjellakk, titandioksid (E 171), ammoniumhydroksid, propylenglykol, simetikon

REYATAZ 200 mg harde kapsler

Kapselinnhold: krysspovidon, laktosemonohydrat, magnesiumstearat

Kapselskall: gelatin, indigokarmin (E 132), titandioksid (E 171)

Hvitt blekk som inneholder: skjellakk, titandioksid (E 171), ammoniumhydroksid, propylenglykol, simetikon

REYATAZ 300 mg harde kapsler

Kapselinnhold: krysspovidon, laktosemonohydrat, magnesiumstearat

Kapselskall: gelatin, indigokarmin (E 132), titandioksid (E 171)

Hvitt blekk som inneholder: skjellakk, titandioksid (E 171), ammoniumhydroksid, propylenglykol, simetikon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

REYATAZ 100 mg harde kapsler

Hver kartong inneholder én høydensitetspolyetylen (HDPE) boks med barnesikker polypropylen skrukork. Hver boks inneholder 60 harde kapsler.

Hver kartong inneholder 60 x 1 kapsler; 10 blisterbrett med 6 x 1 kapsler, hver i perforerte alu/alu endose blisterbrett.

REYATAZ 150 mg harde kapsler

Hver kartong inneholder én høydensitetspolyetylen (HDPE) boks med barnesikker polypropylen skrukork. Hver boks inneholder 60 harde kapsler.

Hver kartong inneholder 60 x 1 kapsler; 10 blisterbrett med 6 x 1 kapsler, hver i perforerte alu/alu endose blisterbrett.

REYATAZ 200 mg harde kapsler

Hver kartong inneholder én høydensitetspolyetylen (HDPE) boks eller tre høydensitetspolyetylen (HDPE) bokser med barnesikker polypropylen skrukork. Hver boks inneholder 60 harde kapsler.

Hver kartong inneholder 60 x 1 kapsler; 10 blisterbrett med 6 x 1 kapsler, hver i perforerte alu/alu endose blisterbrett.

REYATAZ 300 mg harde kapsler

Hver kartong inneholder én høydensitetspolyetylen (HDPE) boks eller tre høydensitetspolyetylen (HDPE) bokser med barnesikker polypropylen skrukork. Hver boks inneholder 30 harde kapsler.

Hver kartong inneholder 30 x 1 kapsler; 5 blisterbrett med 6 x 1 kapsler, hver i perforerte alu/alu endose blisterbrett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/267/001-006; 008-011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. mars 2004
Dato for siste fornyelse: 06. februar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu

1. LEGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 50 mg pulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose på 1,5 g pulver inneholder 50 mg atazanavir (som sulfat).

Hjelpestoffer med kjent effekt: 63 mg aspartam, 1305,15 mg sukrose pr dosepose (1,5 g pulver).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver
Off-white til lys gult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

REYATAZ pulver, gitt sammen med lavdose ritonavir, er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av hiv-1-infiserte pediatriske pasienter som er minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg (se pkt. 4.2).

Basert på tilgjengelige virologiske og kliniske data fra voksne pasienter forventes det ingen nytte hos pasienter med stammer som er resistente mot multiple proteasehemmere (≥ 4 proteasehemmermutasjoner). Valg av REYATAZ til behandlingserfarne voksne og pediatriske pasienter bør foretas på grunnlag av individuell testing av viral resistens og pasientens anamnese (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Pediatriske pasienter (minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg)
Dosene av atazanavir pulver og ritonavir til pediatriske pasienter er basert på kroppsvekt, som vist i tabell 1. REYATAZ pulver skal tas sammen med ritonavir og sammen med mat.

Tabell 1: Dose av REYATAZ pulver med ritonavir til pediatriske pasienter[a] (minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg)

Kroppsvekt (kg)	REYATAZ-dose én gang daglig	ritonavirdose én gang daglig
minst 5 til mindre enn 15	200 mg (4 doseposer[b])	80 mg[c]
minst 15 til mindre enn 35	250 mg (5 doseposer[b])	80 mg[c]
minst 35	300 mg (6 doseposer[b])	100 mg[d]

[a] De samme anbefalingene angående tidspunkt og maksimaldoser av protonpumpehemmere og H_2-reseptorantagonister for voksne gjelder også for pediatriske pasienter (se pkt. 4.5).
[b] Hver dosepose inneholder 50 mg atazanavir.
[c] Ritonavir mikstur.
[d] Ritonavir mikstur eller kapsler/tabletter.

REYATAZ kapsler er tilgjengelig for pediatriske pasienter som er minst 6 år gamle, som veier minst 15 kg og som greier å svelge kapsler (se preparatomtalen for REYATAZ kapsler). Det er anbefalt å bytte fra REYATAZ pulver til REYATAZ kapsler så snart pasientene greier å svelge kapsler konsekvent.

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering nødvendig. REYATAZ med ritonavir anbefales ikke til pasienter i hemodialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

Graviditet og etter fødselen
Under svangerskapets andre og tredje trimester:
REYATAZ 300 mg med ritonavir 100 mg vil muligens ikke gi tilstrekkelig eksponering for atazanavir, særlig når atazanaviraktiviteten eller hele regimet kan bli satt i fare på grunn av legemiddelresistens. Fordi det er begrensede data tilgjengelig og fordi det er variasjoner mellom gravide pasienter kan det vurderes å benytte terapeutisk legemiddelovervåkning for å sikre adekvat eksponering.

Risiko for ytterligere nedsatt atazanavireksponering er forventet når atazanavir gis sammen med legemidler som er kjent for å redusere dets eksponering (for eksempel tenofovirdisoproksil eller H_2-reseptorantagonister).
- Hvis tenofovirdisoproksil eller en H_2-reseptorantagonist er nødvendig, kan en doseøkning til REYATAZ 400 mg med ritonavir 100 mg med terapeutisk legemiddelovervåkning vurderes (se pkt. 4.6 og 5.2).
- Det anbefales ikke å bruke REYATAZ med ritonavir til gravide pasienter som får både tenofovirdisoproksil og en H_2-reseptorantagonist.

Etter fødselen:
Etter en mulig nedsatt atazanavireksponering under andre og tredje trimester, kan atazanavireksponeringene øke i løpet av de to første månedene etter fødselen (se pkt. 5.2). Derfor må pasienter som nylig har født følges tett opp med hensyn på bivirkninger.
- I denne tiden bør pasienter som nylig har født følge samme doseringsanbefalinger som for ikke-gravide pasienter, inkludert de som får legemidler som ved samtidig bruk er kjent for å påvirke atazanavireksponeringen (se pkt. 4.5).

Pediatriske pasienter (under 3 måneder)
REYATAZ er ikke studert hos barn under 3 måneder, og er ikke anbefalt på grunn av den potensielle risikoen for kernikterus.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

REYATAZ pulver bør tas/gis sammen med mat (f.eks. eplemos eller yoghurt) eller drikke (f.eks. melk, morsmelkerstatning eller vann) til barn som kan drikke av en kopp. Til spedbarn (under 6 måneder) som ikke kan spise fast føde eller drikke av en kopp bør REYATAZ pulver blandes med morsmelkerstatning og gis ved hjelp av en oral sprøyte som kan fås på apoteket. Administrering av

REYATAZ og morsmelkerstatning ved hjelp av en tåteflaske er ikke anbefalt fordi det ikke er sikkert at hele dosen blir gitt.

For detaljer om tilberedning og administrering av REYATAZ pulver, samt bruksanvisning, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

Kombinasjon av rifampicin og lavdose ritonavir (se pkt. 4.5).

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

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

Samtidig administrasjon med legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert fast dose-kombinasjonen elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med fast dose-kombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5).

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

Samtidig administrasjon med apalutamid (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig administrasjon av REYATAZ med ritonavir ved doser på mer enn 100 mg én gang daglig har ikke blitt klinisk evaluert. Bruk av høyere doser av ritonavir kan endre sikkerhetsprofilen til atazanavir (virkninger på hjertet, hyperbilirubinemi), og anbefales derfor ikke. Bare når atazanavir med ritonavir blir administrert samtidig med efavirenz kan en doseøkning av ritonavir til 200 mg én gang daglig vurderes. I så fall er nøye klinisk monitorering påkrevd (se Interaksjon med andre legemidler nedenfor).

<u>Pasienter med andre sykdommer samtidig</u>

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

Pasienter som allerede har leverdysfunksjon, deriblant kronisk aktiv hepatitt, har større hyppighet av unormale leverfunksjoner under antiretroviral kombinasjonsbehandling og skal overvåkes i henhold til

vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må avbrudd eller seponering av behandlingen vurderes.

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

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

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

Vekt og metabolske parametre

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

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

Hyperbilirubinemi

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

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

Gallesteinssykdom

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

Kronisk nyresykdom

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

Nyresteinsykdom

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

Immunt reaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Utslett og assosierte syndromer

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

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

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

Interaksjon med andre legemidler

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

Samtidig administrasjon av REYATAZ med nevirapin eller efavirenz anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig administrasjon av REYATAZ og et NNRTI er nødvendig, kan en vurdere å øke dosen av både REYATAZ og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg i kombinasjon med efavirenz, med tett klinisk monitorering.

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

PDE5-hemmere som brukes til behandling av erektil dysfunksjon: særlig forsiktighet bør utvises ved forskrivning av PDE5-hemmere (sildenafil, tadalafil eller vardenafil) for behandling av erektil dysfunksjon hos pasienter som får REYATAZ sammen med lavdose ritonavir. Samtidig administrasjon av REYATAZ med disse legemidlene forventes å øke konsentrasjonen av disse vesentlig, og kan føre til PDE5-assosierte bivirkninger som hypotensjon, synsforstyrrelser og priapisme (se pkt. 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

<u>Pediatrisk populasjon</u>

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

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

Hjelpestoffer

Fenylketonuri
REYATAZ pulver inneholder aspartam som søtningsmiddel. Aspartam er en fenylalaninkilde, og er derfor trolig ikke egnet for personer med fenylketonuri.

Diabetespopulajon
REYATAZ pulver inneholder 1305,15 mg sukrose pr dosepose. For den anbefalte pediatriske dosen inneholder REYATAZ pulver 3915,45 mg sukrose pr 150 mg atazanavir, 5220,60 mg sukrose pr 200 mg atazanavir, 6525,75 mg sukrose pr 250 mg atazanavir og 7830,90 mg sukrose pr 300 mg atazanavir. Dette bør det tas hensyn til hos pasienter med diabetes mellitus. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Når REYATAZ og ritonavir administreres samtidig, er det mulig at den metabolske interaksjonsprofilen for ritonavir kan dominere fordi ritonavir er en mer potent CYP3A4-hemmer enn atazanavir. Preparatomtalen for ritonavir må konsulteres før behandling med REYATAZ og ritonavir settes i gang.

Atazanavir metaboliseres i leveren via CYP3A4. Det hemmer CYP3A4. REYATAZ med ritonavir er derfor kontraindisert med legemidler som er substrater av CYP3A4 og har et smalt terapeutisk vindu: kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, oralt administrert midazolam, lomitapid og ergotalkaloider, spesielt ergotamin og dihydroergotamin (se pkt. 4.3). Samtidig administrasjon av REYATAZ med legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert fast dose-kombinasjonen elbasvir/grazoprevir er kontraindisert. Dette skyldes en økning i plasmakonsentrasjoner av grazoprevir og elbasvir og en mulighet for økt risiko for ALAT-økning forbundet med økt konsentrasjon av grazoprevir (se pkt. 4.3). Samtidig administrasjon av REYATAZ med fast dose-kombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir er kontraindisert. Dette skyldes den potensielle risikoen for ALAT-økning forbundet med signifikant økte konsentrasjoner av glekaprevir og pibrentasvir i plasma (se pkt. 4.3).

Andre interaksjoner
Interaksjoner mellom atazanavir/ritonavir og proteasehemmere, andre antiretrovirale midler enn proteasehemmere og andre ikke-antiretrovirale legemidler er oppført i tabellene under (økninger er markert som "↑", reduksjoner som "↓", ingen endringer som "↔"). Tilgjengelige 90 % konfidensintervaller (KI) vises i parentes. Studiene som presenteres i tabell 2 ble utført på friske individer dersom ikke annet er opplyst. Det er viktig å merke seg at mange studier ble utført med atazanavir uforsterket (unboosted), noe som ikke er godkjent regime for atazanavir.

Tabell 2: Interaksjoner mellom REYATAZ og andre legemidler

Legemidler etter terapeutisk område	**Interaksjon**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon**
MIDLER MOT HCV		
Grazoprevir 200 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig)	Atazanavir AUC: ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atazanavir C_{max}: ↑12 % (↑1 % ↑24 %) Atazanavir C_{min}: ↑23 % (↑13 % ↑134 %) Grazoprevir AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 % Grazoprevir C_{max}: ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Grazoprevir C_{min}: ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %) Konsentrasjonen av grazoprevir økte kraftig når det ble gitt samtidig med atazanavir/ritonavir.	Samtidig administrasjon av REYATAZ og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert på grunn av en betydelig økning i plasmakonsentrasjonen av grazoprevir som er assosiert med en mulig økt risiko for forhøyede ALAT-verdier (se pkt. 4.3).

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Elbasvir 50 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig)	Atazanavir AUC: ↑7 % (↓2 % ↑17 %) Atazanavir C_{max}: ↑2 % (↓4 % ↑8 %) Atazanavir C_{min}: ↑15 % (↑2 % ↑29 %) Elbasvir AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) Elbasvir C_{max}: ↑315 % (↑246 % ↑397 %) Elbasvir C_{min}: ↑545 % (↑451 % ↑654 %) Konsentrasjonen av elbasvir økte når det ble gitt samtidig med atazanavir/ritonavir.	
Sofosbuvir **400 mg/velpatasvir** **100 mg/voksilaprevir 100 mg enkeltdose*** (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig)	Sofosbuvir AUC: ↑40 % (↑25 % ↑57 %) Sofosbuvir C_{max}: ↑29 % (↑9 % ↑52 %) Velpatasvir AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) Velpatasvir C_{max}: ↑29 % (↑7 % ↑56 %) Voksilaprevir AUC: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) Voksilaprevir C_{max}: ↑342 % (↑265 % ↑435 %) *Grenseverdier for manglende farmakokinetisk interaksjon 70–143 % Effekt av eksponering for atazanavir og ritonavir er ikke blitt undersøkt. Forventet: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir Interaksjonsmekanismen mellom REYATAZ/ritonavir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir er hemming av OATP1B, P-gp og CYP3A.	Samtidig administrasjon av REYATAZ med preparater som inneholder voksilaprevir forventes å øke konsentrasjonen av voksilaprevir. Samtidig administrasjon av REYATAZ og behandlingsregimer med voksilaprevir er ikke anbefalt.
Glekaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig*)	Glekaprevir AUC: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) Glekaprevir C_{max}: ↑306 % (↑215 % ↑423 %) Glekaprevir C_{min}: ↑1330 % (↑885 % ↑1970 %) Pibrentasvir AUC: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) Pibrentasvir C_{max}: ↑29 % (↑15 % ↑45 %) Pibrentasvir C_{min}: ↑129 % (↑95 % ↑168 %) *Effekten av atazanavir og ritonavir på første dose av glekaprevir og pibrentasvir er rapportert.	Samtidig administrasjon av REYATAZ med fast dose-kombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir er kontraindisert. Dette skyldes den potensielle risikoen for ALAT-økning forbundet med signifikant økte konsentrasjoner av glekaprevir og pibrentasvir i plasma (se pkt. 4.3).
BLODPLATEHEMMERE		
Tikagrelor	Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Samtidig administrasjon av REYATAZ med tikagrelor anbefales ikke på grunn av den potensielle økningen i blodplatehemmende aktivitet av tikagrelor.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Klopidogrel	Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Samtidig administrasjon med klopidogrel anbefales ikke på grunn av den potensielle reduksjonen i blodplatehemmende aktivitet av klopidogrel.
Prasugrel	Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Dosejustering er ikke nødvendig når prasugrel administreres samtidig med REYATAZ (med eller uten ritonavir).
ANTIRETROVIRALE MIDLER		
Proteasehemmere: Samtidig administrasjon av REYATAZ/ritonavir og andre proteasehemmere er ikke undersøkt, men forventes å øke eksponeringen av andre proteasehemmere. Slik samtidig administrasjon anbefales derfor ikke.		
Ritonavir 100 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg én gang daglig) Studier utført på hiv-infiserte pasienter.	Atazanavir AUC: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)* Atazanavir C_{max}: ↑120 % (↑56 % ↑211 %)* Atazanavir C_{min}: ↑713 % (↑359 % ↑1339 %)* *I en kombinasjonsanalyse ble atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg (n = 33) sammenlignet med atazanavir 400 mg uten ritonavir (n = 28). Mekanismen for interaksjon mellom atazanavir og ritonavir er hemming av CYP3A4.	Ritonavir 100 mg én gang daglig brukes som farmakokinetisk forsterker for atazanavir.
Indinavir	Indinavir er forbundet med indirekte ukonjugert hyperbilirubinemi på grunn av hemming av UGT.	Samtidig administrasjon av REYATAZ/ritonavir og indinavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTIs)		
Lamivudin 150 mg to ganger daglig + zidovudin 300 mg to ganger daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Ingen signifikant effekt på lamivudin- og zidovudinkonsentrasjonene ble observert	På grunnlag av disse dataene og fordi det ikke forventes at ritonavir vil ha noen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til NRTIs, forventes det ikke at samtidig administrasjon av disse legemidlene og REYATAZ vil medføre en signifikant endring i eksponeringen for legemidlene som ble administrert samtidig
Abakavir	Samtidig administrasjon av abakavir og REYATAZ forventes ikke å signifikant endre eksponeringen for abakavir.	

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Didanosin (bufrede tabletter) 200 mg/stavudin 40 mg, begge enkeltdoser (atazanavir 400 mg enkeltdose)	Atazanavir, samtidig administrasjon med ddI+d4T (fastende) Atazanavir AUC: ↓87 % (↓92 % ↓79 %) Atazanavir C_{max}: ↓89 % (↓94 % ↓82 %) Atazanavir C_{min}: ↓84 % (↓90 % ↓73 %) Atazanavir, dosert 1 time etter ddI+d4T (fastende) Atazanavir AUC: ↔3 % (↓36 % ↑67 %) Atazanavir C_{max}: ↑12 % (↓33 % ↑18 %) Atazanavir C_{min}: ↔3 % (↓39 % ↑73 %) Atazanavirkonsentrasjonene ble kraftig redusert ved samtidig administrasjon med didanosin (bufrede tabletter) og stavudin. Mekanismen for interaksjonen er redusert oppløselighet av atazanavir ved økt pH, som skyldes et antacidum i didanosin bufrede tabletter. Det ble ikke observert noen signifikant effekt på konsentrasjonene av didanosin og stavudin.	Didanosin skal tas på fastende mage 2 timer etter REYATAZ tatt sammen med mat. Samtidig administrasjon av stavudin og REYATAZ forventes ikke å signifikant endre eksponeringen for stavudin.
Didanosin (enterodrasjerte kapsler) 400 mg enkeltdose (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Didanosin (med mat) Didanosin AUC: ↓34 % (↓41 % ↓27 %) Didanosin C_{max}: ↓38 % (↓48 % ↓26 %) Didanosin C_{min}: ↑25 % (↓8 % ↑69 %) Det ble ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonene ved samtidig administrasjon med enterodrasjert didanosin, men administrasjon sammen med mat reduserte didanosinkonsentrasjonene.	
Tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig) 300 mg tenofovirdisoproksilfumarat tilsvarer 245 mg tenofovirdisoproksil. Studier utført på hiv-infiserte pasienter	Atazanavir AUC: ↓22 % (↓35 % ↓6 %)* Atazanavir C_{max}: ↓16 % (↓30 % ↔0 %)* Atazanavir C_{min}: ↓23 % (↓43 % ↑2 %)* *I en kombinasjonsanalyse av flere kliniske studier ble atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg administrert samtidig med tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg (n = 39) sammenlignet med atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg (n = 33). Effekten av REYATAZ/ritonavir i kombinasjon med tenofovirdisoproksilfumarat hos behandlingserfarne pasienter har blitt demonstrert i klinisk studie 045 og hos behandlingsnaive pasienter i klinisk studie 138 (se pkt. 4.8 og 5.1). Mekanismen for interaksjonen mellom atazanavir og tenofovirdisoproksilfumarat er ukjent.	Ved samtidig administrasjon med tenofovirdisoproksilfumarat anbefales det at REYATAZ 300 mg gis sammen med ritonavir 100 mg og tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg (som en enkeltdose med mat).

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig) 300 mg tenofovirdisoproksilfumarat tilsvarer 245 mg tenofovirdisoproksil.	Tenofovirdisoproksilfumarat AUC: ↑37 % (↑30 % ↑45 %) Tenofovirdisoproksilfumarat C_{max}: ↑34 % (↑20 % ↑51 %) Tenofovirdisoproksilfumarat C_{min}: ↑29 % (↑21 % ↑36 %)	Pasienter skal monitoreres nøye for tenofovirdisoproksilfumarat-assosierte bivirkninger, inkludert renale sykdommer.
Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Atazanavir (pm): alle administrert med mat Atazanavir AUC: ↔0 %(↓9 % ↑10 %)* Atazanavir C_{max}: ↑17 %(↑8 % ↑27 %)* Atazanavir C_{min}: ↓42 %(↓51 % ↓31 %)*	Samtidig administrasjon av efavirenz og REYATAZ anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Efavirenz 600 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 200 mg én gang daglig)	Atazanavir (pm): alle administrert med mat Atazanavir AUC: ↔6 % (↓10 % ↑26 %)*/** Atazanavir C_{max}: ↔9 % (↓5 % ↑26 %)*/** Atazanavir C_{min}: ↔12 % (↓16 % ↑49 %)*/** *Ved sammenligning med REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig om kvelden uten efavirenz. Denne reduksjonen av atazanavir C_{min} kan virke negativt på effekten av atazanavir. Mekanismen for interaksjonen mellom efavirenz og atazanavir er induksjon av CYP3A4. **Basert på historisk sammenligning.	
Nevirapin 200 mg to ganger daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig) Studie utført på hiv-infiserte pasienter.	Nevirapin AUC: ↑26 % (↑17 % ↑36 %) Nevirapin C_{max}: ↑21 % (↑11 % ↑32 %) Nevirapin C_{min}: ↑35 % (↑25 % ↑47 %) Atazanavir AUC: ↓19 % (↓35 % ↑2 %)* Atazanavir C_{max}: ↔2 % (↓15 % ↑24 %)* Atazanavir C_{min}: ↓59 % (↓73 % ↓40 %)* *Ved sammenligning med REYATAZ 300 mg og ritonavir 100 mg uten nevirapin. Denne reduksjonen av atazanavir C_{min} kan virke negativt på effekten av atazanavir. Mekanismen for interaksjonen mellom nevirapin og atazanavir er induksjon av CYP3A4.	Samtidig administrasjon av nevirapin og REYATAZ anbefales ikke (se pkt. 4.4)
Integrasehemmere		
Raltegravir 400 mg to ganger daglig (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC: ↑41 % Raltegravir C_{max} : ↑24 % Raltegravir C_{12hr} : ↑77 % Mekanismen for interaksjonen er hemming av UGT1A1.	Dosejustering er ikke nødvendig for raltegravir.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg to ganger daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Klaritromycin AUC: ↑94 % (↑75 % ↑116 %) Klaritromycin C_{max}: ↑50 % (↑32 % ↑71 %) Klaritromycin C_{min}: ↑160 % (↑135 % ↑188 %) 14-OH klaritromycin 14-OH klaritromycin AUC: ↓70 % (↓74 % ↓66 %) 14-OH klaritromycin C_{max}: ↓72 % (↓76 % ↓67 %) 14-OH klaritromycin C_{min}: ↓62 % (↓66 % ↓58 %) Atazanavir AUC: ↑28 % (↑16 % ↑43 %) Atazanavir C_{max}: ↔6 % (↓7 % ↑20 %) Atazanavir C_{min}: ↑91 % (↑66 % ↑121 %) Dosereduksjon av klaritromycin kan medføre subterapeutisk konsentrasjon av 14-OH klaritromycin. Mekanismen for interaksjonen mellom klaritromycin og atazanavir er hemming av CYP3A4.	Det kan ikke gis anbefalinger om dosereduksjon. Forsiktighet bør derfor utvises dersom REYATAZ blir administrert samtidig med klaritromycin.
ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol 200 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Det er ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonene.	Ketokonazol og itrakonazol bør brukes med forsiktighet med REYATAZ/ritonavir, høye doser av ketokonazol og itrakonazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.
Itrakonazol	Itrakonazol er, som ketokonazol, en potent hemmer så vel som substrat for CYP3A4.	
	Basert på data fra andre forsterkede proteasehemmere og ketokonazol, der AUC for ketokonazol viste en tredobbel økning, antas det at REYATAZ/ritonavir øker konsentrasjonene av ketokonazol og itrakonazol.	
Vorikonazol 200 mg to ganger daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig) Personer med minst ett fungerende CYP2C19-allel.	Vorikonazol AUC: ↓33 % (↓42 % ↓22 %) Vorikonazol C_{max}: ↓10 % (↓22 % ↓4 %) Vorikonazol C_{min}: ↓39 % (↓49 % ↓28 %) Atazanavir AUC: ↓12 % (↓18 % ↓5 %) Atazanavir C_{max}: ↓13 % (↓20 % ↓4 %) Atazanavir C_{min}: ↓ 20 % (↓28 % ↓10 %) Ritonavir AUC: ↓12 % (↓17 % ↓7 %) Ritonavir C_{max}: ↓9 % (↓17 % ↔0 %) Ritonavir C_{min}: ↓25 % (↓35 % ↓14 %) Hos de fleste pasientene med minst ett funksjonelt CYP2C19-allel forventes en reduksjon i eksponering av både vorikonazol og atazanavir.	Samtidig administrasjon av vorikonazol og REYATAZ med ritonavir anbefales ikke med mindre bruk av vorikonazol er berettiget ut fra en nytte-/risikovurdering for pasienten (se pkt. 4.4). Når det er nødvendig med behandling med vorikonazol bør genotyping av pasientens CYP2C19 utføres dersom dette er mulig. Dersom kombinasjonen ikke kan unngås er derfor følgende

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Vorikonazol 50 mg to ganger daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig) Personer uten et funksjonelt CYP2C19 allel.	Vorikonazol AUC: ↑561 % (↑451 % ↑699 %) Vorikonazol C_{max}: ↑438 % (↑355 % ↑539 %) Vorikonazol C_{min}: ↑765 % (↑571 % ↑1020 %) Atazanavir AUC: ↓20 % (↓35 % ↓3 %) Atazanavir C_{max}: ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) Atazanavir C_{min}: ↓31 % (↓46 % ↓13 %) Ritonavir AUC: ↓11 % (↓20 % ↓1 %) Ritonavir C_{max}: ↓11 % (↓24 % ↑4 %) Ritonavir C_{min}: ↓19 % (↓35 % ↑1 %) Hos et lite antall pasienter uten et funksjonelt CYP2C19-allel forventes signifikant forhøyet eksponering av vorikonazol.	anbefalinger gitt på bakgrunn av CYP2C19-status: - hos pasienter med minst ett funksjonelt CYP2C19-allel anbefales tett klinisk monitorering for tap av effekt av både vorikonazol (kliniske tegn) og atazanavir (virologisk respons). - hos pasienter uten et funksjonelt CYP2C19-allel anbefales tett klinisk og laboratoriemonitorering av vorikonazolassosierte bivirkninger. Dersom genotyping ikke er mulig bør full monitorering av sikkerhet og effekt gjennomføres.
Flukonazol 200 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg én gang daglig)	Konsentrasjonene av atazanavir og flukonazol ble ikke signifikant endret når REYATAZ/ritonavir ble administrert samtidig med flukonazol.	Dosejusteringer er ikke nødvendig for flukonazol og REYATAZ.
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifabutin 150 mg to ganger ukentlig (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg én gang daglig)	Rifabutin AUC: ↑48 % (↑19 % ↑84 %)** Rifabutin C_{max}: ↑149 % (↑103 % ↑206 %)** Rifabutin C_{min}: ↑40 % (↑5 % ↑87 %)** 25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑990 % (↑714 % ↑1361 %)** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{max}: ↑677 % (↑513 % ↑883 %)** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{min}: ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %)** **Ved sammenligning med 150 mg rifabutin én gang daglig alene. Total rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑119 % (↑78 % ↑169 %) I forutgående studier ble ikke farmakokinetikken til atazanavir påvirket av rifabutin.	Når gitt sammen med REYATAZ er den anbefalte dosen av rifabutin 150 mg 3 ganger per uke på fastsatte dager (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Økt monitorering av rifabutinassosierte bivirkninger, inkludert nøytropeni og uveitt, er berettiget på grunn av en forventet økning i eksponering av rifabutin. Videre dosereduksjon av rifabutin til 150 mg to ganger ukentlig på fastsatte dager er anbefalt for pasienter som ikke tolererer dosen på 150 mg 3 ganger per uke. En bør merke seg at doseringen på 150 mg to ganger ukentlig muligens ikke gir en optimal eksponering for rifabutin, noe som kan føre til en risiko for rifamycinresistens og behandlingssvikt. Ingen dosejustering er nødvendig for REYATAZ.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Rifampicin	Rifampicin er en sterk CYP3A4-induser og har vist å forårsake en reduksjon i atazanavir AUC på 72 %, som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling. Forsøk på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av REYATAZ eller andre proteasehemmere med ritonavir førte til høye frekvenser av leverbivirkninger.	Samtidig bruk av rifampicin og REYATAZ er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIPSYKOTIKA		
Kvetiapin	Kvetiapinkonsentrasjonen forventes å øke på grunn av at REYATAZ hemmer CYP3A4.	Samtidig administrasjon av kvetiapin og REYATAZ er kontraindisert siden REYATAZ kan øke kvetiapinrelatert toksisitet. Økt plasmakonsentrasjon av kvetiapin kan føre til koma (se pkt. 4.3).
Lurasidon	REYATAZ forventes å øke plasmanivået av lurasidon på grunn av CYP3A4-hemming.	Samtidig administrasjon av lurasidon med REYATAZ er kontraindisert, ettersom det kan øke lurasidonrelatert toksisitet (se pkt. 4.3).
SYRENØYTRALISERENDE MIDLER		
H_2-reseptorantagonister		
Uten tenofovir		
Hos hiv-infiserte pasienter med den anbefalte atazanavir-/ritonavirdosen på 300/100 mg én gang daglig		**Hos pasienter som ikke tar tenofovir** bør en dose tilsvarende famotidin 20 mg to ganger daglig ikke overskrides dersom REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg administreres sammen med en H_2-reseptorantagonist. Hvis det er behov for en høyere dose av en H_2-reseptorantagonist (f.eks. famotidin 40 mg to ganger daglig eller tilsvarende), kan en økning av REYATAZ-/ritonavirdosen fra 300/100 mg til 400/100 mg vurderes.
Famotidin 20 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC: ↓18 % (↓25 % ↑1 %) Atazanavir C_{max}: ↓20 % (↓32 % ↓7 %) Atazanavir C_{min}: ↔1 % (↓16 % ↑18 %)	
Famotidin 40 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC: ↓23 % (↓32 % ↓14 %) Atazanavir C_{max}: ↓23 % (↓33 % ↓12 %) Atazanavir C_{min}: ↓20 % (↓31 % ↓8 %)	
Hos friske frivillige med en økt dose atazanavir/ritonavir på 400/100 mg én gang daglig		
Famotidin 40 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC: ↔3 % (↓14 % ↑22 %) Atazanavir C_{max}: ↔2 % (↓13 % ↑8 %) Atazanavir C_{min}: ↓14 % (↓32 % ↑8 %)	
Med tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig (tilsvarer 245 mg tenofovirdisoproksil)		
Hos hiv-infiserte pasienter med den anbefalte atazanavir-/ritonavirdosen på 300/100 mg én gang daglig		**Hos pasienter som tar tenofovirdisoproksilfumarat** anbefales en doseøkning for REYATAZ til 400 mg med 100 mg ritonavir hvis REYATAZ/ritonavir administreres samtidig med både tenofovirdisoproksilfumarat og en H_2-reseptorantagonist. En dose tilsvarende famotidin 40 mg to ganger daglig bør ikke overskrides.
Famotidin 20 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC: ↓21 % (↓34 % ↓4 %)* Atazanavir C_{max}: ↓21 % (↓36 % ↓4 %)* Atazanavir C_{min}: ↓19 % (↓37 % ↑5 %)*	
Famotidin 40 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC: ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* Atazanavir C_{max}: ↓23 % (↓36 % ↓8 %)* Atazanavir C_{min}: ↓25 % (↓47 % ↑7 %)*	
Hos hiv-infiserte pasienter med en økt atazanavir-/ritonavirdose på 400/100 mg én gang daglig		
Famotidin 20 mg to ganger daglig	Atazanavir AUC: ↑18 % (↑6,5 % ↑30 %)* Atazanavir C_{max}: ↑18 % (↑6,7 % ↑31 %)* Atazanavir C_{min}: ↑24 % (↑10 % ↑39 %)*	

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Famotidin 40 mg to ganger daglig	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 én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig og tenofovirdisoproksylfumarat 300 mg, alle som enkeltdoser tatt med mat. Sammenlignet med atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg *uten tenofovirdisoproksilfumarat*, forventes atazanavirkonsentrasjonene å minske med ytterligere omtrent 20 %. Mekanismen for interaksjonen er nedsatt løselighet av atazanavir på grunn av økt intragastrisk pH ved bruk av H_2-blokkere.	
Protonpumpehemmere		
Omeprazol 40 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Atazanavir (am): 2 timer etter omeprazol Atazanavir AUC: ↓61 % (↓65 % ↓55 %) Atazanavir C_{max}: ↓66 % (↓62 % ↓49 %) Atazanavir C_{min}: ↓65 % (↓71 % ↓59 %)	Samtidig administrasjon av REYATAZ med ritonavir og protonpumpehemmere anbefales ikke. Hvis kombinasjonen blir vurdert som uunngåelig, anbefales tett klinisk monitorering kombinert med en økning i dosen av REYATAZ til 400 mg med 100 mg ritonavir. Doser av protonpumpehemmere sammenlignbare med omeprazol 20 mg skal ikke overskrides (se pkt. 4.4).
Omeprazol 20 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Atazanavir (am): 1 time etter omeprazol Atazanavir AUC: ↓30 % (↓43 % ↓14 %)* Atazanavir C_{max}: ↓31 % (↓42 % ↓17 %)* Atazanavir C_{min}: ↓31 % (↓46 % ↓12 %)* *Ved sammenligning med atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig. Reduksjonen i AUC, C_{max} og C_{min} ble ikke forhindret da en økt dose av REYATAZ/ritonavir (400/100 mg én gang daglig) midlertidig ble separert fra omeprazol med 12 timer. Tilsvarende resultater kan forventes med andre protonpumpehemmerene, selv om dette ikke er undersøkt. Denne reduksjonen i eksponeringen av atazanavir kan ha en negativ innvirkning på effekten av atazanavir. Mekanismen for interaksjonen er redusert løselighet av atazanavir på grunn av økt intragastrisk pH ved bruk av protonpumpehemmere.	
Antacida		
Antacida og legemidler som inneholder buffere	Redusert plasmakonsentrasjon av atazanavir kan bli konsekvensen av økt gastrisk pH hvis antacida, inkludert bufrede legemidler, administreres med REYATAZ.	REYATAZ skal administreres 2 timer før eller 1 time etter antacida eller bufrede legemidler.
ALFA 1-ADRENORESEPTORANTAGONIST		
Alfuzosin	Potensiale for økte alfuzosinkonsentrasjoner som kan føre til hypotensjon. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av REYATAZ og/eller ritonavir.	Samtidig administrasjon av alfuzosin og REYATAZ er kontraindisert (se pkt. 4.3)

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
ANTIKOAGULANTER		
Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAKs)		
Apiksaban **Rivaroksaban**	Potensiale for økt konsentrasjon av apiksaban og rivaroksaban kan føre til en økt risiko for blødning. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 og P-gp forårsaket av REYATAZ/ritonavir. Ritonavir er en sterk hemmer av både CYP3A4 og P-gp. REYATAZ er en CYP3A4-hemmer. Det er ukjent om REYATAZ er en potensiell hemmer av P-gp, og dette kan ikke utelukkes.	Samtidig administrasjon av apiksaban eller rivaroksaban og REYATAZ med ritonavir anbefales ikke.
Dabigatran	Potensiale for økt konsentrasjon av dabigatran kan føre til en økt risiko for blødning. Mekanismen for interaksjonen er hemming av P-gp. Ritonavir er en sterk P-gp-hemmer. Det er ukjent om REYATAZ er en potensiell hemmer av P-gp, og dette kan ikke utelukkes.	Samtidig administrering av dabigatran og REYATAZ med ritonavir anbefales ikke.
Edoksaban	Potensiale for økt konsentrasjon av edoksaban kan føre til en økt risiko for blødning. Mekanismen for interaksjonen er hemming av P-gp forårsaket av REYATAZ/ritonavir. Ritonavir er en sterk hemmer av P-gp. Det er ukjent om REYATAZ er en potensiell hemmer av P-gp, og dette kan ikke utelukkes.	Utvis forsiktighet når edoksaban brukes samtidig med REYATAZ. Vennligst se pkt. 4.2 og 4.5 i preparatomtalen for edoksaban for hensiktsmessige anbefalinger for dosering av edoksaban ved samtidig administrasjon med P-gp-hemmere.
Vitamin K-antagonister		
Warfarin	Samtidig administrasjon med REYATAZ kan potensielt føre til en økning eller en reduksjon i warfarinkonsentrasjonene.	Det anbefales å overvåke International Normalised Ratio (INR) nøye under behandling med REYATAZ, spesielt når behandlingen startes.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin	REYATAZ kan øke plasmanivået av karbamazepin på grunn av CYP3A4-hemming. På grunn av induserende effekt av karbamazepin kan en reduksjon i eksponeringen av REYATAZ ikke utelukkes.	Karbamazepin bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med REYATAZ. Om nødvendig bør serumkonsentrasjonen av karbamazepin monitoreres og dosen deretter justeres. Nøye monitorering av pasientens virologiske respons bør utføres.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Fenytoin, fenobarbital	Ritonavir kan redusere plasmanivået av fenytoin og/eller fenobarbital på grunn av induksjon av CYP2C9 og CYP2C19. På grunn av en induserende effekt av fenytoin/fenobarbital kan en reduksjon i eksponering av REYATAZ ikke utelukkes.	Fenobarbital og fenytoin bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med REYATAZ/ritonavir. Dersom REYATAZ/ritonavir administreres samtidig med enten fenytoin eller fenobarbital kan en dosejustering av fenytoin eller fenobarbital være nødvendig. Nøye monitorering av pasientens virologiske respons bør utføres.
Lamotrigin	Samtidig administrasjon av lamotrigin og REYATAZ/ritonavir kan redusere plasmakonsentrasjonen av lamotrigin på grunn av UGT1A4-induksjon.	Lamotrigin bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med REYATAZ/ritonavir. Om nødvendig bør konsentrasjonen av lamotrigin monitoreres og dosen deretter justeres.
ANTINEOPLASTISKE OG IMMUNSUPPRESSIVE MIDLER		
Antineoplastiske midler		
Apalutamid	Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-induksjon forårsaket av apalutamid og CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir/ritonavir.	Samtidig administrasjon med REYATAZ (med eller uten ritonavir) er kontraindisert på grunn av potensialet for redusert plasmakonsentrasjon av atazanavir og ritonavir med påfølgende tap av virologisk respons og mulig klasseresistens mot proteasehemmere (se pkt. 4.3). I tillegg kan serumkonsentrasjoner av apalutamid øke ved samtidig administrasjon med atazanavir/ritonavir, noe som potensielt kan gi alvorlige bivirkninger, inkludert anfall.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Enkorafenib	Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Unngå samtidig administrasjon av enkorafenib med REYATAZ (med eller uten ritonavir) på grunn av potensiale for økt enkorafenibkonsentrasjon i plasma og etterfølgende risiko for alvorlige bivirkninger som forlengelse av QT-intervall. Hvis samtidig administrasjon av enkorafenib med REYATAZ (med eller uten ritonavir) ikke kan unngås, skal enkorafenibdosen endres som anbefalt for samtidig administrasjon med sterke og moderate CYP3A4-hemmere i preparatomtalen for enkorafenib.
Ivosidenib	Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Unngå samtidig administrasjon av ivosidenib med REYATAZ (med eller uten ritonavir) på grunn av potensiale for økt ivosidenibkonsentrasjon i plasma og etterfølgende risiko for alvorlige bivirkninger som forlengelse av QT-intervall. Hvis samtidig administrasjon av ivosidenib med REYATAZ (med eller uten ritonavir) ikke kan unngås, skal ivosidenibdosen endres som anbefalt for samtidig administrasjon med sterke og moderate CYP3A4-hemmere i preparatomtalen for ivosidenib.
Irinotekan	Atazanavir hemmer UGT og kan interferere med metabolismen av irinotekan, noe som kan medføre økt irinotekantoksisitet.	Hvis REYATAZ administreres samtidig med irinotekan må pasientene monitoreres tett med hensyn til bivirkninger relatert til irinotekan.
Immunosuppressive midler		
Ciklosporin **Takrolimus** **Sirolimus**	Konsentrasjonene av disse immunsuppressive midlene kan økes ved samtidig administrasjon med REYATAZ på grunn av hemming av CYP3A4.	Hyppigere monitorering av terapeutisk konsentrasjon av disse legemidlene anbefales inntil plasmanivåene har stabilisert seg.
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
Antiarytmika		
Amiodaron **Systemisk lidokain** **Kinidin**	Konsentrasjonene av disse antiarytmika kan økes ved samtidig administrasjon med REYATAZ. Mekanismen for interaksjonen mellom amiodaron eller systemisk lidokain og atazanavir er hemming av CYP3A. Kinidin har et smalt terapeutisk vindu, og er kontraindisert på grunn av REYATAZs potensielle hemming av CYP3A.	Forsiktighet må utvises og monitorering av terapeutisk konsentrasjon anbefales om mulig. Samtidig bruk av kinidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Kalsiumantagonister		
Bepridil	REYATAZ skal ikke brukes samtidig med legemidler som er substrater for CYP3A4 og har et smalt terapeutisk vindu.	Samtidig administrasjon med bepridil er kontraindisert (se pkt. 4.3)
Diltiazem 180 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Diltiazem AUC: ↑125 % (↑109 % ↑141 %) Diltiazem C_{max}: ↑98 % (↑78 % ↑119 %) Diltiazem C_{min}: ↑142 % (↑114 % ↑173 %) Desacetyl-diltiazem AUC: ↑165 % (↑145 % ↑187 %) Desacetyl-diltiazem C_{max}: ↑172 % (↑144 % ↑203 %) Desacetyl-diltiazem C_{min}: ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Det ble ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonene. Det var en økning i maksimal PR-intervall sammenlignet med atazanavir alene. Samtidig administrasjon av diltiazem og REYATAZ/ritonavir er ikke blitt undersøkt. Mekanismen for interaksjonen mellom diltiazem og atazanavir er hemming av CYP3A4.	Det anbefales at startdosen av diltiazem reduseres med 50 %, med påfølgende titrering etter behov og EKG-overvåking.
Verapamil	Serumkonsentrasjonen av verapamil kan økes av REYATAZ på grunn av hemming av CYP3A4.	Forsiktighet skal utvises når verapamil administreres samtidig med REYATAZ.
KORTIKOSTEROIDER		
Deksametason og andre kortikosteroider (alle administrasjonsveier)	Samtidig administrasjon med deksametason eller andre kortikosteroider som induserer CYP3A, kan føre til tap av terapeutisk effekt av REYATAZ og utvikling av resistens mot atazanavir og/eller ritonavir. Alternative kortikosteroider bør vurderes. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-induksjon forårsaket av deksametason og CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Samtidig administrasjon med kortikosteroider (alle administrasjonsveier) som metaboliseres via CYP3A, særlig ved langvarig bruk, kan øke risikoen for utvikling av systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon. Det skal tas hensyn til den potensielle fordelen med behandling kontra risikoen for systemiske kortikosteroideffekter. For samtidig administrasjon av kutant administrerte kortikosteroider som er sensitive overfor CYP3A-hemming, se preparatomtalen for kortikosteroidet for vilkår eller bruk som øker den systemiske absorpsjonen.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Flutikasonpropionat intranasalt 50 mikrog 4 ganger daglig i 7 dager (ritonavir 100 mg kapsler to ganger daglig) Og **Inhalerte/nasale kortokosteroider**	Plasmakonsentrasjonen av flutikasonpropionat økte signifikant, mens kroppens eget kortisolnivå ble redusert med ca. 86 % (90 % konfidensintervall: 82-89 %). Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Det er rapportert systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon, hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme med andre kortikosteroider som metaboliseres via cytokrom P450 3A-systemet, f.eks. budesonid. Det er foreløpig ikke kjent hvilken effekt høy systemisk flutikasoneksponering har på ritonavirs plasmakonsentrasjon. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4. Samtidig bruk av REYATAZ (med eller uten ritonavir) og andre inhalerte/nasale kortikosteroider er forventet å gi de samme effektene.	Samtidig administrasjon av REYATAZ/ritonavir og denne typen glukokortikoider som metaboliseres via CYP3A4 anbefales ikke, med mindre behandlingens nytte oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.4). En dosereduksjon av glukokortikoidet bør overveies sammen med nøye monitorering av lokale og systemiske effekter, eller bytte til et glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f.eks. beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres, må dosen reduseres gradvis over lengre tid. Samtidig bruk av inhalerte/nasale kortikosteroider og REYATAZ (med eller uten ritonavir) kan øke plasmakonsentrasjonene av inhalerte/nasale kortikosteroider. Brukes med forsiktighet. Vurder alternativer til inhalerte/nasale kortikosteroider, særlig ved langvarig bruk.
EREKTIL DYSFUNKSJON		
PDE-5-hemmere		
Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Sildenafil, tadalafil og vardenafil metaboliseres via CYP3A4. Samtidig administrasjon med REYATAZ kan medføre økt konsentrasjon av PDE-5-hemmeren og økning i PDE-5-assosierte bivirkninger som hypotensjon, synsforstyrrelser og priapisme. Mekanismen for denne interaksjonen er hemming av CYP3A4.	Pasienter skal advares om disse mulige bivirkningene ved bruk av PDE-5-hemmere mot erektil dysfunksjon med REYATAZ (se pkt. 4.4). Se også PULMONAL ARTERIELL HYPERTENSJON i denne tabellen for ytterligere informasjon vedrørende samtidig administrasjon av REYATAZ med sildenafil.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Gonadotropinfrigjørende hormon-antagonister (GnRH-antagonister)		
Elagolix	Mekanismen for interaksjonen er forventet økning i elagolixeksponering ved CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Samtidig bruk av elagolix 200 mg to ganger daglig med REYATAZ (med eller uten ritonavir) i mer enn 1 måned anbefales ikke på grunn av den potensielle risikoen for bivirkninger som tap av benmasse og forhøyet levertransaminase. Begrens samtidig bruk av elagolix 150 mg én gang daglig med REYATAZ (med eller uten ritonavir) til 6 måneder.
KINASEHEMMERE		
Fostamatinib	Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming forårsaket av atazanavir og/eller ritonavir.	Samtidig bruk av fostamatinib med REYATAZ (med eller uten ritonavir) kan øke plasmakonsentrasjonen av R406, den aktive metabolitten av fostamatinib. Overvåk toksisitet av R406-eksponering som resulterer i doserelaterte bivirkninger som hepatotoksisitet og nøytropeni. Det kan være nødvendig å redusere fostamatinibdosen.
NATURMIDLER		
Johannesurt/prikkperikum (Hypericum perforatum)	Samtidig bruk av johannesurt/prikkperikum og REYATAZ forventes å medføre en signifikant reduksjon i plasmanivået av atazanavir. Denne effekten kan være forårsaket av en induksjon av CYP3A4. Det er risiko for tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling (se pkt. 4.3).	Samtidig administrasjon av REYATAZ og midler som inneholder johannesurt/prikkperikum er kontraindisert.

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

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Pravastatin **Fluvastatin**	Selv om det ikke er undersøkt, er det et potensiale for økt eksponering av pravastatin eller fluvastatin ved samtidig administrasjon med proteasehemmere. Pravastatin blir ikke metabolisert via CYP3A4. Fluvastatin blir delvis metabolisert via CYP2C9.	Forsiktighet bør utvises.
Andre lipidmodifiserende midler		
Lomitapid	Lomitapid er svært avhengige av CYP3A4 for metabolisering, og samtidig administrasjon med REYATAZ med ritonavir kan medføre høyere konsentrasjoner.	Samtidig administrasjon av lomitapid og REYATAZ med ritonavir er kontraindisert på grunn av den potensielle risikoen for betydelig økning i transaminasenivå og levertoksisitet (se pkt. 4.3).
INHALERTE BETAAGONISTER		
Salmeterol	Samtidig administrasjon med REYATAZ kan føre til økt konsentrasjon av salmeterol og en økning av salmeterolassosierte bivirkninger. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming av atazanavir og/eller ritonavir.	Samtidig administrasjon av salmeterol med REYATAZ er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
OPIOIDER		
Buprenorfin, én gang daglig, fast vedlikeholdsdose (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Buprenorfin AUC: ↑67 % Buprenorfin C_{max}: ↑37 % Buprenorfin C_{min}: ↑69 % Norbuprenorfin AUC: ↑105 % Norbuprenorfin C_{max}: ↑61 % Norbuprenorfin C_{min}: ↑101 % Mekanismen for interaksjon er hemming av CYP3A4 og UGT1A1. Atazanavirkonsentrasjonene (når gitt sammen med ritonavir) ble ikke signifikant påvirket.	Samtidig administrasjon med REYATAZ med ritonavir krever klinisk monitorering med hensyn til sedasjon og kognitive effekter. En dosereduksjon av buprenorfin kan vurderes.
Metadon, fast vedlikeholdsdose (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Det ble ikke observert noen signifikant effekt på metadonkonsentrasjonene. Fordi lavdose ritonavir (100 mg to ganger daglig) ikke har vist noen signifikant effekt på metadonkonsentrasjonene, er det, basert på disse dataene, ikke forventet noen interaksjon hvis metadon administreres samtidig med REYATAZ.	Det er ikke nødvendig med dosejustering hvis metadon administreres samtidig med REYATAZ.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
PULMONAL ARTERIELL HYPERTENSJON		
PDE-5-hemmere		
Sildenafil	Samtidig administrasjon med REYATAZ kan føre til økte konsentrasjoner av PDE-5-hemmeren og en økning av PDE-5-hemmerassosierte bivirkninger. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming av atazanavir og/eller ritonavir.	En sikker og effektiv dose i kombinasjon med REYATAZ har ikke blitt fastslått for sildenafil når den brukes til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon. Sildenafil er kontraindisert når den brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.3).
SEDATIVA		
Benzodiazepiner		
Midazolam **Triazolam**	Midazolam og triazolam metaboliseres i høy grad via CYP3A4. Samtidig administrasjon av REYATAZ kan forårsake kraftig økning i konsentrasjonen av disse benzodiazepinene. Det er ikke utført legemiddelinteraksjonsstudier på samtidig administrasjon av REYATAZ og benzodiazepiner. Basert på data fra andre CYP3A4-hemmere kan det forventes at midazolamkonsentrasjonene i plasma er signifikant høyere når midazolam gis oralt. Data fra samtidig bruk av parenteral midazolam med andre proteasehemmere antyder en mulig 3–4 ganger økning i plasmanivået til midazolam.	Samtidig administrasjon av REYATAZ med triazolam eller oralt administrert midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3), mens det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av REYATAZ og parenteralt administrert midazolam. Dersom REYATAZ administreres samtidig med parenteralt administrert midazolam, skal dette gjøres på en intensivavdeling eller tilsvarende for å sikre tett klinisk monitorering og riktig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, spesielt hvis det gis mer enn én enkeltdose midazolam.

Pediatrisk populasjon
Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

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

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

Amming

Atazanavir har blitt funnet i morsmelk hos mennesker. For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

Liste over bivirkninger i tabellform

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

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

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

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

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller hepatitt C virus
Blant de 1151 pasientene som fikk atazanavir 400 mg én gang daglig hadde 177 pasienter samtidig infeksjon med kronisk hepatitt B eller C, og blant de 655 pasientene som fikk atazanavir 300 mg én

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

Resistens

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

ikke alltid N88S selv til fenotypisk resistens overfor atazanavir eller er samsvarende med innvirkning på klinisk effekt i kliniske studier.

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

Frekvens	de novo proteasehemmersubstitusjon (n=26)[a]
> 20 %	ingen
10–20 %	ingen

[a] Antall pasienter med parvise genotyper klassifisert som virologisk svikt (hiv RNA ≥ 400 kopier/ml).

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

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

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

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

[a] Antall pasienter med parvise genotyper klassifisert som virologisk svikt (hiv RNA ≥ 400 kopier/ml).
[b] Ti pasienter hadde fenotypisk resistens overfor atazanavir + ritonavir ved baseline (foldendring > 5,2). Følsomhet for foldendringer i cellekulturer sammenlignet med vildtypereferanser ble målt med PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

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

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

Kliniske resultater

Hos antiretrovirale behandlingsnaive voksne pasienter
Studie 138 er en internasjonal, randomisert, åpen, multisenter, prospektiv studie med 883 antiretroviralt behandlingsnaive pasienter der REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg én gang daglig) ble sammenlignet med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg to ganger daglig), hver i kombinasjon med en fast dose tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (300 mg/200 mg tabletter én gang daglig). REYATAZ/ritonavirgruppen viste tilsvarende (”non-inferior”) antiviral effekt som lopinavir/ritonavirgruppen, vurdert ut fra andelen pasienter med hiv RNA < 50 kopier/ml ved uke 48 (tabell 5).

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

Gjennomsnittlig baseline CD4-celletall var 214 celler/mm^3 (skala: 2 til 810 celler/mm^3) og gjennomsnittlig baseline plasma hiv-1 RNA var 4,94 log_{10} kopier/ml (skala: 2,6 til 5,88 log_{10} kopier/ml). REYATAZ/ritonavirgruppen har tilsvarende (”non-inferior”) antiviral effekt som lopinavir/ritonavirgruppen, vurdert ut fra andelen pasienter med hiv RNA < 50 kopier/ml ved

uke 48: 78 % av pasientene på REYATAZ/ritonavir sammenlignet med 76 % på lopinavir/ritonavir (estimert differanse mellom ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7 % [95 % KI, –3,8 %, 7,1 %] i henhold til Confirmed Virologic Response (CVR) (Non-Completer) = Failure (NC = F) definisjon av respons.

I en "per protocol"-analyse som ekskluderte pasienter som ikke fullførte studien (dvs. pasienter som avbrøt behandlingen før vurderingen av hiv RNA i uke 48) og pasienter med store protokollavvik, var andelen pasienter med hiv RNA < 50 kopier/ml ved uke 48 86 % (338/392) for REYATAZ/ritonavir og 89 % (332/372) for lopinavir/ritonavir (estimert differanse mellom ATV/RTV-LPV/RTV: –3 % [95 % KI, –7,6%, 1,5 %].

Tabell 5: Effektresultater i studie 138 [a]

Parameter	REYATAZ/ritonavir[b] (300 mg/100 mg én gang daglig) n=440		Lopinavir/ritonavir[c] (400 mg/100 mg to ganger daglig) n=443	
	Uke 48	**Uke 96**	**Uke 48**	**Uke 96**
hiv RNA < 50 kopier/ml, %				
Alle pasienter[d]	78	74	76	68
Estimert differanse [95 % KI][d]	Uke 48: 1,7 % [–3,8 %, 7,1 %] Uke 96: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
"Per protocol"-analyse[e]	86 (n=392[f])	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Estimert differanse[e] [95 % KI]	Uke 48: –3 % [–7,6 %, 1,5 %] Uke 96: 2,2 % [–2,3 %, 6,7 %]			
hiv RNA < 50 kopier/ml, % av egenskaper ved baseline[d]				
hiv RNA < 100 000 kopier/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopier/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4-celletall < 50 celler/mm^3	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 til < 100 celler/mm^3	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 til < 200 celler/mm^3	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 celler/mm^3	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
hiv RNA gjennomsnittlig endring fra baseline, log$_{10}$ kopier/ml				
Alle pasienter	–3,09 (n = 397)	–3,21 (n = 360)	–3,13 (n = 379)	–3,19 (n = 340)
CD4 gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm^3				
Alle pasienter	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4 gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm^3 av egenskaper ved baseline				
hiv RNA < 100 000 kopier/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopier/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

[a] Gjennomsnittlig CD4-celletall ved baseline var 214 celler/mm^3 (skala 2 til 810 celler/mm^3) og gjennomsnittlig plasma HIV-1 RNA ved baseline var 4,94 log$_{10}$ kopier/ml (skala 2,6 til 5,88 log$_{10}$ kopier/ml)
[b] REYATAZ/RTV med tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).
[c] Lopinavir/RTV med tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).
[d] "Intent-to-treat"-analyse, med manglende verdier ansett som svikt.
[e] "Per protocol"-analyse: Ekskluderer pasienter som ikke fullførte og pasienter med store protokollavvik.
[f] Antall evaluerbare pasienter.

Hos antiretrovirale behandlingserfarne voksne pasienter
Studie 045 er en randomisert, multisenterstudie som sammenligner REYATAZ/ritonavir (300/100 mg én gang daglig) og REYATAZ/saquinavir (400/1200 mg én gang daglig) med lopinavir + ritonavir (400/100 mg fast dose-kombinasjon to ganger daglig), hver i kombinasjon med tenofovirdisoproksilfumarat (se pkt. 4.5 og 4.8) og én NRTI, hos pasienter med virologisk svikt på to eller flere tidligere regimer som inneholdt minst én proteasehemmer, NRTI og NNRTI. For randomiserte pasienter var gjennomsnittstiden med tidligere antiretroviral eksponering 138 uker for

proteasehemmere, 281 uker for NRTIs og 85 uker for NNRTIs. Ved baseline fikk 34 % av pasientene en proteasehemmer og 60 % fikk en NNRTI. Femten av 120 pasienter (13 %) i behandlingsarmen med REYATAZ + ritonavir og 17 av 123 pasienter (14 %) i armen med lopinavir + ritonavir hadde fire eller flere av proteasehemmersubstitusjonene L10, M46, I54, V82, I84 og L90. Trettito prosent av pasientene i studien hadde en virusstamme med færre enn to NRTI-substitusjoner.

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

Tabell 6: Effektresultater ved uke 48[a] og uke 96 (studie 045)

Parameter	**ATV/RTV[b] (300 mg/ 100 mg én gang daglig) n = 120**		**LPV/RTV[c] (400 mg/ 100 mg to ganger daglig) n = 123**		**Gjennomsnittlig tidsdifferanse ATV/RTV-LPV/RTV [97,5 % KI[d]]**	
	Uke 48	**Uke 96**	**Uke 48**	**Uke 96**	**Uke 48**	**Uke 96**
hiv RNA gjennomsnittlig endring fra baseline, log_{10} kopier/ml						
Alle pasienter	–1,93 (n = 90 [e])	–2,29 (n = 64)	–1,87 (n = 99)	–2,08 (n = 65)	0,13 [–0,12, 0,39]	0,14 [–0,13, 0,41]
hiv RNA < 50 kopier/ml, %[f] (respondere/evaluerbare)						
Alle pasienter	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
hiv RNA < 50 kopier/ml ved valg av baseline proteasehemmersubstitusjoner,[f, g] % (respondere/evaluerbare)						
0–2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
CD4 gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm^3						
Alle pasienter	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

[a] Gjennomsnittlig CD4-celletall ved baseline var 337 celler/mm^3 (skala: 14 til 1543 celler/mm^3) og gjennomsnittlig plasma hiv-1 RNA-nivå ved baseline var 4,4 log_{10} kopier/ml (skala: 2,6 til 5,88 log_{10} kopier/ml).
[b] ATV/RTV med tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).
[c] LPV/RTV med tenofovirdisoproksilfumarat/emtricitabin (fast dose 300 mg/200 mg tabletter én gang daglig).
[d] Konfidensintervall.
[e] Antall evaluerbare pasienter.
[f] "Intent-to-treat"-analyse, med manglende verdier ansett som svikt. Respondere på LPV/RTV som avsluttet behandlingen før uke 96 er ekskludert fra 96-ukers analysen. Andelen pasienter med hiv RNA < 400 kopier/ml var 53 % og 43 % for ATV/RTV og 54 % og 46 % for LPV/RTV ved henholdsvis uke 48 og 96.
[g] Utvalgte substitusjoner inkluderer enhver endring i posisjon L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, og L90 (0-2, 3, 4 eller flere) ved baseline.
NA = ikke relevant ("not applicable").

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

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

Effektdata som er sett hos 41 pediatriske pasienter fra 6 år inntil 18 år som fikk REYATAZ kapsler med ritonavir presenteres i tabell 7. For behandlingsnaive pediatriske pasienter var gjennomsnittlig baseline CD4-celletall 344 celler/mm^3 (skala: 2 til 800 celler/mm^3) og gjennomsnittlig baseline plasma hiv-1 RNA var 4,67 $\log_{10}$ kopier/ml (skala: 3,70 til 5,00 $\log_{10}$ kopier/ml). For behandlingserfarne pediatriske pasienter var gjennomsnittlig baseline CD4-celletall 522 celler/mm^3 (skala: 100 til 1157 celler/mm^3) og gjennomsnittlig baseline plasma hiv-1 RNA var 4,09 $\log_{10}$ kopier/ml (skala: 3,28 til 5,00 $\log_{10}$ kopier/ml).

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

Parameter	**Behandlingsnaive REYATAZ kapsler/ritonavir (300 mg/100 mg én gang daglig) n = 16**	**Behandlingserfarne REYATAZ kapsler/ritonavir (300 mg/100 mg én gang daglig) n = 25**
hiv RNA < 50 kopier/ml, %[a]		
Alle pasienter	81 (13/16)	24 (6/25)
hiv RNA < 400 kopier/ml, %[a]		
Alle pasienter	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 Gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm^3		
Alle pasienter	293 (n = 14[b])	229 (n = 14[b])
hiv RNA < 50 kopier/ml ved valgte proteasehemmersubstitusjoner ved baseline,[c] % (respondere/evaluerbare[d])		
0–2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

[a] "Intent-to-treat"-analyse, med manglende verdier ansett som svikt.
[b] Antall evaluerbare pasienter.
[c] Viktigste proteasehemmere: L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M. Mindre viktige proteasehemmere: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.
[d] Inkluderer pasienter med resistensdata ved baseline.
NA= ikke relevant ("not applicable").

Pediatriske studier med REYATAZ pulver
Vurdering av farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og virologisk respons av REYATAZ pulver er basert på data fra to åpne, kliniske multisenterstudier.
- AI424-397 (PRINCE I): Hos pediatriske pasienter fra 3 måneder til under 6 år
- AI424-451 (PRINCE II): Hos pediatriske pasienter fra 3 måneder til under 11 år

I disse studiene fikk 155 pasienter (59 antiretroviral-naive og 96 som tidligere hadde fått antiretroviral behandling) REYATAZ pulver og ritonavir én gang daglig i kombinasjon med to NRTI.

For inklusjon i begge studiene måtte behandlingsnaive pasienter ha genotypisk sensitivitet for REYATAZ og to NRTIs, og pasienter som tidligere hadde fått antiretroviral behandling måtte ved screening ha dokumentert genotypisk og fenotypisk sensitivitet for REYATAZ og minst 2 NRTI. Pasienter som kun hadde vært eksponert for antiretrovirale midler *in utero* eller intrapartalt ble ansett som behandlingsnaive. Pasienter som på noe tidspunkt før studiestart fikk REYATAZ eller REYATAZ/ritonavir, eller som tidligere har opplevd behandlingssvikt med to eller flere proteasehemmere, proteasehemmerresistens eller tegn på eksisterende hjerteabnormiteter ble ekskludert fra studiene. Proteasehemmerresistens var definert som genotypisk resistens overfor atazanavir eller noen av komponentene i NRTI-grunnregimet basert på følgende kriterier 1) enhver vesentlig mutasjon: I50L, I84V, N88S og 2) ≥ 2 av følgende mindre vesentlige eller kryssresistente mutasjoner: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

Ved uke 48 var det 134 pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til under 11 år som fikk REYATAZ pulver med ritonavir som ble evaluert for effekt. Disse dataene er vist i tabell 8. For behandlingsnaive pediatriske pasienter var gjennomsnittlig baseline CD4-celletall 930 celler/mm^3 (skala: 46 til 2291 celler/mm^3) og gjennomsnittlig baseline plasma hiv-1 RNA var 4,81 $\log_{10}$ kopier/ml (skala: 3,4 til 5,9 $\log_{10}$ kopier/ml). For de pediatriske pasientene som tidligere hadde fått behandling var gjennomsnittlig baseline CD4-celletall 1441 celler/mm^3 (skala: 84 til 5703 celler/mm^3) og gjennomsnittlig baseline plasma hiv-1 RNA var 4,67 $\log_{10}$ kopier/ml (skala: 2,0 til 5,9 $\log_{10}$ kopier/ml).

Tabell 8: Effektresultater for pulver (pediatriske pasienter minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg) ved uke 48 (studiene AI424-397 og AI424-451)

Parameter	Behandlingsnaive REYATAZ pulver/ritonavir n = 52	Behandlingserfarne REYATAZ pulver/ritonavir n = 82
hiv RNA < 50 kopier/ml, %[a]		
minst 5 til < 10 kg (REYATAZ 150 og 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
minst 10 til < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
minst 15 til < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
minst 25 til < 35 kg	-	50,0 (1/2)
hiv RNA < 400 kopier/ml, %[a]		
minst 5 til < 10 kg (REYATAZ 150 og 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
minst 10 til < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
minst 15 til < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
minst 25 til < 35 kg	-	50,0 (1/2)
CD4 Gjennomsnittlig endring fra baseline, celler/mm^3		
minst 5 til < 10 kg (REYATAZ 150 og 200 mg)	293 (n = 7)	63 (n = 16)
minst 10 til < 15 kg	293 (n = 11)	307 (n = 8)
minst 15 til < 25 kg	305 (n = 9)	374 (n = 12)
minst 25 til < 35 kg	-	213 (n = 1)

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Effekt av mat: samtidig administrasjon av REYATAZ og ritonavir med mat optimaliserer biotilgjengeligheten av atazanavir. Samtidig administrasjon av en enkeltdose på 300 mg REYATAZ

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

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

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

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

Linearitet/ikke-linearitet: farmakokinetikken til atazanavir var evaluert hos friske frivillige voksne og hos hiv-infiserte pasienter. Det var signifikante forskjeller mellom de to gruppene. Farmakokinetikken til atazanavir viser en ikke-lineær tendens.

Spesielle populasjoner

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

Nedsatt leverfunksjon: atazanavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig via leveren. Virkningen nedsatt leverfunksjon kan ha på atazanavirs farmakokinetikk etter en 300 mg dose ritonavir er ikke blitt undersøkt. Konsentrasjoner av atazanavir med eller uten ritonavir forventes å øke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

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

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

Graviditet:
Farmakokinetiske data fra hiv-infiserte gravide kvinner som fikk REYATAZ kapsler med ritonavir er presentert i tabell 9.

Tabell 9: Steady-state farmakokinetikk av atazanavir med ritonavir hos hiv-infiserte gravide kvinner i ikke-fastende tilstand

	atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg		
Farmakokinetiske parametre	**2. trimester** (n = 9)	**3. trimester** (n = 20)	**postpartum**[a] (n = 36)
C_{max} ng/ml Geometrisk gjennomsnitt (CV %)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•time/ml Geometrisk gjennomsnitt (CV %)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
C_{min} ng/ml[b] Geometrisk gjennomsnitt (CV %)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

[a] Toppkonsentrasjoner og AUC for atazanavir ble funnet å være ca 26–40 % høyere i perioden rett etter fødsel (4–12 uker) enn tidligere observert hos hiv-infiserte, ikke-gravide pasienter. Bunnkonsentrasjoner (trough konsentrasjoner) av atazanavir i plasma var ca 2 ganger høyere i perioden rett etter fødsel sammenliknet med verdier tidligere observert hos hiv-infiserte, ikke-gravide pasienter.
[b] C_{min} er konsentrasjon 24 timer etter dosering

Pediatrisk populasjon
Det er en trend mot en høyere clearance hos yngre barn når man tar høyde for kroppsvekt. Som et resultat av dette er det sett høyere ratio mellom topp- og bunnpunkt. Ved anbefalte doser er imidlertid geometriske gjennomsnittseksponeringer for atazanavir (C_{min}, C_{max} og AUC) hos pediatriske pasienter forventet å være tilsvarende de som er observert hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

I en studie vedrørende fertilitet og tidlig embryonal utvikling hos rotter endret atazanavir østrussyklus uten effekter på parring eller fertilitet. Ingen teratogene effekter ble sett hos rotter eller kaniner da moren fikk toksiske doser. Hos drektige kaniner ble store lesjoner i mage og tarm observert i døde eller døende hunnkaniner ved maternelle doser som var 2 og 4 ganger mer enn høyeste dose administrert i den definitive studien på embryoutvikling. Ved vurdering av pre- og postnatal utvikling

hos rotter ga atazanavir en forbigående reduksjon i kroppsvekt hos avkommet ved maternell toksisk dose. Systemisk eksponering for atazanavir ved doser som resulterte i maternell toksisitet var minst like store eller litt større enn det som er observert hos mennesker som fikk 400 mg én gang daglig.

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Aspartam (E951)
Sukrose
Appelsin- og vaniljesmak

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter blanding med mat eller drikke kan blandingen oppbevares i opp til 1 time ved høyst 30 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

REYATAZ pulver skal oppbevares i den originale doseposen og ikke åpnes før bruk.

For oppbevaringsbetingelser etter blanding av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Dosepose av polyesterfilm/aluminum/polyetylen forseglingsfilm.

Hver kartong inneholder 30 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Bruksanvisning:
Dosering og antall doseposer REYATAZ pulver som er nødvendig bestemmes ut fra vekt (se pkt. 4.2.).

1. Dunk lett på doseposen for å samle pulveret før blanding. En ren saks brukes for å klippe over hver dosepose langs den stiplede linjen.
2. Det alternativet som er ført opp nedenfor, og som er aktuelt, velges for å blande og administrere med enten flytende morsmelkerstatning, drikke eller mat. Større volum eller mengde flytende morsmelkerstatning, drikke eller mat kan brukes til dosering. Man må forsikre seg om at pasienten spiser eller drikker alt av morsmelkerstatningen, drikken eller maten som inneholder pulveret.
   - A: For å blande det anbefalte antallet doseposer REYATAZ pulver med flytende morsmelkerstatning i et lite medisinbeger eller i en liten beholder, og for å administrere med en oral sprøyte som kan fås på apoteket:
     - En skje brukes for å blande innholdet fra et riktig antall doseposer (4 eller 5 doseposer avhengig av barnets vekt) med 10 ml ferdig tilberedt morsmelkerstatning i et medisinbeger eller en liten beholder. Hele blandingen trekkes opp i en oral sprøyte og administreres på innsiden av barnets høyre eller venstre kinn. Ytterligere 10 ml av morsmelkerstatningen helles over i medisinbegeret eller den lille beholderen for å få med resten av REYATAZ pulveret som er i begeret eller beholderen. Den resterende blandingen trekkes opp i sprøyten og administreres på innsiden av barnets høyre eller venstre kinn.
   - B: For å blande det anbefalte antallet doseposer REYATAZ pulver med drikke, som melk eller vann, i en liten drikkekopp:
     - En skje brukes for å blande innholdet fra doseposene med 30 ml drikke. Barnet skal drikke blandingen. Ytterligere 15 ml drikke tilsettes drikkekoppen for å skylle koppen grundig, og innholdet blandes. Barnet skal drikke hele den resterende blandingen.
     - Dersom man bruker vann bør man spise samtidig.
   - C: For å blande det anbefalte antallet doseposer REYATAZ pulver med mat, som eplemos eller yoghurt, i en liten beholder:
     - En spiseskje mat blandes med innholdet fra doseposene. Spedbarn og småbarn mates med blandingen. Ytterligere én spiseskje mat tilsettes den lille beholderen for å få med alt pulveret fra beholderen, og innholdet blandes. Hele den resterende blandingen gis til barnet.
3. Hele dosen med REYATAZ pulver (blandet med flytende morsmelkerstatning, drikke eller mat) administreres innen én time etter tilberedning (blandingen kan i denne perioden oppbevares ved en romtemperatur på høyst 30 °C).
4. Ekstra morsmelkerstatning, drikke eller mat kan gis etter inntak av hele blandingen.
5. Ritonavir administreres umiddelbart etter administrering av REYATAZ pulver.

For ytterligere informasjon om tilberedning og administrering av REYATAZ pulver, se avsnittet med bruksanvisning i pakningsvedlegget.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/267/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. mars 2004
Dato for siste fornyelse: 06. februar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Irland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

TEKST FOR YTTERKARTONG (BOKS- OG BLISTERPAKNINGER) OG TEKST FOR ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 100 mg harde kapsler
atazanavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 100 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kartong og etikett bokspakning (1 boks): 60 harde kapsler

Blisterpakning: 60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Kapslene bør svelges hele. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Bokspakning:
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Blisterpakning:
Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Bokspakning
60 harde kapsler: EU/1/03/267/001

Blisterpakning:
60 harde kapsler: EU/1/03/267/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytre emballasje REYATAZ 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN

<NN>

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 100 mg harde kapsler
atazanavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

TEKST FOR YTTERKARTONG (BOKS- OG BLISTERPAKNINGER) OG TEKST FOR ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 150 mg harde kapsler
atazanavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 150 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kartong og etikett bokspakning (1 boks): 60 harde kapsler

Blisterpakning: 60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Kapslene bør svelges hele. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Bokspakning:
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Blisterpakning:
Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Bokspakning
60 harde kapsler: EU/1/03/267/003

Blisterpakning:
60 harde kapsler: EU/1/03/267/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytre emballasje: REYATAZ 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 150 mg harde kapsler
atazanavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

TEKST FOR YTTERKARTONG (BOKS- OG BLISTERPAKNINGER) OG TEKST FOR ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 200 mg harde kapsler
atazanavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 200 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kartong bokspakning (1 boks): 60 harde kapsler
Kartong bokspakning: (3 bokser): 3 x 60 harde kapsler (3 bokser med 60 harde kapsler)
Etikett bokspakning: 60 harde kapsler

Blisterpakning: 60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Kapslene bør svelges hele. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Bokspakning:
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Blisterpakning:
Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Bokspakning
60 harde kapsler: EU/1/03/267/005
3 x 60 harde kapsler: EU/1/03/267/011

Blisterpakning:
60 harde kapsler: EU/1/03/267/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytre emballasje: REYATAZ 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 200 mg harde kapsler
atazanavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

TEKST FOR YTTERKARTONG (BOKS- OG BLISTERPAKNINGER) OG TEKST FOR ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 300 mg harde kapsler
atazanavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 300 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kartong bokspakning (1 boks): 30 harde kapsler
Kartong bokspakning: (3 bokser): 3 x 30 harde kapsler (3 bokser med 30 harde kapsler)
Etikett bokspakning: 30 harde kapsler

Blisterpakning: 30 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Kapslene bør svelges hele. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Bokspakning:
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Blisterpakning:
Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Bokspakning
30 harde kapsler: EU/1/03/267/008
3 x 30 harde kapsler: EU/1/03/267/010

Blisterpakning:
30 harde kapsler: EU/1/03/267/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytre emballasje: REYATAZ 300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 300 mg harde kapsler
atazanavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

TEKST FOR YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 50 mg pulver
atazanavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 50 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam og sukrose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver
30 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/267/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytterkartong: REYATAZ 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

REYATAZ 50 mg PULVER – DOSEPOSEFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

REYATAZ 50 mg pulver
atazanavir
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

REYATAZ 100 mg harde kapsler
atazanavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre.
- Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva REYATAZ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker REYATAZ
3. Hvordan du bruker REYATAZ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer REYATAZ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva REYATAZ er og hva det brukes mot

REYATAZ er et antiviralt (eller antiretroviralt) legemiddel. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles *proteasehemmere*. Disse legemidlene kontrollerer hiv-infeksjonen ved å stoppe et protein som hiv trenger for å formere seg. De virker ved å redusere mengden av hiv i kroppen og på denne måten styrke immunforsvaret. Dermed reduserer REYATAZ risikoen for å utvikle sykdom som følger hiv-infeksjonen.

REYATAZ kapsler kan brukes av voksne og barn fra 6 år og eldre. Legen forskrev REYATAZ til deg fordi du er infisert med hiv-viruset som forårsaker aids. Det brukes vanligvis i kombinasjon med andre anti-hiv-legemidler. Legen vil diskutere med deg hvilken kombinasjon av disse legemidlene som sammen med REYATAZ er den beste for deg.

2. Hva du må vite før du bruker REYATAZ

Bruk ikke REYATAZ

- **dersom du er allergisk** overfor atazanavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du har moderate til alvorlige leverproblemer.** Legen vil vurdere hvor alvorlig din leversykdom er før han/hun bestemmer om du kan ta REYATAZ.
- **dersom du bruker noen av disse legemidlene:** se også *Andre legemidler og REYATAZ*
  - rifampicin (et antibiotikum som brukes til behandling av tuberkulose)
  - astemizol eller terfenadin (brukes vanligvis til behandling av allergisymptomer og kan være tilgjengelige uten resept), cisaprid (brukes til behandling av sure oppstøt, også kalt halsbrann), pimozid (brukes til behandling av schizofreni), kinidin eller bepridil (brukes til å korrigere hjerterytmen), ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukes mot hodepine) og alfuzosin (brukes til behandling av forstørret prostatakjertel)
  - kvetiapin (brukes til behandling av schizofreni, bipolare lidelser og alvorlige depressive lidelser), lurasidon (brukes til behandling av schizofreni)
  - medisiner som inneholder johannesurt/prikkperikum (*Hypericum perforatum,* et urteprodukt)

- triazolam og oral (tatt gjennom munnen) midazolam (brukt for å hjelpe deg å sove og/eller redusere angst)
- lomitapid, simvastatin og lovastatin (brukes til å redusere blodkolesterol)
- legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert fast dose-kombinasjonen elbasvir/grazoprevir og fast dose-kombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir (brukes til å behandle kronisk hepatitt C-infeksjon)
- apalutamid (brukes til behandling av prostatakreft)

Bruk ikke sildenafil sammen med REYATAZ når sildenafil brukes til behandling av høyt blodtrykk i lungearteriene. Sildenafil blir også brukt til behandling av erektil dysfunksjon. Snakk med lege dersom du bruker sildenafil til behandling av erektil dysfunksjon.

Informér lege hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

REYATAZ helbreder ikke hiv-infeksjon. Du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer i forbindelse med hiv-infeksjonen.

Enkelte personer trenger spesielle hensyn før eller mens de tar REYATAZ. Snakk med lege eller apotek før du bruker REYATAZ, og vær sikker på at legen vet det:

- dersom du har hepatitt B eller C
- dersom du utvikler tegn eller symptomer på gallestein (smerter på høyre siden av magen)
- dersom du har hemofili (blødersykdom) type A eller B
- dersom du får hemodialyse

REYATAZ kan påvirke hvor godt nyrene dine fungerer.

Nyrestein har forekommet hos pasienter som tar REYATAZ. Si i fra til lege umiddelbart hvis du utvikler tegn eller symptomer på nyrestein (smerter i siden, blod i urinen, smerter ved vannlating).

Hos noen pasienter med langtkommet hiv-infeksjon (aids), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot hiv-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du umiddelbart informere lege. I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for behandling av din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvakhet, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte lege umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, alkoholinntak, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Hyperbilirubinemi (en økning av bilirubinnivået i blodet) har oppstått hos pasienter som får REYATAZ. Tegnene kan være svak gulfarging av huden eller øynene. Informer lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Alvorlige hudutslett, inkludert Stevens-Johnson syndrom, har blitt rapportert hos pasienter som bruker REYATAZ. Informer lege umiddelbart dersom du utvikler utslett.

Informer lege hvis du merker forandringer i hvordan hjertet ditt slår (hjerterytmeforandringer). Det kan være nødvendig å overvåke hjertet hos barn som får REYATAZ. Legen til barnet ditt bestemmer dette.

Barn

Dette legemidlet skal ikke gis til barn under 3 måneder og som veier mindre enn 5 kg. Bruk av REYATAZ hos barn under 3 måneder og som veier mindre enn 5 kg er ikke undersøkt på grunn av risikoen for alvorlige komplikasjoner.

Andre legemidler og REYATAZ

Du må ikke bruke REYATAZ sammen med visse legemidler. Disse er ført opp under Bruk ikke REYATAZ i starten av punkt 2.

Det finnes andre legemidler som ikke bør brukes sammen med REYATAZ. Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- andre legemidler til behandling av hiv-infeksjon (f.eks. indinavir, nevirapin og efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (brukes til behandling av hepatitt C)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (brukes av menn til behandling av impotens (erektil dysfunksjon))
- hvis du bruker et oralt prevensjonsmiddel (**"p-piller"**) sammen med REYATAZ for å hindre graviditet, må du være sikker på at du tar det nøyaktig slik som legen har angitt og ikke glemmer noen doser.
- legemidler brukt til å behandle sykdom knyttet til magesyren (for eksempel antacida som skal tas 1 time før eller 2 timer etter REYATAZ, H_2-blokkere som famotidin og protonpumpehemmere som omeprazol)
- legemidler som senker blodtrykket, reduserer hjertefrekvensen eller korrigerer hjerterytmen (amiodaron, diltiazem, systemisk lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin og fluvastatin (brukes til å redusere blodkolesterol)
- salmeterol (brukes til behandling av astma)
- ciklosporin, takrolimus og sirolimus (legemidler som reduserer virkningen av kroppens immunsystem)
- visse antibiotika (rifabutin, klaritromycin)
- ketokonazol, itrakonazol og vorikonazol (soppdrepende legemidler)
- apiksaban,dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel, prasugrel og tikagrelor (brukes til å redusere blodpropp)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og lamotrigin (antiepileptika)
- enkorafenib, ivosidenib og irinotekan (brukes til behandling av kreft)
- elagolix (gonadotropinfrigjørende hormon-antagonist, brukes til behandling av sterke smerter på grunn av endometriose)
- fostamatinib (brukes til behandling av kronisk immun trombocytopeni)
- beroligende midler (for eksempel midazolam gitt som injeksjon)
- buprenorfin (brukes til behandling av opioidavhengighet og smerter).
- kortikosteroider (alle administrasjonsveier, inkludert deksametason)

Noen legemidler kan påvirkes av ritonavir, et legemiddel som tas samtidig med REYATAZ. Det er derfor viktig at du informerer lege hvis du bruker et inhalert eller nasalt (tatt gjennom nesen) kortikosteroid, inkludert flutikason eller budesonid (tatt for å behandle allergiske symptomer eller astma).

Inntak av REYATAZ sammen med mat og drikke

Det er viktig at REYATAZ tas sammen med mat (et måltid eller et stort mellommåltid) fordi dette hjelper kroppen med å ta opp legemidlet.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Atazanavir, virkestoffet i REYATAZ, skilles ut i morsmelk. Pasienter bør ikke amme så lenge de tar REYATAZ.

Kvinner som er hiv-smittet ***anbefales å ikke*** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, ***bør du snakke med*** legen ***så snart som mulig***.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel eller ør i hodet skal du ikke kjøre eller bruke maskiner, men kontakte lege umiddelbart.

REYATAZ inneholder laktose

Dersom legen har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper (for eksempel laktose) bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker REYATAZ

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Du kan da være sikker på at ditt legemiddel er fullt ut effektivt, og du reduserer risikoen for at viruset utvikler resistens mot behandlingen.

Den anbefalte dosen for voksne er REYATAZ kapsler 300 mg én gang daglig med 100 mg ritonavir én gang daglig og med mat, i kombinasjon med andre anti-hiv-legemidler. Legen kan justere dosen av REYATAZ i henhold til din anti-hiv-behandling.

For barn (6 år inntil 18 år) vil barnets lege bestemme den riktige dosen basert på ditt barns vekt. Dosen av REYATAZ kapsler til barn beregnes etter kroppsvekt og skal tas én gang daglig med mat og 100 mg ritonavir som vist under:

Kroppsvekt (kg)	REYATAZ-dose én gang daglig (mg)	Ritonavir-dose* én gang daglig (mg)
15 til mindre enn 35	200	100
minst 35	300	100

*Ritonavir kapsler, tabletter eller mikstur kan benyttes.

REYATAZ er også tilgjengelig som pulver til bruk hos barn som er minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg. Det er anbefalt å bytte fra REYATAZ pulver til REYATAZ kapsler så snart pasientene greier å svelge kapsler konsekvent.

Ved bytte mellom pulver og kapsler kan det hende at dosen må endres. Legen vil bestemme den rette dosen basert på barnets vekt.

Det er ingen doseringsanbefalinger for REYATAZ hos barn under 3 måneder.

Ta REYATAZ kapslene sammen med mat (et måltid eller et større mellommåltid). Kapslene svelges hele. **Kapslene må ikke åpnes.**

Dersom du tar for mye av REYATAZ

Gulfarging av huden og/eller øynene (gulsott) og uregelmessige hjerteslag (QTc-forlengelse) kan forekomme dersom barnet ditt har fått i seg for mye REYATAZ.
Ta umiddelbart kontakt med hiv-lege eller nærmeste sykehus hvis du ved et uhell har fått i deg for mye REYATAZ.

Dersom du har glemt å ta REYATAZ

Dersom du glemmer å ta en dose, ta den dosen du glemte så snart som mulig sammen med mat. Deretter tar du neste dose til vanlig tid. Hvis det nærmer seg tiden for neste dose, skal du ikke ta den glemte dosen. Vent og ta neste dose til vanlig tid. **Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.**

Dersom du avbryter behandling med REYATAZ

Ikke avbryt behandling med REYATAZ uten å snakke med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når hiv-infeksjon behandles er det ikke alltid lett å skille mellom bivirkninger som skyldes REYATAZ, andre legemidler du tar og selve hiv-infeksjonen. Informér lege dersom du merker noe uvanlig vedrørende din helse.

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

- Kløende hudutslett, som av og til kan være alvorlig, er rapportert. Utslettet forsvinner vanligvis innen 2 uker uten at behandlingen med REYATAZ må endres. Alvorlig utslett kan utvikles i forbindelse med andre symptomer som kan være alvorlige. Slutt å ta REYATAZ og ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får alvorlig utslett eller et utslett med influensalignende symptomer, blemmer, feber, munnsår, muskel- eller leddsmerter, hevelse i ansiktet, betennelse i øyet som forårsaker rødhet (øyekatarr), smertefulle, varme eller røde nupper (knuter).
- Gulfarging av huden eller det hvite i øynene på grunn av høyt nivå av bilirubin i blodet har blitt rapportert ofte. Denne bivirkningen er vanligvis ikke farlig hos voksne og barn over 3 måneder, men den kan være et symptom på et alvorlig problem. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom huden din eller det hvite i øynene dine blir gult.
- Endringer i måten hjertet ditt slår på (endret hjerterytme) kan skje en gang i blant. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du blir svimmel, ør eller dersom du besvimer plutselig. Dette kan være symptomer på alvorlige hjerteproblemer.
- Leverproblemer kan forekomme i sjeldne tilfeller. Legen bør ta blodprøver før du begynner med REYATAZ og under behandlingen. Dersom du har leverproblemer, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon, kan du oppleve en forverring av leverproblemene. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får mørk (tefarget) urin, kløe, gulfarging av huden eller det hvite i øynene, smerte rundt magen, blek avføring eller kvalme.

- Problemer med galleblæren forekommer i sjeldne tilfeller hos personer som tar REYATAZ. Symptomer på galleblæreproblemer kan omfatte smerte i høyre eller midtre øvre del av magen, kvalme, oppkast, feber eller gulfarging av huden eller det hvite i øynene.
- REYATAZ kan påvirke hvor godt nyrene dine fungerer.
- Nyrestein forekommer i sjeldne tilfeller hos personer som tar REYATAZ. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får symptomer på nyrestein, som kan omfatte smerter i nedre del av ryggen eller nedre del av magen, blod i urinen eller smerter ved vannlating.

Andre bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med REYATAZ er følgende:

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):
- hodepine
- oppkast, diaré, magesmerter (på grunn av magebesvær), kvalme, fordøyelsesbesvær (dårlig fordøyelse)
- ekstrem tretthet (fatigue)

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):
- perifer nevropati (nummenhet, svakhet, prikking eller smerter i armer og ben)
- overfølsomhet (allergisk reaksjon)
- uvanlig trøtthet eller svakhet (asteni)
- redusert vekt, vektøkning, anoreksi (appetittløshet), økt appetitt
- depresjon, nervøsitet, søvnforstyrrelser
- desorientering, hukommelsessvikt, svimmelhet, søvnighet, unormale drømmer
- besvimelse, høyt blodtrykk
- åndenød
- pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen), gastritt (betennelse i magesekken), aftøs stomatitt (munnsår eller forkjølelsessår), smaksforstyrrelser, luft i magen, munntørrhet, oppblåst mage
- angioødem (alvorlig hevelse i huden og annet vev, vanligvis lepper eller øyne)
- uvanlig hårtap eller tynnere hår (alopesi), kløe
- muskelsvinn, leddsmerter, verkende muskler
- nyrebetennelse, blod eller proteiner i urinen, økt vannlatingsfrekvens
- brystforstørrelse hos menn
- brystsmerter, generell uvelhet, feber
- søvnløshet

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):
- forstyrrelser i ganglaget (unormalt ganglag)
- ødem (oppsvulmethet)
- forstørret lever og milt
- verkende muskler, stølhet ikke forårsaket av fysisk aktivitet
- nyresmerter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer REYATAZ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdato/EXP som er angitt på etiketten på glasset, kartongen eller blisterstripen. Utløpsdatoen er til den siste dagen i den angitte måneden.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av REYATAZ

- Virkestoffet er atazanavir. Hver kapsel inneholder 100 mg atazanavir (som sulfat).
- Andre innholdsstoffer er krysspovidon, laktosemonohydrat og magnesiumstearat. Kapselskallet og blekket inneholder gelatin, skjellakk, ammoniumhydroksid, simetikon, propylenglykol, indigokarmin (E 132) og titandioksid (E 171).

Hvordan REYATAZ ser ut og innholdet i pakningen

Hver kapsel av REYATAZ 100 mg inneholder 100 mg atazanavir.
Ugjennomsiktige blå og hvite kapsler påtrykt med hvitt og blått blekk, med "BMS 100 mg" på en halvdel og "3623" på den andre.

REYATAZ 100 mg harde kapsler leveres i boks med 60 kapsler.

REYATAZ 100 mg harde kapsler leveres også i blisterstriper i pakker på 60 kapsler.

Det kan hende at ikke alle pakningsstørrelser er tilgjengelige i alle land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Tilvirker

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

REYATAZ 150 mg harde kapsler
atazanavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre.
- Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva REYATAZ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker REYATAZ
3. Hvordan du bruker REYATAZ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer REYATAZ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva REYATAZ er og hva det brukes mot

REYATAZ er et antiviralt (eller antiretroviralt) legemiddel. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles *proteasehemmere*. Disse legemidlene kontrollerer hiv-infeksjonen ved å stoppe et protein som hiv trenger for å formere seg. De virker ved å redusere mengden av hiv i kroppen og på denne måten styrke immunforsvaret. Dermed reduserer REYATAZ risikoen for å utvikle sykdom som følger hiv-infeksjonen.

REYATAZ kapsler kan brukes av voksne og barn fra 6 år og eldre. Legen forskrev REYATAZ til deg fordi du er infisert med hiv-viruset som forårsaker aids. Det brukes vanligvis i kombinasjon med andre anti-hiv-legemidler. Legen vil diskutere med deg hvilken kombinasjon av disse legemidlene som sammen med REYATAZ er den beste for deg.

2. Hva du må vite før du bruker REYATAZ

Bruk ikke REYATAZ

- **dersom du er allergisk** overfor atazanavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du har moderate til alvorlige leverproblemer.** Legen vil vurdere hvor alvorlig din leversykdom er før han/hun bestemmer om du kan ta REYATAZ.
- **dersom du bruker noen av disse legemidlene:** se også *Andre legemidler og REYATAZ*
  - rifampicin (et antibiotikum som brukes til behandling av tuberkulose)
  - astemizol eller terfenadin (brukes vanligvis til behandling av allergisymptomer og kan være tilgjengelige uten resept), cisaprid (brukes til behandling av sure oppstøt, også kalt halsbrann), pimozid (brukes til behandling av schizofreni), kinidin eller bepridil (brukes til å korrigere hjerterytmen), ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukes mot hodepine) og alfuzosin (brukes til behandling av forstørret prostatakjertel)
  - kvetiapin (brukes til behandling av schizofreni, bipolare lidelser og alvorlige depressive lidelser), lurasidon (brukes til behandling av schizofreni)
  - medisiner som inneholder johannesurt/prikkperikum (*Hypericum perforatum,* et urteprodukt)

- triazolam og oral (tatt gjennom munnen) midazolam (brukt for å hjelpe deg å sove og/eller redusere angst)
- lomitapid, simvastatin og lovastatin (brukes til å redusere blodkolesterol)
- legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert fast dose-kombinasjon elbasvir/grazoprevir og fast dose-kombinasjon glekaprevir/pibrentasvir (brukes til å behandle kronisk hepatitt C-infeksjon)
- apalutamid (brukes til behandling av prostatakreft)

Bruk ikke sildenafil sammen med REYATAZ når sildenafil brukes til behandling av høyt blodtrykk i lungearterien. Sildenafil blir også brukt til behandling av erektil dysfunksjon. Snakk med lege dersom du bruker sildenafil til behandling av erektil dysfunksjon.

Informér lege hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

REYATAZ helbreder ikke hiv-infeksjon. Du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer i forbindelse med hiv-infeksjonen.

Enkelte personer trenger spesielle hensyn før eller mens de tar REYATAZ. Snakk med lege eller apotek før du bruker REYATAZ, og vær sikker på at legen vet det:

- dersom du har hepatitt B eller C
- dersom du utvikler tegn eller symptomer på gallestein (smerter på høyre siden av magen)
- dersom du har hemofili (blødersykdom) type A eller B
- dersom du får hemodialyse

REYATAZ kan påvirke hvor godt nyrene dine fungerer.

Nyrestein har forekommet hos pasienter som tar REYATAZ. Si i fra til lege umiddelbart hvis du utvikler tegn eller symptomer på nyrestein (smerter i siden, blod i urinen, smerter ved vannlating).

Hos noen pasienter med langtkommet hiv-infeksjon (aids), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot hiv-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du umiddelbart informere lege. I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for behandling av din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvakhet, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte lege umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, alkoholinntak, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Hyperbilirubinemi (en økning av bilirubinnivået i blodet) har oppstått hos pasienter som får REYATAZ. Tegnene kan være svak gulfarging av huden eller øynene. Informer lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Alvorlige hudutslett, inkludert Stevens-Johnson syndrom, har blitt rapportert hos pasienter som bruker REYATAZ. Informer lege umiddelbart dersom du utvikler utslett.

Informer lege hvis du merker forandringer i hvordan hjertet ditt slår (hjerterytmeforandringer). Det kan være nødvendig å overvåke hjertet hos barn som får REYATAZ. Legen til barnet ditt bestemmer dette.

Barn

Dette legemidlet skal ikke gis til barn under 3 måneder og som veier mindre enn 5 kg. Bruk av REYATAZ hos barn under 3 måneder og som veier mindre enn 5 kg er ikke undersøkt på grunn av risikoen for alvorlige komplikasjoner.

Andre legemidler og REYATAZ

Du må ikke bruke REYATAZ sammen med visse legemidler. Disse er ført opp under Bruk ikke REYATAZ i starten av punkt 2.

Det finnes andre legemidler som ikke bør brukes sammen med REYATAZ. Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- andre legemidler til behandling av hiv-infeksjon (f.eks. indinavir, nevirapin og efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (brukes til behandling av hepatitt C)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (brukes av menn til behandling av impotens (erektil dysfunksjon))
- hvis du bruker et oralt prevensjonsmiddel (**"p-piller"**) sammen med REYATAZ for å hindre graviditet, må du være sikker på at du tar det nøyaktig slik som legen har angitt og ikke glemmer noen doser.
- legemidler brukt til å behandle sykdom knyttet til magesyren (for eksempel antacida som skal tas 1 time før eller 2 timer etter REYATAZ, H_2-blokkere som famotidin og protonpumpehemmere som omeprazol)
- legemidler som senker blodtrykket, reduserer hjertefrekvensen eller korrigerer hjerterytmen (amiodaron, diltiazem, systemisk lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin og fluvastatin (brukes til å redusere blodkolesterol)
- salmeterol (brukes til behandling av astma)
- ciklosporin, takrolimus og sirolimus (legemidler som reduserer virkningen av kroppens immunsystem)
- visse antibiotika (rifabutin, klaritromycin)
- ketokonazol, itrakonazol og vorikonazol (soppdrepende legemidler)
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel, prasugrel og tikagrelor (brukes til å redusere blodpropp)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og lamotrigin (antiepileptika)
- enkorafenib, ivosidenib og irinotekan (brukes til behandling av kreft)
- elagolix (gonadotropinfrigjørende hormon-antagonist, brukes til behandling av sterke smerter på grunn av endometriose)
- fostamatinib (brukes til behandling av kronisk immun trombocytopeni)
- beroligende midler (for eksempel midazolam gitt som injeksjon)
- buprenorfin (brukes til behandling av opioidavhengighet og smerter).
- kortikosteroider (alle administrasjonsveier, inkludert deksametason)

Noen legemidler kan påvirkes av ritonavir, et legemiddel som tas samtidig med REYATAZ. Det er derfor viktig at du informerer lege hvis du bruker et inhalert eller nasalt (tatt gjennom nesen) kortikosteroid, inkludert flutikason eller budesonid (tatt for å behandle allergiske symptomer eller astma).

Inntak av REYATAZ sammen med mat og drikke

Det er viktig at REYATAZ tas sammen med mat (et måltid eller et stort mellommåltid) fordi dette hjelper kroppen med å ta opp legemidlet.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Atazanavir, virkestoffet i REYATAZ, skilles ut i morsmelk. Pasienter bør ikke amme så lenge de tar REYATAZ.

Kvinner som er hiv-smittet ***anbefales å ikke*** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, ***bør du snakke med*** legen ***så snart som mulig***.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel eller ør i hodet skal du ikke kjøre eller bruke maskiner, men kontakte lege umiddelbart.

REYATAZ inneholder laktose

Dersom legen har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper (for eksempel laktose) bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker REYATAZ

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Du kan da være sikker på at ditt legemiddel er fullt ut effektivt, og du reduserer risikoen for at viruset utvikler resistens mot behandlingen.

Den anbefalte dosen for voksne er REYATAZ kapsler 300 mg én gang daglig med 100 mg ritonavir én gang daglig og med mat, i kombinasjon med andre anti-hiv-legemidler. Legen kan justere dosen av REYATAZ i henhold til din anti-hiv-behandling.

For barn (6 år inntil 18 år) vil barnets lege bestemme den riktige dosen basert på ditt barns vekt. Dosen av REYATAZ kapsler til barn beregnes etter kroppsvekt og skal tas én gang daglig med mat og 100 mg ritonavir som vist under:

Kroppsvekt (kg)	REYATAZ-dose én gang daglig (mg)	Ritonavir-dose* én gang daglig (mg)
15 til mindre enn 35	200	100
minst 35	300	100

*Ritonavir kapsler, tabletter eller mikstur kan benyttes.

REYATAZ er også tilgjengelig som pulver til bruk hos barn som er minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg. Det er anbefalt å bytte fra REYATAZ pulver til REYATAZ kapsler så snart pasientene greier å svelge kapsler konsekvent.

Ved bytte mellom pulver og kapsler kan det hende at dosen må endres. Legen vil bestemme den rette dosen basert på barnets vekt.

Det er ingen doseringsanbefalinger for REYATAZ hos barn under 3 måneder.

Ta REYATAZ kapslene sammen med mat (et måltid eller et større mellommåltid). Kapslene svelges hele. **Kapslene må ikke åpnes.**

Dersom du tar for mye av REYATAZ

Gulfarging av huden og/eller øynene (gulsott) og uregelmessige hjerteslag (QTc-forlengelse) kan forekomme dersom barnet ditt har fått i seg for mye REYATAZ.
Ta umiddelbart kontakt med hiv-lege eller nærmeste sykehus hvis du ved et uhell har fått i deg for mye REYATAZ.

Dersom du har glemt å ta REYATAZ

Dersom du glemmer å ta en dose, ta den dosen du glemte så snart som mulig sammen med mat. Deretter tar du neste dose til vanlig tid. Hvis det nærmer seg tiden for neste dose, skal du ikke ta den glemte dosen. Vent og ta neste dose til vanlig tid. **Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.**

Dersom du avbryter behandling med REYATAZ

Ikke avbryt behandling med REYATAZ uten å snakke med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når hiv-infeksjon behandles er det ikke alltid lett å skille mellom bivirkninger som skyldes REYATAZ, andre legemidler du tar og selve hiv-infeksjonen. Informér lege dersom du merker noe uvanlig vedrørende din helse.

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

- Kløende hudutslett, som av og til kan være alvorlig, er rapportert. Utslettet forsvinner vanligvis innen 2 uker uten at behandlingen med REYATAZ må endres. Alvorlig utslett kan utvikles i forbindelse med andre symptomer som kan være alvorlige. Slutt å ta REYATAZ og ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får alvorlig utslett eller et utslett med influensalignende symptomer, blemmer, feber, munnsår, muskel- eller leddsmerter, hevelse i ansiktet, betennelse i øyet som forårsaker rødhet (øyekatarr), smertefulle, varme eller røde nupper (knuter).
- Gulfarging av huden eller det hvite i øynene på grunn av høyt nivå av bilirubin i blodet har blitt rapportert ofte. Denne bivirkningen er vanligvis ikke farlig hos voksne og barn over 3 måneder, men den kan være et symptom på et alvorlig problem. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom huden din eller det hvite i øynene dine blir gult.
- Endringer i måten hjertet ditt slår på (endret hjerterytme) kan skje en gang i blant. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du blir svimmel, ør eller dersom du besvimer plutselig. Dette kan være symptomer på alvorlige hjerteproblemer.
- Leverproblemer kan forekomme i sjeldne tilfeller. Legen bør ta blodprøver før du begynner med REYATAZ og under behandlingen. Dersom du har leverproblemer, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon, kan du oppleve en forverring av leverproblemene. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får mørk (tefarget) urin, kløe, gulfarging av huden eller det hvite i øynene, smerte rundt magen, blek avføring eller kvalme.

- Problemer med galleblæren forekommer i sjeldne tilfeller hos personer som tar REYATAZ. Symptomer på galleblæreproblemer kan omfatte smerte i høyre eller midtre øvre del av magen, kvalme, oppkast, feber eller gulfarging av huden eller det hvite i øynene.
- REYATAZ kan påvirke hvor godt nyrene dine fungerer.
- Nyrestein forekommer i sjeldne tilfeller hos personer som tar REYATAZ. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får symptomer på nyrestein, som kan omfatte smerter i nedre del av ryggen eller nedre del av magen, blod i urinen eller smerter ved vannlating.

Andre bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med REYATAZ er følgende:

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):
- hodepine
- oppkast, diaré, magesmerter (på grunn av magebesvær), kvalme, fordøyelsesbesvær (dårlig fordøyelse)
- ekstrem tretthet (fatigue)

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):
- perifer nevropati (nummenhet, svakhet, prikking eller smerter i armer og ben)
- overfølsomhet (allergisk reaksjon)
- uvanlig trøtthet eller svakhet (asteni)
- redusert vekt, vektøkning, anoreksi (appetittløshet), økt appetitt
- depresjon, nervøsitet, søvnforstyrrelser
- desorientering, hukommelsessvikt, svimmelhet, søvnighet, unormale drømmer
- besvimelse, høyt blodtrykk
- åndenød
- pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen), gastritt (betennelse i magesekken), aftøs stomatitt (munnsår eller forkjølelsessår), smaksforstyrrelser, luft i magen, munntørrhet, oppblåst mage
- angioødem (alvorlig hevelse i huden og annet vev, vanligvis lepper eller øyne)
- uvanlig hårtap eller tynnere hår (alopesi), kløe
- muskelsvinn, leddsmerter, verkende muskler
- nyrebetennelse, blod eller proteiner i urinen, økt vannlatingsfrekvens
- brystforstørrelse hos menn
- brystsmerter, generell uvelhet, feber
- søvnløshet

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):
- forstyrrelser i ganglaget (unormalt ganglag)
- ødem (oppsvulmethet)
- forstørret lever og milt
- verkende muskler, stølhet ikke forårsaket av fysisk aktivitet
- nyresmerter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer REYATAZ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdato/EXP som er angitt på etiketten på glasset, kartongen eller blisterstripen. Utløpsdatoen er til den siste dagen i den angitte måneden.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av REYATAZ

- Virkestoffet er atazanavir. Hver kapsel inneholder 150 mg atazanavir (som sulfat).
- Andre innholdsstoffer er krysspovidon, laktosemonohydrat og magnesiumstearat. Kapselskallet og blekket inneholder gelatin, skjellakk, ammoniumhydroksid, simetikon, propylenglykol, indigokarmin (E 132) og titandioksid (E 171).

Hvordan REYATAZ ser ut og innholdet i pakningen

Hver kapsel av REYATAZ 150 mg inneholder 150 mg atazanavir.
Ugjennomsiktige blå og koboltblå kapsler påtrykt med hvitt og blått blekk, med "BMS 150 mg" på en halvdel og "3624" på den andre.

REYATAZ 150 mg harde kapsler leveres i boks med 60 kapsler.

REYATAZ 150 mg harde kapsler leveres også i blisterstriper i pakker på 60 kapsler.

Det kan hende at ikke alle pakningsstørrelser er tilgjengelige i alle land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Tilvirker

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

REYATAZ 200 mg harde kapsler
atazanavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre.
- Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva REYATAZ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker REYATAZ
3. Hvordan du bruker REYATAZ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer REYATAZ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva REYATAZ er og hva det brukes mot

REYATAZ er et antiviralt (eller antiretroviralt) legemiddel. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles *proteasehemmere*. Disse legemidlene kontrollerer hiv-infeksjonen ved å stoppe et protein som hiv trenger for å formere seg. De virker ved å redusere mengden av hiv i kroppen og på denne måten styrke immunforsvaret. Dermed reduserer REYATAZ risikoen for å utvikle sykdom som følger hiv-infeksjonen.

REYATAZ kapsler kan brukes av voksne og barn fra 6 år og eldre. Legen forskrev REYATAZ til deg fordi du er infisert med hiv-viruset som forårsaker aids. Det brukes vanligvis i kombinasjon med andre anti-hiv-legemidler. Legen vil diskutere med deg hvilken kombinasjon av disse legemidlene som sammen med REYATAZ er den beste for deg.

2. Hva du må vite før du bruker REYATAZ

Bruk ikke REYATAZ

- **dersom du er allergisk** overfor atazanavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du har moderate til alvorlige leverproblemer.** Legen vil vurdere hvor alvorlig din leversykdom er før han/hun bestemmer om du kan ta REYATAZ.
- **dersom du bruker noen av disse legemidlene:** se også *Andre legemidler og REYATAZ*
  - rifampicin (et antibiotikum som brukes til behandling av tuberkulose)
  - astemizol eller terfenadin (brukes vanligvis til behandling av allergisymptomer og kan være tilgjengelige uten resept), cisaprid (brukes til behandling av sure oppstøt, også kalt halsbrann), pimozid (brukes til behandling av schizofreni), kinidin eller bepridil (brukes til å korrigere hjerterytmen), ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukes mot hodepine) og alfuzosin (brukes til behandling av forstørret prostatakjertel)
  - kvetiapin (brukes til behandling av schizofreni, bipolare lidelser og alvorlige depressive lidelser), lurasidon (brukes til behandling av schizofreni)
  - medisiner som inneholder johannesurt/prikkperikum (*Hypericum perforatum,* et urteprodukt)

- triazolam og oral (tatt gjennom munnen) midazolam (brukt for å hjelpe deg å sove og/eller redusere angst)
- lomitapid, simvastatin og lovastatin (brukes til å redusere blodkolesterol)
- legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert fast dose-kombinasjon elbasvir/grazoprevir og fast dose-kombinasjon glekaprevir/pibrentasvir (brukes til å behandle kronisk hepatitt C-infeksjon)
- apalutamid (brukes til behandling av prostatakreft)

Bruk ikke sildenafil sammen med REYATAZ når sildenafil brukes til behandling av høyt blodtrykk i lungearterien. Sildenafil blir også brukt til behandling av erektil dysfunksjon. Snakk med lege dersom du bruker sildenafil til behandling av erektil dysfunksjon.

Informér lege hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

REYATAZ helbreder ikke hiv-infeksjon. Du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer i forbindelse med hiv-infeksjonen.

Enkelte personer trenger spesielle hensyn før eller mens de tar REYATAZ. Snakk med lege eller apotek før du bruker REYATAZ, og vær sikker på at legen vet det:

- dersom du har hepatitt B eller C
- dersom du utvikler tegn eller symptomer på gallestein (smerter på høyre siden av magen)
- dersom du har hemofili (blødersykdom) type A eller B
- dersom du får hemodialyse

REYATAZ kan påvirke hvor godt nyrene dine fungerer.

Nyrestein har forekommet hos pasienter som tar REYATAZ. Si i fra til lege umiddelbart hvis du utvikler tegn eller symptomer på nyrestein (smerter i siden, blod i urinen, smerter ved vannlating).

Hos noen pasienter med langtkommet hiv-infeksjon (aids), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot hiv-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du umiddelbart informere lege. I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for behandling av din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvakhet, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte lege umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, alkoholinntak, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Hyperbilirubinemi (en økning av bilirubinnivået i blodet) har oppstått hos pasienter som får REYATAZ. Tegnene kan være svak gulfarging av huden eller øynene. Informer lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Alvorlige hudutslett, inkludert Stevens-Johnson syndrom, har blitt rapportert hos pasienter som bruker REYATAZ. Informer lege umiddelbart dersom du utvikler utslett.

Informer lege hvis du merker forandringer i hvordan hjertet ditt slår (hjerterytmeforandringer). Det kan være nødvendig å overvåke hjertet hos barn som får REYATAZ. Legen til barnet ditt bestemmer dette.

Barn

Dette legemidlet skal ikke gis til barn under 3 måneder og som veier mindre enn 5 kg. Bruk av REYATAZ hos barn under 3 måneder og som veier mindre enn 5 kg er ikke undersøkt på grunn av risikoen for alvorlige komplikasjoner.

Andre legemidler og REYATAZ

Du må ikke bruke REYATAZ sammen med visse legemidler. Disse er ført opp under Bruk ikke REYATAZ i starten av punkt 2.

Det finnes andre legemidler som ikke bør brukes sammen med REYATAZ. Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- andre legemidler til behandling av hiv-infeksjon (f.eks. indinavir, nevirapin og efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (brukes til behandling av hepatitt C)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (brukes av menn til behandling av impotens (erektil dysfunksjon))
- hvis du bruker et oralt prevensjonsmiddel (**"p-piller"**) sammen med REYATAZ for å hindre graviditet, må du være sikker på at du tar det nøyaktig slik som legen har angitt og ikke glemmer noen doser.
- legemidler brukt til å behandle sykdom knyttet til magesyren (for eksempel antacida som skal tas 1 time før eller 2 timer etter REYATAZ, H_2-blokkere som famotidin og protonpumpehemmere som omeprazol)
- legemidler som senker blodtrykket, reduserer hjertefrekvensen eller korrigerer hjerterytmen (amiodaron, diltiazem, systemisk lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin og fluvastatin (brukes til å redusere blodkolesterol)
- salmeterol (brukes til behandling av astma)
- ciklosporin, takrolimus og sirolimus (legemidler som reduserer virkningen av kroppens immunsystem)
- visse antibiotika (rifabutin, klaritromycin)
- ketokonazol, itrakonazol og vorikonazol (soppdrepende legemidler)
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel, prasugrel og tikagrelor (brukes til å redusere blodpropp)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og lamotrigin (antiepileptika)
- enkorafenib, ivosidenib og irinotekan (brukes til behandling av kreft)
- elagolix (gonadotropinfrigjørende hormon-antagonist, brukes til behandling av sterke smerter på grunn av endometriose)
- fostamatinib (brukes til behandling av kronisk immun trombocytopeni)
- beroligende midler (for eksempel midazolam gitt som injeksjon)
- buprenorfin (brukes til behandling av opioidavhengighet og smerter).
- kortikosteroider (alle administrasjonsveier, inkludert deksametason)

Noen legemidler kan påvirkes av ritonavir, et legemiddel som tas samtidig med REYATAZ. Det er derfor viktig at du informerer lege hvis du bruker et inhalert eller nasalt (tatt gjennom nesen) kortikosteroid, inkludert flutikason eller budesonid (tatt for å behandle allergiske symptomer eller astma).

Inntak av REYATAZ sammen med mat og drikke

Det er viktig at REYATAZ tas sammen med mat (et måltid eller et stort mellommåltid) fordi dette hjelper kroppen med å ta opp legemidlet.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Atazanavir, virkestoffet i REYATAZ, skilles ut i morsmelk. Pasienter bør ikke amme så lenge de tar REYATAZ.

Kvinner som er hiv-smittet ***anbefales å ikke*** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, ***bør du snakke med*** legen ***så snart som mulig***.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel eller ør i hodet skal du ikke kjøre eller bruke maskiner, men kontakte lege umiddelbart.

REYATAZ inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper (for eksempel laktose) bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker REYATAZ

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Du kan da være sikker på at ditt legemiddel er fullt ut effektivt, og du reduserer risikoen for at viruset utvikler resistens mot behandlingen.

Den anbefalte dosen for voksne er REYATAZ kapsler 300 mg én gang daglig med 100 mg ritonavir én gang daglig og med mat, i kombinasjon med andre anti-hiv-legemidler. Legen kan justere dosen av REYATAZ i henhold til din anti-hiv-behandling.

For barn (6 år inntil 18 år) vil barnets lege bestemme den riktige dosen basert på ditt barns vekt. Dosen av REYATAZ kapsler til barn beregnes etter kroppsvekt og skal tas én gang daglig med mat og 100 mg ritonavir som vist under:

Kroppsvekt (kg)	REYATAZ-dose én gang daglig (mg)	Ritonavir-dose* én gang daglig (mg)
15 til mindre enn 35	200	100
minst 35	300	100

*Ritonavir kapsler, tabletter eller mikstur kan benyttes.

REYATAZ er også tilgjengelig som pulver til bruk hos barn som er minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg. Det er anbefalt å bytte fra REYATAZ pulver til REYATAZ kapsler så snart pasientene greier å svelge kapsler konsekvent.

Ved bytte mellom pulver og kapsler kan det hende at dosen må endres. Legen vil bestemme den rette dosen basert på barnets vekt.

Det er ingen doseringsanbefalinger for REYATAZ hos barn under 3 måneder.

Ta REYATAZ kapslene sammen med mat (et måltid eller et større mellommåltid). Kapslene svelges hele. **Kapslene må ikke åpnes.**

Dersom du tar for mye av REYATAZ

Gulfarging av huden og/eller øynene (gulsott) og uregelmessige hjerteslag (QTc-forlengelse) kan forekomme dersom barnet ditt har fått i seg for mye REYATAZ.
Ta umiddelbart kontakt med din hiv-lege eller nærmeste sykehus hvis du ved et uhell har fått i deg for mye REYATAZ.

Dersom du har glemt å ta REYATAZ

Dersom du glemmer å ta en dose, ta den dosen du glemte så snart som mulig sammen med mat. Deretter tar du neste dose til vanlig tid. Hvis det nærmer seg tiden for neste dose, skal du ikke ta den glemte dosen. Vent og ta neste dose til vanlig tid. **Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.**

Dersom du avbryter behandling med REYATAZ

Ikke avbryt behandling med REYATAZ uten å snakke med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når hiv-infeksjon behandles er det ikke alltid lett å skille mellom bivirkninger som skyldes REYATAZ, andre legemidler du tar og selve hiv-infeksjonen. Informér lege dersom du merker noe uvanlig vedrørende din helse.

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

- Kløende hudutslett, som av og til kan være alvorlig, er rapportert. Utslettet forsvinner vanligvis innen 2 uker uten at behandlingen med REYATAZ må endres. Alvorlig utslett kan utvikles i forbindelse med andre symptomer som kan være alvorlige. Slutt å ta REYATAZ og ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får alvorlig utslett eller et utslett med influensalignende symptomer, blemmer, feber, munnsår, muskel- eller leddsmerter, hevelse i ansiktet, betennelse i øyet som forårsaker rødhet (øyekatarr), smertefulle, varme eller røde nupper (knuter).
- Gulfarging av huden eller det hvite i øynene på grunn av høyt nivå av bilirubin i blodet har blitt rapportert ofte. Denne bivirkningen er vanligvis ikke farlig hos voksne og barn over 3 måneder, men den kan være et symptom på et alvorlig problem. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom huden din eller det hvite i øynene dine blir gult.
- Endringer i måten hjertet ditt slår på (endret hjerterytme) kan skje en gang i blant. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du blir svimmel, ør eller dersom du besvimer plutselig. Dette kan være symptomer på alvorlige hjerteproblemer.
- Leverproblemer kan forekomme i sjeldne tilfeller. Legen bør ta blodprøver før du begynner med REYATAZ og under behandlingen. Dersom du har leverproblemer, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon, kan du oppleve en forverring av leverproblemene. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får mørk (tefarget) urin, kløe, gulfarging av huden eller det hvite i øynene, smerte rundt magen, blek avføring eller kvalme.

- Problemer med galleblæren forekommer i sjeldne tilfeller hos personer som tar REYATAZ. Symptomer på galleblæreproblemer kan omfatte smerte i høyre eller midtre øvre del av magen, kvalme, oppkast, feber eller gulfarging av huden eller det hvite i øynene.
- REYATAZ kan påvirke hvor godt nyrene dine fungerer.
- Nyrestein forekommer i sjeldne tilfeller hos personer som tar REYATAZ. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får symptomer på nyrestein, som kan omfatte smerter i nedre del av ryggen eller nedre del av magen, blod i urinen eller smerter ved vannlating.

Andre bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med REYATAZ er følgende:

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):
- hodepine
- oppkast, diaré, magesmerter (på grunn av magebesvær), kvalme, fordøyelsesbesvær (dårlig fordøyelse)
- ekstrem tretthet (fatigue)

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):
- perifer nevropati (nummenhet, svakhet, prikking eller smerter i armer og ben)
- overfølsomhet (allergisk reaksjon)
- uvanlig trøtthet eller svakhet (asteni)
- redusert vekt, vektøkning, anoreksi (appetittløshet), økt appetitt
- depresjon, nervøsitet, søvnforstyrrelser
- desorientering, hukommelsessvikt, svimmelhet, søvnighet, unormale drømmer
- besvimelse, høyt blodtrykk
- åndenød
- pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen), gastritt (betennelse i magesekken), aftøs stomatitt (munnsår eller forkjølelsessår), smaksforstyrrelser, luft i magen, munntørrhet, oppblåst mage
- angioødem (alvorlig hevelse i huden og annet vev, vanligvis lepper eller øyne)
- uvanlig hårtap eller tynnere hår (alopesi), kløe
- muskelsvinn, leddsmerter, verkende muskler
- nyrebetennelse, blod eller proteiner i urinen, økt vannlatingsfrekvens
- brystforstørrelse hos menn
- brystsmerter, generell uvelhet, feber
- søvnløshet

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):
- forstyrrelser i ganglaget (unormalt ganglag)
- ødem (oppsvulmethet)
- forstørret lever og milt
- verkende muskler, stølhet ikke forårsaket av fysisk aktivitet
- nyresmerter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer REYATAZ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdato/EXP som er angitt på etiketten på glasset, kartongen eller blisterstripen. Utløpsdatoen er til den siste dagen i den angitte måneden.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av REYATAZ

- Virkestoffet er atazanavir. Hver kapsel inneholder 200 mg atazanavir (som sulfat).
- Andre innholdsstoffer er krysspovidon, laktosemonohydrat og magnesiumstearat. Kapselskallet og blekket inneholder gelatin, skjellakk, ammoniumhydroksid, simetikon, propylenglykol, indigokarmin (E 132) og titandioksid (E 171).

Hvordan REYATAZ ser ut og innholdet i pakningen

Hver kapsel av REYATAZ 200 mg inneholder 200 mg atazanavir.
Ugjennomsiktige blå kapsler påtrykt med hvitt blekk, med "BMS 200 mg" på en halvdel og "3631" på den andre.

REYATAZ 200 mg harde kapsler leveres i boks med 60 kapsler. Enten én eller tre bokser med 60 harde kapsler finnes i én kartong.

REYATAZ 200 mg harde kapsler leveres også i blisterstriper i pakker på 60 kapsler.

Det kan hende at ikke alle pakningsstørrelser er tilgjengelige i alle land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Tilvirker

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

REYATAZ 300 mg harde kapsler
atazanavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre.
- Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva REYATAZ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker REYATAZ
3. Hvordan du bruker REYATAZ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer REYATAZ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva REYATAZ er og hva det brukes mot

REYATAZ er et antiviralt (eller antiretroviralt) legemiddel. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles *proteasehemmere*. Disse legemidlene kontrollerer hiv-infeksjonen ved å stoppe et protein som hiv trenger for å formere seg. De virker ved å redusere mengden av hiv i kroppen og på denne måten styrke immunforsvaret. Dermed reduserer REYATAZ risikoen for å utvikle sykdom som følger hiv-infeksjonen.

REYATAZ kapsler kan brukes av voksne og barn fra 6 år og eldre. Legen forskrev REYATAZ til deg fordi du er infisert med hiv-viruset som forårsaker aids. Det brukes vanligvis i kombinasjon med andre anti-hiv-legemidler. Legen vil diskutere med deg hvilken kombinasjon av disse legemidlene som sammen med REYATAZ er den beste for deg.

2. Hva du må vite før du bruker REYATAZ

Bruk ikke REYATAZ
- **dersom du er allergisk** overfor atazanavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du har moderate til alvorlige leverproblemer.** Legen vil vurdere hvor alvorlig din leversykdom er før han/hun bestemmer om du kan ta REYATAZ.
- **dersom du bruker noen av disse legemidlene:** se også *Andre legemidler og REYATAZ*
  - rifampicin (et antibiotikum som brukes til behandling av tuberkulose)
  - astemizol eller terfenadin (brukes vanligvis til behandling av allergisymptomer og kan være tilgjengelige uten resept), cisaprid (brukes til behandling av sure oppstøt, også kalt halsbrann), pimozid (brukes til behandling av schizofreni), kinidin eller bepridil (brukes til å korrigere hjerterytmen), ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukes mot hodepine) og alfuzosin (brukes til behandling av forstørret prostatakjertel)
  - kvetiapin (brukes til behandling av schizofreni, bipolare lidelser og alvorlige depressive lidelser), lurasidon (brukes til behandling av schizofreni)
  - medisiner som inneholder johannesurt/prikkperikum (*Hypericum perforatum,* et urteprodukt)

- triazolam og oral (tatt gjennom munnen) midazolam (brukt for å hjelpe deg å sove og/eller redusere angst)
- lomitapid, simvastatin og lovastatin (brukes til å redusere blodkolesterol)
- legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert fast dose-kombinasjon elbasvir/grazoprevir og fast dose-kombinasjon glekaprevir/pibrentasvir (brukes til å behandle kronisk hepatitt C-infeksjon)
- apalutamid (brukes til behandling av prostatakreft)

Bruk ikke sildenafil sammen med REYATAZ når sildenafil brukes til behandling av høyt blodtrykk i lungearterien. Sildenafil blir også brukt til behandling av erektil dysfunksjon. Snakk med lege dersom du bruker sildenafil til behandling av erektil dysfunksjon.

Informér lege hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

REYATAZ helbreder ikke hiv-infeksjon. Du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer i forbindelse med hiv-infeksjonen.

Enkelte personer trenger spesielle hensyn før eller mens de tar REYATAZ. Snakk med lege eller apotek før du bruker REYATAZ, og vær sikker på at legen vet det:

- dersom du har hepatitt B eller C
- dersom du utvikler tegn eller symptomer på gallestein (smerter på høyre siden av magen)
- dersom du har hemofili (blødersykdom) type A eller B
- dersom du får hemodialyse

REYATAZ kan påvirke hvor godt nyrene dine fungerer.

Nyrestein har forekommet hos pasienter som tar REYATAZ. Si i fra til lege umiddelbart hvis du utvikler tegn eller symptomer på nyrestein (smerter i siden, blod i urinen, smerter ved vannlating).

Hos noen pasienter med langtkommet hiv-infeksjon (aids), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot hiv-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du umiddelbart informere lege. I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for behandling av din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvakhet, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte lege umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, alkoholinntak, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Hyperbilirubinemi (en økning av bilirubinnivået i blodet) har oppstått hos pasienter som får REYATAZ. Tegnene kan være svak gulfarging av huden eller øynene. Informer lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Alvorlige hudutslett, inkludert Stevens-Johnson syndrom, har blitt rapportert hos pasienter som bruker REYATAZ. Informer lege umiddelbart dersom du utvikler utslett.

Informer lege hvis du merker forandringer i hvordan hjertet ditt slår (hjerterytmeforandringer). Det kan være nødvendig å overvåke hjertet hos barn som får REYATAZ. Legen til barnet ditt bestemmer dette.

Barn

Dette legemidlet skal ikke gis til barn under 3 måneder og som veier mindre enn 5 kg. Bruk av REYATAZ hos barn under 3 måneder og som veier mindre enn 5 kg er ikke undersøkt på grunn av risikoen for alvorlige komplikasjoner.

Andre legemidler og REYATAZ

Du må ikke bruke REYATAZ sammen med visse legemidler. Disse er ført opp under Bruk ikke REYATAZ i starten av punkt 2.

Det finnes andre legemidler som ikke bør brukes sammen med REYATAZ. Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- andre legemidler til behandling av hiv-infeksjon (f.eks. indinavir, nevirapin og efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (brukes til behandling av hepatitt C)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (brukes av menn til behandling av impotens (erektil dysfunksjon))
- hvis du bruker et oralt prevensjonsmiddel (**"p-piller"**) sammen med REYATAZ for å hindre graviditet, må du være sikker på at du tar det nøyaktig slik som legen har angitt og ikke glemmer noen doser.
- legemidler brukt til å behandle sykdom knyttet til magesyren (for eksempel antacida som skal tas 1 time før eller 2 timer etter REYATAZ, H_2-blokkere som famotidin og protonpumpehemmere som omeprazol)
- legemidler som senker blodtrykket, reduserer hjertefrekvensen eller korrigerer hjerterytmen (amiodaron, diltiazem, systemisk lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin og fluvastatin (brukes til å redusere blodkolesterol)
- salmeterol (brukes til behandling av astma)
- ciklosporin, takrolimus og sirolimus (legemidler som reduserer virkningen av kroppens immunsystem)
- visse antibiotika (rifabutin, klaritromycin)
- ketokonazol, itrakonazol og vorikonazol (soppdrepende legemidler)
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel, prasugrel og tikagrelor (brukes til å redusere blodpropp)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og lamotrigin (antiepileptika)
- enkorafenib, ivosidenib og irinotekan (brukes til behandling av kreft)
- elagolix (gonadotropinfrigjørende hormon-antagonist, brukes til behandling av sterke smerter på grunn av endometriose)
- fostamatinib (brukes til behandling av kronisk immun trombocytopeni)
- beroligende midler (for eksempel midazolam gitt som injeksjon)
- buprenorfin (brukes til behandling av opioidavhengighet og smerter).
- kortikosteroider (alle administrasjonsveier, inkludert deksametason)

Noen legemidler kan påvirkes av ritonavir, et legemiddel som tas samtidig med REYATAZ. Det er derfor viktig at du informerer lege hvis du bruker et inhalert eller nasalt (tatt gjennom nesen) kortikosteroid, inkludert flutikason eller budesonid (tatt for å behandle allergiske symptomer eller astma).

Inntak av REYATAZ sammen med mat og drikke

Det er viktig at REYATAZ tas sammen med mat (et måltid eller et stort mellommåltid) fordi dette hjelper kroppen med å ta opp legemidlet.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Atazanavir, virkestoffet i REYATAZ, skilles ut i morsmelk. Pasienter bør ikke amme så lenge de tar REYATAZ.

Kvinner som er hiv-smittet ***anbefales å ikke*** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, ***bør du snakke med*** legen ***så snart som mulig***.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel eller ør i hodet skal du ikke kjøre eller bruke maskiner, men kontakte lege umiddelbart.

REYATAZ inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper (for eksempel laktose) bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker REYATAZ

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Du kan da være sikker på at ditt legemiddel er fullt ut effektivt, og du reduserer risikoen for at viruset utvikler resistens mot behandlingen.

Den anbefalte dosen for voksne er REYATAZ kapsler 300 mg én gang daglig med 100 mg ritonavir én gang daglig og med mat, i kombinasjon med andre anti-hiv-legemidler. Legen kan justere dosen av REYATAZ i henhold til din anti-hiv-behandling.

For barn (6 år inntil 18 år) vil barnets lege bestemme den riktige dosen basert på ditt barns vekt. Dosen av REYATAZ kapsler til barn beregnes etter kroppsvekt og skal tas én gang daglig med mat og 100 mg ritonavir som vist under:

Kroppsvekt (kg)	REYATAZ-dose én gang daglig (mg)	Ritonavir-dose* én gang daglig (mg)
15 til mindre enn 35	200	100
minst 35	300	100

*Ritonavir kapsler, tabletter eller mikstur kan benyttes.

REYATAZ er også tilgjengelig som pulver til bruk hos barn som er minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg. Det er anbefalt å bytte fra REYATAZ pulver til REYATAZ kapsler så snart pasientene greier å svelge kapsler konsekvent.

Ved bytte mellom pulver og kapsler kan det hende at dosen må endres. Legen vil bestemme den rette dosen basert på barnets vekt.

Det er ingen doseringsanbefalinger for REYATAZ hos barn under 3 måneder.

Ta REYATAZ kapslene sammen med mat (et måltid eller et større mellommåltid). Kapslene svelges hele. **Kapslene må ikke åpnes.**

Dersom du tar for mye av REYATAZ

Gulfarging av huden og/eller øynene (gulsott) og uregelmessige hjerteslag (QTc-forlengelse) kan forekomme dersom barnet ditt har fått i seg for mye REYATAZ.
Ta umiddelbart kontakt med din hiv-lege eller nærmeste sykehus hvis du ved et uhell har fått i deg for mye REYATAZ.

Dersom du har glemt å ta REYATAZ

Dersom du glemmer å ta en dose, ta den dosen du glemte så snart som mulig sammen med mat. Deretter tar du neste dose til vanlig tid. Hvis det nærmer seg tiden for neste dose, skal du ikke ta den glemte dosen. Vent og ta neste dose til vanlig tid. **Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.**

Dersom du avbryter behandling med REYATAZ

Ikke avbryt behandling med REYATAZ uten å snakke med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når hiv-infeksjon behandles er det ikke alltid lett å skille mellom bivirkninger som skyldes REYATAZ, andre legemidler du tar og selve hiv-infeksjonen. Informér lege dersom du merker noe uvanlig vedrørende din helse.

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

- Kløende hudutslett, som av og til kan være alvorlig, er rapportert. Utslettet forsvinner vanligvis innen 2 uker uten at behandlingen med REYATAZ må endres. Alvorlig utslett kan utvikles i forbindelse med andre symptomer som kan være alvorlige. Slutt å ta REYATAZ og ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får alvorlig utslett eller et utslett med influensalignende symptomer, blemmer, feber, munnsår, muskel- eller leddsmerter, hevelse i ansiktet, betennelse i øyet som forårsaker rødhet (øyekatarr), smertefulle, varme eller røde nupper (knuter).
- Gulfarging av huden eller det hvite i øynene på grunn av høyt nivå av bilirubin i blodet har blitt rapportert ofte. Denne bivirkningen er vanligvis ikke farlig hos voksne og barn over 3 måneder, men den kan være et symptom på et alvorlig problem. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom huden din eller det hvite i øynene dine blir gult.
- Endringer i måten hjertet ditt slår på (endret hjerterytme) kan skje en gang i blant. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du blir svimmel, ør eller dersom du besvimer plutselig. Dette kan være symptomer på alvorlige hjerteproblemer.
- Leverproblemer kan forekomme i sjeldne tilfeller. Legen bør ta blodprøver før du begynner med REYATAZ og under behandlingen. Dersom du har leverproblemer, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon, kan du oppleve en forverring av leverproblemene. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får mørk (tefarget) urin, kløe, gulfarging av huden eller det hvite i øynene, smerte rundt magen, blek avføring eller kvalme.

- Problemer med galleblæren forekommer i sjeldne tilfeller hos personer som tar REYATAZ. Symptomer på galleblæreproblemer kan omfatte smerte i høyre eller midtre øvre del av magen, kvalme, oppkast, feber eller gulfarging av huden eller det hvite i øynene.
- REYATAZ kan påvirke hvor godt nyrene dine fungerer.
- Nyrestein forekommer i sjeldne tilfeller hos personer som tar REYATAZ. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får symptomer på nyrestein, som kan omfatte smerter i nedre del av ryggen eller nedre del av magen, blod i urinen eller smerter ved vannlating.

Andre bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med REYATAZ er følgende:

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):
- hodepine
- oppkast, diaré, magesmerter (på grunn av magebesvær), kvalme, fordøyelsesbesvær (dårlig fordøyelse)
- ekstrem tretthet (fatigue)

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):
- perifer nevropati (nummenhet, svakhet, prikking eller smerter i armer og ben)
- overfølsomhet (allergisk reaksjon)
- uvanlig trøtthet eller svakhet (asteni)
- redusert vekt, vektøkning, anoreksi (appetittløshet), økt appetitt
- depresjon, nervøsitet, søvnforstyrrelser
- desorientering, hukommelsessvikt, svimmelhet, søvnighet, unormale drømmer
- besvimelse, høyt blodtrykk
- åndenød
- pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen), gastritt (betennelse i magesekken), aftøs stomatitt (munnsår eller forkjølelsessår), smaksforstyrrelser, luft i magen, munntørrhet, oppblåst mage
- angioødem (alvorlig hevelse i huden og annet vev, vanligvis lepper eller øyne)
- uvanlig hårtap eller tynnere hår (alopesi), kløe
- muskelsvinn, leddsmerter, verkende muskler
- nyrebetennelse, blod eller proteiner i urinen, økt vannlatingsfrekvens
- brystforstørrelse hos menn
- brystsmerter, generell uvelhet, feber
- søvnløshet

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):
- forstyrrelser i ganglaget (unormalt ganglag)
- ødem (oppsvulmethet)
- forstørret lever og milt
- verkende muskler, stølhet ikke forårsaket av fysisk aktivitet
- nyresmerter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer REYATAZ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdato/EXP som er angitt på etiketten på glasset, kartongen eller blisterstripen. Utløpsdatoen er til den siste dagen i den angitte måneden.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av REYATAZ

- Virkestoffet er atazanavir. Hver kapsel inneholder 300 mg atazanavir (som sulfat).
- Andre innholdsstoffer er krysspovidon, laktosemonohydrat og magnesiumstearat. Kapselskallet og blekket inneholder gelatin, skjellakk, ammoniumhydroksid, simetikon, jernoksid, rødt, jernoksid, sort, jernoksid, gult, propylenglykol, indigokarmin (E 132) og titandioksid (E 171).

Hvordan REYATAZ ser ut og innholdet i pakningen

Hver kapsel av REYATAZ 300 mg inneholder 300 mg atazanavir.
Ugjennomsiktige røde og blå kapsler påtrykt med hvitt blekk, med "BMS 300 mg" på en halvdel og "3622" på den andre.

REYATAZ 300 mg harde kapsler leveres i boks med 30 kapsler. Enten én eller tre bokser med 30 harde kapsler finnes i én kartong.

REYATAZ 300 mg harde kapsler leveres også i blisterstriper i pakker på 30 kapsler.

Det kan hende at ikke alle pakningsstørrelser er tilgjengelige i alle land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Tilvirker

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italia

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

REYATAZ 50 mg pulver
atazanavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre.
- Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva REYATAZ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker REYATAZ
3. Hvordan du bruker REYATAZ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer REYATAZ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva REYATAZ er og hva det brukes mot

REYATAZ er et antiviralt (eller antiretroviralt) legemiddel. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles *proteasehemmere*. Disse legemidlene kontrollerer hiv-infeksjonen ved å stoppe et protein som hiv trenger for å formere seg. De virker ved å redusere mengden av hiv i kroppen og på denne måten styrke immunforsvaret. Dermed reduserer REYATAZ risikoen for å utvikle sykdom som følger hiv-infeksjonen.

REYATAZ pulver kan brukes av barn som er minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg (se avsnitt 3 Hvordan du bruker REYATAZ). Legen forskrev REYATAZ til deg fordi du er infisert med hiv-viruset som forårsaker aids. Det skal alltid brukes sammen med en lav dose ritonavir og i kombinasjon med andre anti-hiv-legemidler. Legen vil diskutere med deg hvilken kombinasjon av disse legemidlene som sammen med REYATAZ er den beste for deg.

2. Hva du må vite før du bruker REYATAZ

Bruk ikke REYATAZ

- **dersom du er allergisk** overfor atazanavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du har moderate til alvorlige leverproblemer.** Legen vil vurdere hvor alvorlig din leversykdom er før han/hun bestemmer om du kan ta REYATAZ.
- **dersom du bruker noen av disse legemidlene:** se også *Andre legemidler og REYATAZ*
  - rifampicin (et antibiotikum som brukes til behandling av tuberkulose)
  - astemizol eller terfenadin (brukes vanligvis til behandling av allergisymptomer og kan være tilgjengelige uten resept), cisaprid (brukes til behandling av sure oppstøt, også kalt halsbrann), pimozid (brukes til behandling av schizofreni), kinidin eller bepridil (brukes til å korrigere hjerterytmen), ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukes mot hodepine) og alfuzosin (brukes til behandling av forstørret prostatakjertel)
  - kvetiapin (brukes til behandling av schizofreni, bipolare lidelser og alvorlige depressive lidelser), lurasidon (brukes til behandling av schizofreni)

- medisiner som inneholder johannesurt/prikkperikum (*Hypericum perforatum,* et urteprodukt)
- triazolam og oral (tatt gjennom munnen) midazolam (brukt for å hjelpe deg å sove og/eller redusere angst)
- lomitapid, simvastatin og lovastatin (brukes til å redusere blodkolesterol).
- legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert fast dose-kombinasjon elbasvir/grazoprevir og fast dose-kombinasjon glekaprevir/pibrentasvir (brukes til å behandle kronisk hepatitt C-infeksjon)
- apalutamid (brukes til behandling av prostatakreft)

Bruk ikke sildenafil sammen med REYATAZ når sildenafil brukes til behandling av høyt blodtrykk i lungearterien. Sildenafil blir også brukt til behandling av erektil dysfunksjon. Snakk med lege dersom du bruker sildenafil til behandling av erektil dysfunksjon.

Informér lege hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

REYATAZ helbreder ikke hiv-infeksjon. Du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer i forbindelse med hiv-infeksjonen.

Enkelte personer trenger spesielle hensyn før eller mens de tar REYATAZ. Snakk med lege eller apotek før du bruker REYATAZ, og vær sikker på at legen vet det:

- dersom du har hepatitt B eller C
- dersom du utvikler tegn eller symptomer på gallestein (smerter på høyre siden av magen)
- dersom du har hemofili (blødersykdom) type A eller B
- dersom du får hemodialyse

REYATAZ kan påvirke hvor godt nyrene dine fungerer.

Nyrestein har forekommet hos pasienter som tar REYATAZ. Si i fra til lege umiddelbart hvis du utvikler tegn eller symptomer på nyrestein (smerter i siden, blod i urinen, smerter ved vannlating).

Hos noen pasienter med langtkommet hiv-infeksjon (aids), og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot hiv-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du umiddelbart informere lege. I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for behandling av din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvakhet, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte lege umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, alkoholinntak, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Hyperbilirubinemi (en økning av bilirubinnivået i blodet) har oppstått hos pasienter som får REYATAZ. Tegnene kan være svak gulfarging av huden eller øynene. Informer lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Alvorlige hudutslett, inkludert Stevens-Johnson syndrom, har blitt rapportert hos pasienter som bruker REYATAZ. Informer lege umiddelbart dersom du utvikler utslett.

Informer lege hvis du merker forandringer i hvordan hjertet ditt slår (hjerterytmeforandringer). Det kan være nødvendig å overvåke hjertet hos barn som får REYATAZ. Legen til barnet ditt bestemmer dette.

Barn

Dette legemidlet skal ikke gis til barn under 3 måneder og som veier mindre enn 5 kg. Bruk av REYATAZ hos barn under 3 måneder og som veier mindre enn 5 kg er ikke undersøkt på grunn av risikoen for alvorlige komplikasjoner.

Andre legemidler og REYATAZ

Du må ikke bruke REYATAZ sammen med visse legemidler. Disse er ført opp under Bruk ikke REYATAZ i starten av punkt 2.

Det finnes andre legemidler som ikke bør brukes sammen med REYATAZ. Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- andre legemidler til behandling av hiv-infeksjon (f.eks. indinavir, nevirapin og efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (brukes til behandling av hepatitt C)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (brukes av menn til behandling av impotens (erektil dysfunksjon))
- hvis du bruker et oralt prevensjonsmiddel (**"p-piller"**) sammen med REYATAZ for å hindre graviditet, må du være sikker på at du tar det nøyaktig slik som legen har angitt og ikke glemmer noen doser.
- legemidler brukt til å behandle sykdom knyttet til magesyren (for eksempel antacida som skal tas 1 time før eller 2 timer etter REYATAZ, H_2-blokkere som famotidin og protonpumpehemmere som omeprazol)
- legemidler som senker blodtrykket, reduserer hjertefrekvensen eller korrigerer hjerterytmen (amiodaron, diltiazem, systemisk lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin og fluvastatin (brukes til å redusere blodkolesterol)
- salmeterol (brukes til behandling av astma)
- ciklosporin, takrolimus og sirolimus (legemidler som reduserer virkningen av kroppens immunsystem)
- visse antibiotika (rifabutin, klaritromycin)
- ketokonazol, itrakonazol og vorikonazol (soppdrepende legemidler)
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel, prasugrel og tikagrelor (brukes til å redusere blodpropp)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og lamotrigin (antiepileptika)
- enkorafenib, ivosidenib og irinotekan (brukes til behandling av kreft)
- elagolix (gonadotropinfrigjørende hormon-antagonist, brukes til behandling av sterke smerter på grunn av endometriose)
- fostamatinib (brukes til behandling av kronisk immun trombocytopeni)
- beroligende midler (for eksempel midazolam gitt som injeksjon)
- buprenorfin (brukes til behandling av opioidavhengighet og smerter)
- kortikosteroider (alle administrasjonsveier, inkludert deksametason).

Noen legemidler kan påvirkes av ritonavir, et legemiddel som tas samtidig med REYATAZ. Det er derfor viktig at du informerer lege hvis du bruker et inhalert eller nasalt (tatt gjennom nesen)

kortikosteroid, inkludert flutikason eller budesonid (tatt for å behandle allergiske symptomer eller astma).

Inntak av REYATAZ sammen med mat og drikke

Se avsnitt 3 Hvordan du bruker REYATAZ.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Atazanavir, virkestoffet i REYATAZ, skilles ut i morsmelk. Pasienter bør ikke amme så lenge de tar REYATAZ.

Kvinner som er hiv-smittet ***anbefales å ikke*** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, ***bør du snakke med*** legen ***så snart som mulig***.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel eller ør i hodet skal du ikke kjøre eller bruke maskiner, men kontakte lege umiddelbart.

REYATAZ pulver inneholder:

- 63 mg aspartam per dosepose. Aspartam er en kilde til fenylalanin. Fenylalanin kan være skadelig hvis du har PKU (fenylketonuri/Føllings sykdom), en sjelden, arvelig sykdom hvor kroppen ikke klarer å bryte ned aminosyren fenylalanin som derfor hoper seg opp.
- 1,3 g sukrose per dosepose. Dette bør det tas hensyn til hos pasienter med diabetes mellitus. Kan være skadelig for tennene. Dersom legen din har fortalt deg at barnet ditt har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du gir dette legemidlet til barnet ditt.

3. Hvordan du bruker REYATAZ

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Du kan da være sikker på at ditt legemiddel er fullt ut effektivt, og du reduserer risikoen for at viruset utvikler resistens mot behandlingen.

For barn (minst 3 måneder gamle og som veier minst 5 kg) vil barnets lege bestemme den riktige dosen basert på ditt barns vekt. Dosen av REYATAZ pulver til barn beregnes etter kroppsvekt og skal tas én gang daglig med mat og ritonavir som vist under:

Kroppsvekt (kg)	REYATAZ-dose én gang daglig (mg)	Ritonavir-dose én gang daglig (mg)
Minst 5 til mindre enn 15	200 mg (4 doseposer[a])	80 mg[b]
Minst 15 til mindre enn 35	250 mg (5 doseposer[a])	80 mg[b]
minst 35	300 mg (6 doseposer[a])	100 mg[c]

[a] Hver dosepose inneholder 50 mg REYATAZ
[b] Ritonavir mikstur
[c] Ritonavir mikstur eller kapsel/tablett

REYATAZ er også tilgjengelig som kapsler til bruk hos voksne og barn som er minst 6 år gamle som veier minst 15 kg og som greier å svelge kapsler. Det er anbefalt å bytte fra REYATAZ pulver til REYATAZ kapsler så snart pasientene greier å svelge kapsler konsekvent.

Ved bytte mellom pulver og kapsler kan det hende at dosen må endres. Legen vil bestemme den rette dosen basert på barnets vekt.

Det er ingen doseringsanbefalinger for REYATAZ hos barn under 3 måneder.

Instruksjoner for REYATAZ pulver:

- For barn som kan drikke av en kopp skal REYATAZ pulver tas sammen med mat eller drikke. Dersom REYATAZ pulver blandes med vann bør man spise samtidig.
- For barn som ikke kan spise fast føde eller drikke av en kopp må REYATAZ pulver blandes med morsmelkerstatning og gis ved hjelp av en oral sprøyte. Spør etter en oral sprøyte på apoteket. Ikke bruk en tåteflaske for å gi REYATAZ blandet med morsmelkerstatning.
- Se "Bruksanvisning" på slutten av pakningsvedlegget om hvordan man skal klargjøre og gi en dose med REYATAZ pulver.
- REYATAZ pulver skal gis innen 60 minutter etter blanding.

Dersom du tar for mye av REYATAZ

Gulfarging av huden og/eller øynene (gulsott) og uregelmessige hjerteslag (QTc-forlengelse) kan forekomme dersom barnet ditt har fått i seg for mye REYATAZ.
Ta umiddelbart kontakt med din hiv-lege eller nærmeste sykehus hvis du ved et uhell har fått i deg eller har gitt for mye REYATAZ pulver.

Dersom du har glemt å ta REYATAZ

Dersom du glemmer å ta en dose, eller har glemt å gi barnet ditt en dose, ta eller gi den dosen du glemte så snart som mulig sammen med mat. Deretter tar eller gir du den neste dosen til vanlig tid. Hvis det nærmer seg tiden for neste dose, skal du ikke ta eller gi den glemte dosen. Vent og ta eller gi den neste dosen til vanlig tid. **Du skal ikke ta eller gi dobbel dose som erstatning for en glemt dose.**

Dersom du avbryter behandling med REYATAZ

Ikke avbryt behandling med REYATAZ uten å snakke med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når hiv-infeksjon behandles er det ikke alltid lett å skille mellom bivirkninger som skyldes REYATAZ, andre legemidler du tar og selve hiv-infeksjonen. Informér lege dersom du merker noe uvanlig vedrørende din helse.

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

- Kløende hudutslett, som av og til kan være alvorlig, er rapportert. Utslettet forsvinner vanligvis innen 2 uker uten at behandlingen med REYATAZ må endres. Alvorlig utslett kan utvikles i forbindelse med andre symptomer som kan være alvorlige. Slutt å ta REYATAZ og ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får alvorlig utslett eller et utslett med influensalignende symptomer, blemmer, feber, munnsår, muskel- eller leddsmerter, hevelse i ansiktet, betennelse i øyet som forårsaker rødhet (øyekatarr), smertefulle, varme eller røde nupper (knuter).

- Gulfarging av huden eller det hvite i øynene på grunn av høyt nivå av bilirubin i blodet har blitt rapportert ofte. Denne bivirkningen er vanligvis ikke farlig hos voksne og barn over 3 måneder, men den kan være et symptom på et alvorlig problem. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom huden din eller det hvite i øynene dine blir gult.
- Endringer i måten hjertet ditt slår på (endret hjerterytme) kan skje en gang i blant. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du blir svimmel, ør eller dersom du besvimer plutselig. Dette kan være symptomer på alvorlige hjerteproblemer.
- Leverproblemer kan forekomme i sjeldne tilfeller. Legen bør ta blodprøver før du begynner med REYATAZ og under behandlingen. Dersom du har leverproblemer, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon, kan du oppleve en forverring av leverproblemene. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får mørk (tefarget) urin, kløe, gulfarging av huden eller det hvite i øynene, smerte rundt magen, blek-avføring eller kvalme.
- Problemer med galleblæren forekommer i sjeldne tilfeller hos personer som tar REYATAZ. Symptomer på galleblæreproblemer kan omfatte smerte i høyre eller midtre øvre del av magen, kvalme, oppkast, feber eller gulfarging av huden eller det hvite i øynene.
- REYATAZ kan påvirke hvor godt nyrene dine fungerer.
- Nyrestein forekommer i sjeldne tilfeller hos personer som tar REYATAZ. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du får symptomer på nyrestein, som kan omfatte smerter i nedre del av ryggen eller nedre del av magen, blod i urinen eller smerter ved vannlating.

Andre bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med REYATAZ er følgende:

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):
- hodepine
- oppkast, diaré, magesmerter (på grunn av magebesvær), kvalme, fordøyelsesbesvær (dårlig fordøyelse)
- ekstrem tretthet (fatigue)

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):
- perifer nevropati (nummenhet, svakhet, prikking eller smerter i armer og ben)
- overfølsomhet (allergisk reaksjon)
- uvanlig trøtthet eller svakhet (asteni)
- redusert vekt, vektøkning, anoreksi (appetittløshet), økt appetitt
- depresjon, nervøsitet, søvnforstyrrelser
- desorientering, hukommelsessvikt, svimmelhet, søvnighet, unormale drømmer
- besvimelse, høyt blodtrykk
- åndenød
- pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen), gastritt (betennelse i magesekken), aftøs stomatitt (munnsår eller forkjølelsessår), smaksforstyrrelser, luft i magen, munntørrhet, oppblåst mage
- angioødem (alvorlig hevelse i huden og annet vev, vanligvis lepper eller øyne)
- uvanlig hårtap eller tynnere hår (alopesi), kløe
- muskelsvinn, leddsmerter, verkende muskler
- nyrebetennelse, blod eller proteiner i urinen, økt vannlatingsfrekvens
- brystforstørrelse hos menn
- brystsmerter, generell uvelhet, feber
- søvnløshet

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):
- forstyrrelser i ganglaget (unormalt ganglag)
- ødem (oppsvulmethet)
- forstørret lever og milt
- verkende muskler, stølhet ikke forårsaket av fysisk aktivitet
- nyresmerter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer REYATAZ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdato/EXP som er angitt på kartongen eller doseposen. Utløpsdatoen er til den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Doseposen skal ikke åpnes før den er klar til bruk.

Etter at pulveret er blandet med mat eller drikke kan det oppbevares i romtemperatur (ikke over 30 ºC) i opp til 1 time.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av REYATAZ

- Virkestoffet er atazanavir. Hver dosepose inneholder 50 mg atazanavir (som sulfat).
- Andre innholdsstoffer er aspartam (E 951), sukrose og appelsin- og vaniljesmak.

Hvordan REYATAZ ser ut og innholdet i pakningen

Hver dosepose REYATAZ 50 mg pulver inneholder 50 mg atazanavir.

Én pakningsstørrelse er tilgjengelig: 1 kartong med 30 doseposer.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Tilvirker

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 & 15, Distribution Centre
Shannon Industrial Estate
Shannon, Co. Clare, V14 DD39
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Bruksanvisning

Disse instruksjonene viser deg hvordan du skal tilberede og gi en dose med REYATAZ pulver. Det er viktig at du leser og forstår disse instruksjonene før du gir dette legemidlet til barnet ditt.
Legen til barnet ditt vil bestemme den rette dosen basert på barnets alder og vekt.

Gi alltid legemidlet til barnet ditt innen 60 minutter etter blanding.

Før legemidlet gis

1. Fastsett dosen og antall doseposer med REYATAZ pulver som er nødvendig (se avsnitt 3 Hvordan du bruker REYATAZ).
2. Dunk lett på doseposen før bruk. Skjær over hver dosepose langs den stiplede linjen.
3. Velg riktig alternativ av de som er ført opp nedenfor for hvordan du kan gi REYATAZ pulver til barnet ditt. Større volum eller mengde flytende morsmelkerstatning, drikke eller mat kan brukes. Sørg for at alt av morsmelkerstatningen, drikken eller maten som inneholder legemidlet tas.

Tilberede og gi legemidlet sammen med flytende morsmelkerstatning ved hjelp av et medisinbeger eller en liten beholder og en oral sprøyte (spør etter en oral sprøyte på apoteket**):**

1. Ta et medisinbeger eller en liten beholder og hell innholdet fra doseposen over i begeret eller den lille beholderen.
2. Tilsett 10 ml ferdig tilberedt morsmelkerstatning og bland sammen ved hjelp av en skje.
3. Stikk tuppen av oralsprøyten ned i blandingen og trekk stempelet tilbake til alt av morsmelkerstatningen er tatt opp.
4. Plasser sprøyten i barnets munn mot kinnet, og trykk ned stempelet for å frigi legemidlet.
5. Tilsett ytterligere 10 ml ferdig tilberedt morsmelkerstatning til begeret eller beholderen for å få med resten av pulveret som er i begeret eller beholderen.
6. Stikk tuppen av sprøyten ned i blandingen og trekk stempelet tilbake til alt av morsmelkerstatningen er tatt opp.
7. Plasser sprøyten i barnets munn mot kinnet, og trykk ned stempelet for å frigi legemidlet.
8. Gi barnet ditt den anbefalte dosen med ritonavir umiddelbart etter at du har gitt REYATAZ pulver.

Tilberede og gi legemidlet sammen med drikke

1. Tøm innholdet fra doseposene i en liten drikkekopp.
2. Tilsett 30 ml av drikken og bland sammen med en skje.
3. Få barnet til å drikke blandingen.
4. Tilsett ytterligere 15 ml av drikken, bland sammen, og få barnet til å drikke blandingen.
5. Dersom man bruker vann bør man spise samtidig.

Tilberede og gi legemidlet sammen med mat

1. Fyll en liten beholder med innholdet fra doseposene.
2. Tilsett minst én spiseskje mat og bland sammen.
3. Mat barnet ditt med blandingen.
4. Tilsett ytterligere én spiseskje til beholderen, bland sammen og mat barnet ditt igjen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om hvordan du skal tilberede eller gi en dose med REYATAZ pulver.