

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 100 mg hårde kapsler
REYATAZ 150 mg hårde kapsler
REYATAZ 200 mg hårde kapsler
REYATAZ 300 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

REYATAZ 100 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 100 mg atazanavir (som sulfat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 54,79 mg lactose per kapsel.

REYATAZ 150 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 150 mg atazanavir (som sulfat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 82,18 mg lactose per kapsel.

REYATAZ 200 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 200 mg atazanavir (som sulfat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 109,57 mg lactose per kapsel.

REYATAZ 300 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 300 mg atazanavir (som sulfat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 164,36 mg lactose per kapsel.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

REYATAZ 100 mg hårde kapsler

Matblå og hvide kapsler påtrykt "BMS 100 mg" på den ene halvdel og "3623" på den anden halvdel med hvidt og blå blæk.

REYATAZ 150 mg hårde kapsler

Matblå og dueblå kapsler påtrykt "BMS 150 mg" på den ene halvdel og "3624" på den anden halvdel med hvidt og blå blæk.

REYATAZ 200 mg hårde kapsler

Matblå kapsler påtrykt "BMS 200 mg" på den ene halvdel og "3631" på den anden halvdel med hvidt blæk.

REYATAZ 300 mg hårde kapsler

Matrøde og blå kapsler påtrykt "BMS 300 mg" på den ene halvdel og "3622" på den anden halvdel med hvidt blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Voksne

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

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

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

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

Legemsvægt (kg)	REYATAZ en daglig dosis	Ritonavir en daglig dosis ^a
15 til under 35	200 mg	100 mg
mindst 35	300 mg	100 mg

^a Ritonavirkapsler, tabletter eller oral opløsning.

Pædiatriske patienter (mindst 3 måneder og med en legemsvægt på mindst 5 kg): REYATAZ oralt pulver fås til pædiatriske patienter, som er mindst 3 måneder og vejer mindst 5 kg (se produktresumet for REYATAZ oralt pulver). Det anbefales at skifte til REYATAZ-kapsler fra REYATAZ oralt pulver, så snart patienten konsekvent er i stand til at sluge kapsler.

Ved skift mellem to formuleringer kan det være nødvendigt at ændre dosis. Se doseringstabellen for den pågældende formulering (se produktresumet for REYATAZ oralt pulver).

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

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

Graviditet og post partum

Graviditetens andet og tredje trimester:

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

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

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

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

Post partum:

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

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

Pædiatriske patienter (under 3 måneder)

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

Administration

Til oral anvendelse. Kapslerne bør synkes hele.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

Kombination med rifampicin (se pkt. 4.5).

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

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

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

Patienter med samtidigt forekommende tilstande

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

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

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

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

Hæmofilpatienter: Der har været rapporter om øget blødning, inklusive spontane hudhæmatomer og hæmarthrose, hos type A og B hæmofile patienter, der havde fået behandling med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev der givet yderligere faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde fortsattes behandlingen med proteasehæmmere, eller behandlingen blev genoptaget hvis

afbrudt. En årsagssammenhæng er antydnet, selvom virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Hæmofilipatienter bør derfor være opmærksomme på risikoen for øget blødning.

Vægt og metaboliske parametre

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

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

Hyperbilirubinæmi

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

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

Seponering af ritonavir udelukkende under restriktive omstændigheder

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

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

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

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

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

Cholelithiasis

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

Kronisk nyresygdom

Kronisk nyresygdom hos hiv-inficerede patienter behandlet med atazanavir, med eller uden ritonavir, er blevet rapporteret under post-marketing-overvågning. Et stort prospektivt observationsstudie har vist en sammenhæng mellem øget forekomst af kronisk nyresygdom og kumulativ eksponering for atazanavir/ritonavir-indeholdende behandlingsregimer hos hiv-patienter med initial normal eGFR.

Denne sammenhæng blev observeret uafhængig af eksponering for tenofoviridisoproxil. Regelmæssig overvågning af patienternes nyrefunktion bør opretholdes igennem hele behandlingsforløbet (se pkt. 4.8).

Nefrolitiasis

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Udslæt og relaterede syndromer

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

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

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

Interaktioner med andre lægemidler

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

Samtidig administration af REYATAZ og nevirapin eller efavirenz frarådes (se pkt. 4.5).

Ved behov for samtidig administration af REYATAZ og en NNRTI, kan det overvejes at øge dosis af REYATAZ og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg, i kombination med efavirenz, og under omhyggelig klinisk monitorering.

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

PDE5-hæmmere ved behandling af erektil dysfunktion: Der bør udvises særlig forsigtighed ved ordinerings af PDE5-hæmmere (sildenafil, tadalafil eller vardenafil) til behandling af erektil dysfunktion hos patienter, der får REYATAZ. Samtidig administration af REYATAZ med disse

lægemidler forventes at øge deres koncentration væsentligt og kan resultere i PDE5-relaterede bivirkninger såsom hypotension, synsforstyrrelser og priapisme (se pkt. 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population

Sikkerhed

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

Virkning

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

Hjælpestoffer

Lactose

Patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Atazanavir metaboliseres i leveren gennem CYP3A4. Det hæmmer CYP3A4. REYATAZ er derfor kontraindiceret med lægemidler, der er substrater af CYP3A4 og har et snævert terapeutisk indeks:

quetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, quinidin, bepridil, triazolam, oralt administreret midazolam og sekalealkaloider, især ergotamin og dihydroergotamin (se pkt. 4.3). Samtidig administration af REYATAZ med produkter indeholdende grazoprevir inklusive elbasvir/grazoprevir i fastdosis-kombination er kontraindiceret på grund af stigning i plasmakoncentrationerne af grazoprevir og elbasvir og den potentielle stigning i risiko for ALAT-stigning som er associeret med stigning i koncentrationer af grazoprevir (se pkt. 4.3). Samtidig administration af REYATAZ med produkter indeholdende glecaprevir/pibrentasvir i fastdosis-kombination er kontraindiceret på grund af den potentielle stigning i risiko for ALAT-stigning, grundet signifikant stigning i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir (se pkt. 4.3).

Andre interaktioner

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

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

Tabel 2: Interaktioner mellem REYATAZ og andre lægemidler

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
ANTI-HCV MIDLER		
Grazoprevir 200 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir 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%) Koncentrationerne af grazoprevir steg betydeligt ved samtidig administration med atazanavir/ritonavir.	Samtidig administration af REYATAZ og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret på grund af en forventet stigning i plasmakoncentrationer af grazoprevir og en associeret potentiel stigning i risiko for ALAT-stigning (se pkt. 4.3).
Elbasvir 50 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	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%) Koncentrationerne for elbasvir steg betydeligt ved samtidig administration med atazanavir/ritonavir.	

<p>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg enkelt dosis* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Interval på 70-143%, hvor der ikke er farmakokinetisk interaktion</p> <p>Effekt ved eksponering af atazanavir og ritonavir er ikke blevet undersøgt. Forventet: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Interaktionsmekanismen mellem REYATAZ/ritonavir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir er hæmning af OATP1B, Pgp, og CYP3A.</p>	<p>Samtidig administration af REYATAZ med produkter indeholdende voxilaprevir forventes at øge koncentrationen af voxilaprevir. Samtidig administration af REYATAZ med regimer der indeholder voxilaprevir frarådes.</p>
<p>Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg 1 gang dagligt*)</p>	<p>Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Der er rapporteret effekt af atazanavir and ritonavir ved den første dosis af glecaprevir og pibrentasvir.</p>	<p>Samtidig administration af REYATAZ med glecaprevir/pibrentasvir er kontraindiceret på grund af den potentielle stigning i risiko for ALAT-stigning, grundet signifikant stigning i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir se pkt. 4.3)</p>
<p>ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER</p>		
<p><i>Proteasehæmmere:</i> Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og andre proteasehæmmere er ikke undersøgt, men forventes at øge eksponeringen for andre proteasehæmmere. Samtidig administration frarådes derfor.</p>		

<p>Ritonavir 100 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt)</p> <p>Studier udført med hiv-inficerede patienter.</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C_{min}: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* Atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg (n=33) er i en kombineret analyse sammenlignet med atazanavir 400 mg uden ritonavir (n=28). Interaktionsmekanismen mellem atazanavir og ritonavir er CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Ritonavir 100 mg 1 gang dagligt anvendes som booster for atazanavirs farmakokinetik.</p>
<p>Indinavir</p>	<p>Indinavir resulterer i indirekte ukonjugeret hyperbilirubinæmi på pga. UGT-hæmning.</p>	<p>Samtidig administration af REYATAZ og indinavir frarådes (se pkt. 4.4).</p>
<p><i>Nukleosid/nukleotid reverse transkriptasehæmmere (NRTI'er)</i></p>		
<p>Lamivudin 150 mg 2 gange dagligt + zidovudin 300 mg 2 gange dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Der er ikke set signifikant effekt på koncentrationen af lamivudin eller zidovudin.</p>	<p>Baseret på disse data, og fordi ritonavir ikke forventes at have signifikant effekt på NRTI'ernes farmakokinetik, forventes samtidig administration af disse lægemidler og REYATAZ ikke at påvirke lægemidlernes eksponering signifikant.</p>
<p>Abacavir</p>	<p>Samtidig administration af abacavir og REYATAZ forventes ikke at påvirke abacavirs eksponering signifikant.</p>	
<p>Didanosin (tabletter med buffer) 200 mg/stavudin 40 mg, begge som enkeltdoser (atazanavir 400 mg som enkeltdosis)</p>	<p>Atazanavir, samtidig administration af ddI+d4T (fastende) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, doseret 1 time efter ddI+d4T (fastende) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Atazanavir-koncentrationen faldt betydeligt ved samtidig administration af didanosin (tabletter med buffer) og stavudin. Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. en stigning i pH, der skyldes det syrehæmmende middel i didanosintabletterne med buffer. Der er ikke set signifikant påvirkning af didanosin- og stavudinkoncentrationerne.</p>	<p>Didanosin skal tages fastende, 2 timer efter indtagelse af REYATAZ, taget til et måltid. Samtidig administration af stavudin og REYATAZ forventes ikke at påvirke stavudineksponeringen signifikant.</p>

<p>Didanosin (enterokapsler) 400 mg enkelt dosis (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Didanosin (med mad) Didanosin AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosin C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosin C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Der er ikke set signifikant effekt på atazanavir-koncentrationen ved samtidig administration af entero-overtrukken didanosin, men administration sammen med mad reducerer didanosin-koncentrationen.</p>	
<p>Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p> <p>300 mg tenofovirdisoproxilfumarat er ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil.</p> <p>Studier udført med hiv-inficerede patienter.</p>	<p>Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanavir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanavir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>* I en kombineret analyse af flere kliniske studier, hvor samtidig administration af atazanavir/ritonavir 300/100 mg og tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg (n=39) blev sammenlignet med atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33).</p> <p>Der er vist effekt af REYATAZ/ritonavir i kombination med tenofovirdisoproxilfumarat hos behandlingserfarne patienter i det kliniske studie 045 og hos behandlingsnaive patienter i det kliniske studie 138 (se pkt. 4.8 og 5.1). Interaktionsmekanismen mellem atazanavir og tenofovirdisoproxilfumarat er ukendt.</p>	<p>Ved administration sammen med tenofovirdisoproxilfumarat anbefales det at give REYATAZ 300 mg med ritonavir 100 mg og tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg (alle som en enkelt dosis sammen med mad).</p>
<p>Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p> <p>300 mg tenofovirdisoproxilfumarat er ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil.</p>	<p>Tenofovirdisoproxilfumarat AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovirdisoproxilfumarat C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovirdisoproxilfumarat C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Patienterne skal monitoreres tæt for tenofovirdisoproxilfumarat-relaterede bivirkninger, inklusive nyrefunktionspåvirkning.</p>
<p><i>Non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'er)</i></p>		
<p>Efavirenz 600 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Atazanavir (aften): alle administreret med mad Atazanavir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Samtidig administration af efavirenz og REYATAZ frarådes (se pkt. 4.4)</p>

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

HCV-proteasehæmmere

Boceprevir 800 mg 3 gange dagligt
(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)

boceprevir AUC ↔5%
boceprevir C_{max} ↔7%
boceprevir C_{min} ↔18%

atazanavir AUC ↓ 35%
atazanavir C_{max} ↓ 25%
atazanavir C_{min} ↓ 49%

ritonavir AUC ↓ 36%
ritonavir C_{max} ↓ 27%
ritonavir C_{min} ↓ 45%

Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og boceprevir medførte lavere atazanavir-eksponering, hvilket kan resultere i lavere effekt og manglende hiv-kontrol. Hvis det vurderes nødvendigt, bør samtidig administration kun ske efter individuel vurdering hos patienter med supprimeret hiv-virusbelastning og med hiv-virusstamme uden formodet resistens over for hiv-behandlingen. Øget klinisk monitorering og monitorering af laboratorieprøver for hiv-suppression er påkrævet.

ANTIBIOTIKA		
<p>Clarithromycin 500 mg 2 gange dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Clarithromycin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Clarithromycin C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Clarithromycin C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH-clarithromycin 14-OH-clarithromycin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH-clarithromycin C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH-clarithromycin C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Reduktion af clarithromycindosis kan medføre subterapeutiske koncentrationer af 14-OH-clarithromycin. Interaktionsmekanismen for clarithromycin/atazanavir er CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosisreduktion; der bør derfor udvises forsigtighed, hvis REYATAZ administreres samtidig med clarithromycin.</p>
ANTIMYKOTIKA		
<p>Ketoconazol 200 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Der er ikke set signifikant påvirkning af atazanavirkoncentrationen.</p>	<p>Ketoconazol og itraconazol bør anvendes med forsigtighed sammen med REYATAZ/ritonavir. Høje doser ketoconazol og itraconazol (>200 mg/dag) frarådes.</p>
<p>Itraconazol</p>	<p>Itraconazol er, som ketoconazol, en potent CYP3A4-hæmmer såvel som et CYP3A4-substrat.</p>	
	<p>Baseret på data fra andre boostede PI'er og ketoconazol, hvor ketoconazol-AUC viste en 3-fold stigning, forventes REYATAZ/ritonavir at øge ketoconazol- og itraconazol-koncentrationerne.</p>	

<p>Voriconazol 200 mg 2 gange dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p> <p>Personer med mindst én funktionel CYP2C19-allel.</p>	<p>Voriconazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Voriconazol C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Voriconazol C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C_{min} ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Hos størstedelen af patienterne med mindst én funktionel CYP2C19-allel forventes en reduktion i eksponering for både voriconazol og atazanavir.</p>	<p>Samtidig administration af voriconazol og REYATAZ med ritonavir frarådes medmindre det vurderes, at fordel/risikoforholdet for patienten berettiger brug af voriconazol (se pkt. 4.4).</p> <p>Når behandling med voriconazol er påkrævet, bør patientens CYP2C19-genotype bestemmes, hvis muligt.</p> <p>Hvis kombinationen ikke kan undgås, anbefales derfor følgende, afhængigt af CYP2C19-status:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hos patienter med mindst én funktionel CYP2C19-allel anbefales tæt klinisk monitorering for manglende virkning af både voriconazol (kliniske tegn) og atazanavir (virologisk respons).
<p>Voriconazol 50 mg 2 gange dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p> <p>Personer uden en funktionel CYP2C19-allel.</p>	<p>Voriconazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Voriconazol C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Voriconazol C_{min} ↑765% (↑571% ↑1.020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C_{min} ↓31 % (↓46 % ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Hos et lille antal patienter uden en funktionel CYP2C19-allel forventes signifikant øget eksponering for voriconazol.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - hos patienter uden en funktionel CYP2C19-allel anbefales tæt klinisk og laboratiemæssig monitorering for voriconazol-relaterede bivirkninger <p>Hvis genotypebestemmelse ikke er mulig, skal der udføres komplet monitorering af virkning og bivirkninger.</p>
<p>Fluconazol 200 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Atazanavir- og fluconazol-koncentrationerne ændredes ikke signifikant ved samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og fluconazol.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for fluconazol og REYATAZ.</p>

ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
<p>Rifabutin 150 mg 2 gange ugentligt (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutin C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutin C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Sammenlignet med rifabutin 150 mg 1 gang dagligt. Total rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>I tidligere studier blev atazanavirs farmakokinetik ikke ændret af rifabutin.</p>	<p>Når rifabutin gives sammen med REYATAZ, er den anbefalede rifabutindosis 150 mg 3 gange ugentligt på fastsatte dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Øget overvågning for rifabutin-associerede bivirkninger inklusive neutropeni og uveitis er påkrævet pga. en forventet øget rifabutineksponering. Yderligere reduktion af rifabutindosis til 150 mg 2 gange ugentligt på fastsatte dage anbefales til patienter, der ikke tolererer 150 mg 3 gange ugentligt. Det bør erindres, at 2 ugentlige doser på 150 mg muligvis ikke giver en optimal eksponering for rifabutin med deraf følgende risiko for rifamycinresistens og behandlingssvigt. Dosisjustering er ikke nødvendig for REYATAZ.</p>
<p>Rifampicin</p>	<p>Rifampicin er en kraftig CYP3A4-induktor og er vist at reducere atazanavirs AUC med 72%, hvilket kan medføre virologisk svigt og resistensudvikling. Under forsøg på at kompensere for den nedsatte eksponering ved at øge dosis af REYATAZ, eller andre proteasehæmmere med ritonavir, er der set en høj frekvens af leverreaktioner.</p>	<p>Samtidig administration af kombination af rifampicin og REYATAZ er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p>
ANTIPSYKOTIKA		
<p>Quetiapin</p>	<p>Da REYATAZ hæmmer CYP3A4, forventes koncentrationen af quetiapin at stige.</p>	<p>Samtidig administration af quetiapin og REYATAZ er kontraindiceret, da REYATAZ kan øge quetiapin-relateret toksicitet. Forhøjet plasmakonzentration af quetiapin kan medføre koma (se pkt. 4.3).</p>
<p>Lurasidon</p>	<p>REYATAZ forventes at øge plasmakonzentrationen af lurasidon på grund af CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Samtidig administration af lurasidon og REYATAZ er kontraindiceret, da dette kan øge lurasidon-relateret toksicitet (se pkt. 4.3).</p>

SYREHÆMMENDE MIDLER		
<i>H₂-receptorantagonister</i>		
Uden tenofovir		
Hiv-smittede patienter, der tager den anbefalede dosis atazanavir/ritonavir på 300/100 mg 1 gang dagligt		Patienter, der ikke tager tenofovir , hvis REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg og H ₂ -receptorantagonister administreres samtidigt, bør en dosis svarende til famotidin 20 mg 2 gange dagligt ikke overskrides. Hvis en højere dosis H ₂ -receptorantagonist er nødvendig (f.eks. famotidin 40 mg 2 gange dagligt eller tilsvarende), kan dosisøgning af REYATAZ/ritonavir fra 300/100 mg til 400/100 mg overvejes.
Famotidin 20 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidin 40 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
Raske frivillige, der får en øget dosis atazanavir/ritonavir på 400/100 mg 1 gang dagligt		
Famotidin 40 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Med tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg 1 gang dagligt (ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil)		
Hiv-smittede patienter, der tager den anbefalede dosis atazanavir/ritonavir på 300/100 mg 1 gang dagligt		Patienter, der tager tenofovirdisoproxilfumarat. Hvis REYATAZ/ritonavir administreres samtidigt med både tenofovirdisoproxilfumarat og en H ₂ -receptorantagonist, anbefales dosisøgning af REYATAZ til 400 mg med 100 mg ritonavir. En dosis, der svarer til 40 mg famotidin 2 gange dagligt bør ikke overskrides.
Famotidin 20 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanavir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanavir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotidin 40 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%) * Atazanavir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanavir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%) *	
Hiv-smittede patienter, der tager en øget dosis atazanavir/ritonavir på 400/100 mg 1 gang dagligt		
Famotidin 20 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*	

Famotidin 40 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C _{min} ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
	<p>* Sammenlignet med atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt og tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg, alle som enkeltdosis med mad. Sammenlignet med atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg <i>uden tenofoviridisoproxilfumarat</i> forventes koncentrationen af atazanavir at falde yderligere med ca. 20%.</p> <p>Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. intragastrisk pH-stigning med H₂-blokkere.</p>	
<i>Protonpumpehæmmere</i>		
Omeprazol 40 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	Atazanavir (morgen): 2 timer efter omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	Samtidig administration af REYATAZ med ritonavir og en protonpumpehæmmer frarådes. Hvis kombination vurderes at være nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering og dosisøgning af REYATAZ til 400 mg med 100 mg ritonavir.
Omeprazol 20 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	Atazanavir (morgen): 1 timer efter omeprazol Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir C _{max} ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir C _{min} ↓31% (↓46% ↓12%)* * Sammenlignet med atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt. Faldet i AUC, C _{max} , and C _{min} var ikke mindre, når en øget dosis af REYATAZ/ritonavir (400/100 mg én gang dagligt) blev forskudt fra omeprazol med 12 timer. Selvom det ikke er undersøgt, forventes lignende resultater med andre protonpumpehæmmere. Dette fald i atazanavireksponeringen kan påvirke effekten af atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. intragastrisk pH-stigning med protonpumpehæmmere.	Dosis af protonpumpehæmmere svarende til omeprazol 20 mg bør ikke overskrides (se pkt. 4.4).
<i>Antacida</i>		

Antacida og lægemidler indeholdende buffer	Plasmakoncentrationen af atazanavir kan falde, hvis gastrisk pH øges ved samtidig administration af antacida, inklusive lægemidler med buffer, og REATAZ.	REYATAZ bør administreres 2 timer før eller 1 time efter antacida eller lægemidler med buffer.
ALFA 1-ADRENERGE RECEPTORANTAGONISTER		
Alfuzosin	Risiko for øget alfuzosinkoncentration, som kan medføre hypotension. Interaktionsmekanismen er REYATAZ- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4.	Samtidig administration af alfuzosin og REYATAZ er kontraindiceret (se pkt. 4.3)
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Samtidig administration med REYATAZ kan øge eller reducere koncentrationen af warfarin.	Det anbefales at monitorere International Normaliseret Ratio (INR) omhyggeligt under behandling med REYATAZ, særligt ved behandlingsstart.
ANTIEPILEPTIKA		
Carbamazepin	REYATAZ kan øge plasmakoncentrationen af carbamazepin på grund af CYP3A4-hæmning. På grund af carbamazepins inducerende effekt kan nedsat eksponering for REYATAZ ikke udelukkes.	Carbamazepin bør anvendes med forsigtighed sammen med REYATAZ. Om nødvendigt bør serumkoncentrationen af carbamazepin monitoreres og dosis justeres i henhold hertil. Patientens virologiske respons bør følges tæt.
Phenytoin, phenobarbital	Ritonavir kan reducere plasmakoncentrationen af phenytoin og/eller phenobarbital på grund af CYP2C9- og CYP2C19-induktion. På grund af phenytoins/phenobarbitals inducerende effekt kan nedsat eksponering for REYATAZ ikke udelukkes.	Phenobarbital og phenytoin bør anvendes med forsigtighed sammen med REYATAZ/ritonavir. Når REYATAZ/ritonavir administreres sammen med phenytoin eller phenobarbital, kan det være nødvendigt at justere dosis af phenytoin eller phenobarbital. Patientens virologiske respons bør følges tæt.
Lamotrigin	Samtidig administration af lamotrigin og REYATAZ/ritonavir kan reducere plasmakoncentrationen af lamotrigin på grund af UGT1A4-induktion.	Lamotrigin bør anvendes med forsigtighed sammen med REYATAZ/ritonavir. Om nødvendigt bør koncentrationen af lamotrigin monitoreres og dosis justeres i henhold hertil.
ANTINEOPLASTISKE OG IMMUNSUPRIMERENDE MIDLER		
<i>Antineoplastiske midler</i>		
Irinotecan	Atazanavir hæmmer UGT og kan derfor interferere med irinotecan-metabolismen og medføre øget irinotecan-toksicitet.	Hvis REYATAZ administreres samtidig med irinotecan, bør patienten monitoreres tæt for irinotecan-relaterede bivirkninger.

<i>Immunsupprimerende midler</i>		
Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus	Koncentration af disse immunsuppressiva kan øges ved samtidig administration af REYATAZ pga. CYP3A4-hæmning.	Hyppigere monitorering af den terapeutiske koncentration af disse lægemidler anbefales, indtil plasmaniveauerne er stabile.
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
<i>Antiarytmika</i>		
Amiodaron Systemisk lidocain Quinidin	Koncentrationer af disse antiarytmika kan øges ved samtidig administration af REYATAZ. Interaktionsmekanismen for amiodaron eller systemisk lidocain/atazanavir er CYP3A-hæmning. Quinidin har et snævert terapeutisk indeks og er kontraindiceret pga. risiko for CYP3A-hæmning med REYATAZ.	Der bør udvises forsigtighed, og monitorering af terapeutiske koncentrationer anbefales, hvis dette er muligt. Samtidig brug af quinidin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Calciumantagonister</i>		
Bepridil	REYATAZ bør ikke anvendes i kombination med lægemidler, der er CYP3A4-substrater, og som har et snævert terapeutisk indeks.	Samtidig administration af bepridil er kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Diltiazem 180 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem 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%) Der er ikke set signifikant påvirkning af atazanavirkoncentrationen. Der sås forlængelse af det maksimale PR-interval sammenlignet med atazanavir alene. Samtidig administration af diltiazem og REYATAZ/ritonavir er ikke undersøgt. Interaktionsmekanismen for diltiazem/atazanavir er CYP3A4-hæmning.	Initial dosisreduktion af diltiazem på 50% med efterfølgende titrering efter behov samt ekg-monitorering anbefales.
Verapamil	Serumkoncentrationen af verapamil kan øges af REYATAZ pga. CYP3A4-hæmning.	Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af verapamil og REYATAZ.

KORTIKOSTEROIDER		
<p>Fluticasonpropionat intranasalt 50 µg 4 gange dagligt i 7 dage (ritonavir 100 mg kapsler 2 gange dagligt)</p>	<p>Plasmaniveauet af fluticasonpropionat øges signifikant hvorimod intrinsic kortisol-niveauer falder med ca. 86% (90% KI 82%-89%). Større effekt kan forventes ved inhalation af fluticasonpropionat. Systemiske kortikosteroidbivirkninger, inklusive Cushings syndrom og adrenal suppression, er indberettet hos patienter behandlet med ritonavir og inhaleret eller intranasal fluticasonpropionat. Dette kan også forekomme med andre kortikosteroider, der metaboliseres via CYP3A4, f.eks. budesonid. Det vides endnu ikke, hvordan høj systemisk fluticasoneksposering påvirker ritonavir-plasmaniveauet. Interaktionsmekanismen er CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og disse glukokortikoider frarådes, medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger (se pkt. 4.4). Reduktion af glukokortikoiddosis bør overvejes, og patienten bør monitoreres tæt for lokale og systemiske bivirkninger eller skiftes til et glukokortikoid, som ikke er substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). Derudover kan det i tilfælde af seponering af glukokortikoidet være nødvendigt med progressiv dosisreduktion over en længere periode.</p>
EREKTIL DYSFUNKTION		
<p><i>PDE5-hæmmere</i></p>		
<p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>Sildenafil, tadalafil og vardenafil metaboliseres af CYP3A4. Samtidig administration af REYATAZ kan medføre øget koncentration af PDE5-hæmmeren og øget risiko for PDE5-relaterede bivirkninger, inklusive hypotension, synsforstyrrelser og priapisme. Mekanismen for denne interaktion er CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Patienterne bør advares om risikoen for disse bivirkninger ved brug af PDE5-hæmmere mod erektil dysfunktion samtidig med REYATAZ (se pkt. 4.4). Se også PULMONAL ARTERIEL HYPERTENSION i denne tabel for yderligere information om samtidig administration af REYATAZ og sildenafil.</p>
NATURLÆGEMIDDEL		
<p>Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Samtidig brug af perikon og REYATAZ kan forventes at medføre signifikant fald i atazanavirs plasmaniveau. Denne effekt kan skyldes CYP3A4-induktion. Der er risiko for manglende terapeutisk effekt og resistensudvikling (se pkt. 4.3).</p>	<p>Samtidig administration af REYATAZ og præparater indeholdende perikon er kontraindiceret.</p>

HORMONEL KONTRACEPTION		
<p>Ethinylestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Ethinylestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Ethinylestradiol C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Ethinylestradiol C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Ethinylestradiolkoncentrationen øges, når atazanavir administreres alene pga. atazanavirs hæmmende effekt på både UGT og CYP3A4, hvorimod nettoeffekten af atazanavir/ritonavir vil være et fald i ethinylestradiolkoncentrationen pga. ritonavirs inducerende effekt.</p> <p>Den øgede progestin-eksponering kan give bivirkninger (f.eks. insulinresistens, dyslipidæmi, akne og pletblødning), hvorved compliance muligvis påvirkes.</p>	<p>Hvis oral kontraception administreres samtidig med REYATAZ/ritonavir, anbefales det, at det indeholder mindst 30 µg ethinylestradiol, og at patienten forstår nødvendigheden af omhyggelig compliance med dette kontraceptionsmiddel. Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og andre hormonelle kontraceptionsmidler eller orale kontraceptionsmidler indeholdende andre gestagener end norgestimat er ikke blevet undersøgt og bør derfor undgås. En alternativ pålidelig kontraceptionsmetode anbefales.</p>
<p>Ethinylestradiol 35 µg + norethindron (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Ethinylestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Ethinylestradiol C_{max} ↑15% (↓1% ↑32%) Ethinylestradiol C_{min} ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Norethindron AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Norethindron C_{max} ↑67% (↑42% ↑196%) Norethindron C_{min} ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Den øgede progestin-eksponering kan give bivirkninger (f.eks. insulinresistens, dyslipidæmi, akne og pletblødning), hvorved compliance muligvis påvirkes.</p>	
LIPIDSÆNKENDE MIDLER		
<i>HMG-CoA-reduktasehæmmere</i>		
<p>Simvastatin Lovastatin</p>	<p>Simvastatin og lovastatin metaboliseres i høj grad via CYP3A4 og samtidig administration med REYATAZ kan medføre øgede koncentrationer.</p>	<p>Samtidig administration af simvastatin eller lovastatin og REYATAZ er kontraindiceret på grund af øget risiko for myopati, inklusive rabdomyolyse (se pkt. 4.3).</p>

Atorvastatin	Risikoen for myopati, inklusive rabdomyolyse, kan også øges med atorvastatin, som også metaboliseres via CYP3A4.	Samtidig administration af atorvastatin og REYATAZ frarådes. Hvis behandling med atorvastatin anses for at være absolut nødvendig, skal den lavest mulige dosis af atorvastatin administreres med omhyggelig monitorering af bivirkninger (se pkt. 4.4).
Pravastatin Fluvastatin	Selvom det ikke er undersøgt, er der risiko for en øget pravastatin- eller fluvastatineksponering ved administration sammen med proteasehæmmere. Pravastatin metaboliseres ikke af CYP3A4. Fluvastatin metaboliseres delvist af CYP2C9.	Der skal udvises forsigtighed.
BETA-AGONISTER TIL INHALATION		
Salmeterol	Samtidig administration af REYATAZ kan medføre højere salmeterol-koncentration og øget risiko for salmeterol-relaterede bivirkninger. Interaktionsmekanismen er atazanavir- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4.	Samtidig administration af salmeterol og REYATAZ anbefales ikke (se pkt. 4.4).
OPIOIDER		
Buprenorphin, 1 gang dagligt, stabil vedligeholdelsesdosis (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	Buprenorphin AUC ↑67% Buprenorphin C _{max} ↑37% Buprenorphin C _{min} ↑69% Norbuprenorphin AUC ↑105% Norbuprenorphin C _{max} ↑61% Norbuprenorphin C _{min} ↑101% Interaktionsmekanismen er CYP3A4- og UGT1A1-hæmning. Atazanavir-koncentrationen (når det gives med ritonavir) påvirkes ikke signifikant.	Samtidig administration af REYATAZ med ritonavir kræver overvågning for sedation og kognitiv påvirkning. Reduktion af buprenorphindosis kan overvejes.
Methadon, stabil vedligeholdelsesdosis (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)	Der er ikke set signifikant påvirkning af methadon-koncentrationen. Lav ritonavirdosis (100 mg 2 gange dagligt) er vist ikke at have signifikant effekt på methadon-koncentrationen, og på baggrund af disse data forventes ingen interaktion ved samtidig administration af methadon og REYATAZ.	Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af methadon og REYATAZ.

PULMONAL ARTERIEL HYPERTENSION		
<i>PDE5-hæmmere</i>		
Sildenafil	Administration sammen med REYATAZ kan medføre øget koncentration af PDE5-hæmmere og øget risiko for PDE5-hæmmerrelaterede bivirkninger. Interaktionsmekanismen er atazanavir- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4.	Der er ikke fastlagt en sikker og effektiv dosis for sildenafil i kombination med REYATAZ til behandling af pulmonal arteriel hypertension. Sildenafil er kontraindiceret ved behandling af pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.3).
SEDATIVA		
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam og triazolam metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4. Administration sammen med REYATAZ kan medføre en stor stigning i koncentrationen af disse benzodiazepiner. Der er ikke gennemført interaktionsstudier af samtidig administration af REYATAZ og benzodiazepiner. På baggrund af data for andre CYP3A4-hæmmere forventes plasma-koncentrationen af midazolam at være betydeligt højere, hvis midazolam administreres oralt. Data vedrørende samtidig brug af parenteral midazolam og andre proteasehæmmere tyder på en mulig 3-4 gange stigning i midazolamplasmaniveauet.	Samtidig administration af REYATAZ og triazolam eller oralt administreret midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3), og der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af REYATAZ og parenteral midazolam. Hvis REYATAZ administreres sammen med parenteral midazolam, bør dette foregå på en intensivafdeling eller tilsvarende afdeling, som sikrer tæt klinisk monitorering og relevant behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedering. Justering af midazolamdosis bør overvejes, specielt hvis der administreres mere end én dosis midazolam.

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

De samme anbefalinger for lægemiddelinteraktioner gælder med undtagelse af:

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

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

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

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

For dosis anbefalinger, se pkt. 4.2 og for farmakokinetiske data, se pkt. 5.2.

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

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

Blandt patienter, der fik REYATAZ 400 mg, én gang dagligt, eller REYATAZ 300 mg med 100 mg ritonavir, én gang dagligt, var de eneste meget almindelige bivirkninger, af nogen sværhedsgrad og med mindst en mulig forbindelse til regimer indeholdende REYATAZ og én eller flere NRTI'er:

kvalme (20%), diarré (10%) og gulsot (13%). Blandt patienter, der fik 300 mg REYATAZ med 100 mg ritonavir, var frekvensen af gulsot 19%. I de fleste tilfælde blev gulsot rapporteret inden for et par dage til et par måneder efter indledningen af behandlingen (se pkt. 4.4).

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

Liste over bivirkninger i tabelform

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

<i>Immunsystemet:</i>	ikke almindelig: overfølsomhed
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	ikke almindelig: vægttab, vægtstigning, anoreksi, øget appetit
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	ikke almindelig: depression, desorientering, ængstelse, søvnløshed, søvnforstyrrelser, abnorme drømme
<i>Nervesystemet:</i>	almindelig: hovedpine ikke almindelig: perifer neuropati, synkope, amnesi, svimmelhed, døsigthed, dysgeusi
<i>Øjne:</i>	almindelig: okulær icterus
<i>Hjerte:</i>	ikke almindelig: torsades de pointes ^a sjælden: QTc-forlængelse ^a , ødem, palpitation
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	ikke almindelig: hypertension
<i>Luftrøse, thorax og mediastinum:</i>	ikke almindelig: dyspnø
<i>Mave-tarmkanalen:</i>	almindelig: opkastning, diarré, abdominalsmerter, kvalme, dyspepsi; ikke almindelig: pankreatitis, gastritis, abdominal distension, aftøs stomatitis, flatulens, tør mund
<i>Lever og galdeveje:</i>	almindelig: gulsot ikke almindelig: hepatitis, cholelithiasis ^a , kolestase ^a sjælden: hepatosplenomegali, cholecystitis ^a
<i>Hud og subkutane væv:</i>	almindelig: udslæt ikke almindelig: erythema multiforme ^{a,b} , toksiske hudruptioner ^{a,b} , lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) ^{a,b} , angioødem ^a , urticaria, alopeci, pruritus sjælden: Stevens-Johnsons syndrom ^{a,b} , vesikulobulløst udslæt, eksem, vasodilatation

<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	ikke almindelig: muskelatrofi, artralgi, myalgi; sjælden: myopati
<i>Nyrer og urinveje:</i>	ikke almindelig: nefrolitiasis ^a , hæmaturi, proteinuri, pollakisuri, interstitiel nefritis, kronisk nyresygdom ^a ; sjælden: nyresmerter
<i>Det reproduktive system og mammae:</i>	ikke almindelig: gynækomasti
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	almindelig: træthed ikke almindelig: brystsmertter, ubehag, pyreksi, asteni sjælden: gangforstyrrelser

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

^b Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

Metaboliske parametre

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

Udslæt og relaterede syndromer

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

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

Laboratoriemæssige abnormaliteter

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

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

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

Pædiatrisk population

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

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

Andre specielle populationer

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, proteasehæmmere, ATC-kode: J05AE08

Virkningsmekanisme

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

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

Resistens

Voksne patienter, der ikke tidligere har været i antiretroviral behandling

I kliniske studier med patienter, der ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling, og som behandles med ikke-boostet atazanavir, er I50L-substitutionen, nogle gange i kombination med A71V-ændring, den kendetegnende resistenssubstitution for atazanavir. Resistensniveauerne over for atazanavir strakte sig fra 3,5 til 29 gange uden tegn på fænotypekrydsresistens over for andre PI'er (proteasehæmmere). I kliniske studier med patienter, der ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling, og som behandles med boostet atazanavir, forekom der ikke I50-substitution hos nogen af patienterne uden baseline PI-substitution. N88S-substitution er i sjældne tilfælde set hos patienter med virologisk svigt ved atazanavirbehandling (med eller uden ritonavir). Mens det kan bidrage til nedsat følsomhed over for atazanavir, når det forekommer med andre proteasesubstitutioner, har N88S i kliniske studier for sig selv ikke altid medført fænotyperesistens over for atazanavir eller konsekvent påvirket den kliniske effekt.

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

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

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

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

Voksne patienter, der tidligere har været i antiretroviral behandling

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

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

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

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

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

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

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

Kliniske resultater

Voksne patienter, der ikke tidligere har været i antiretroviral behandling

Studie 138 er et internationalt, randomiseret, åbent, prospektivt multicenter-studie med ikke tidligere antiretroviralt behandlede patienter, der sammenligner REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg én gang dagligt) med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg 2 gange dagligt), hver i kombination med en fast dosis tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (300 mg/200 mg tabletter én gang dagligt).

REYATAZ/ritonavir-armen viste antiviral effekt svarende til lopinavir/ritonavir-armen (non-inferiør) vurderet ved andelen af patienter med hiv-RNA <50 kopier/ml ved uge 48 (tabel 5).

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

Tabel 5: Effektræsultater i Studie 138^a

Parameter	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg én gang dagligt) n=440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg 2 gange dagligt) n=443	
	Uge 48	Uge 96	Uge 48	Uge 96
hiv-RNA <50 kopier/ml, %				
Alle patienter ^d	78	74	76	68
Afvigelsestemat [95% KI] ^d	Uge 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Uge 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Per protokol analyse ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Afvigelsestemat ^e [95% KI]	Uge 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Uge 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
hiv-RNA <50 kopier/ml, % ved Baseline Karakteristika^d				
hiv-RNA				
<100.000 kopier/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100.000 kopier/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4-celletal				
<50 celler/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 to <100 celler/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 to <200 celler/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 celler/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
hiv-RNA Middelændring fra baseline, log₁₀ kopier/ml				
Alle patienter	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 Middelændring fra baseline, celler/mm³				
Alle patienter	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 Middelændring fra baseline, celler/mm³ ved baseline karakteristika				
hiv-RNA				
<100.000 kopier/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100.000 kopier/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

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

^b REYATAZ/RTV med tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosis på 300 mg/200 mg tabletter én gang dagligt).

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

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

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

^f Antal evaluerbare patienter.

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

Studie 136 (INDUMA)

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

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

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

Voksne patienter, der tidligere har været i antiretroviral behandling

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

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

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

Parameter	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg én gang dagligt) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg to gange dagligt) n=123		Tidsgennemsnitlig forskel ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% KI ^d]	
	Uge 48	Uge 96	Uge 48	Uge 96	Uge 48	Uge 96
hiv-RNA Middelændring fra <i>baseline</i>, log₁₀ kopier/ml						
Alle patienter	-1,93 (n=90 ^e)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
hiv-RNA <50 kopier/ml, %^f (respons/evaluerbar)						
Alle patienter	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
hiv-RNA <50 kopier/ml ved selekteret <i>baseline</i> PI substitutioner,^{f,g} % (respons/evaluerbar)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
CD4 Middelændring fra <i>baseline</i>, celler/mm³						
Alle patienter	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

^a Middel CD4-celletal ved *baseline* var 337 celler/mm³ (område: 14 til 1.543 celler/mm³) og middel plasma hiv-1 RNA niveauet var 4.4 log₁₀ kopier/ml (område: 2,6 til 5,88 log₁₀ kopier/ml).

^b ATV/RTV med tenofovir-disoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosis på 300 mg/200 mg tabletter én gang dagligt).

^c LPV/RTV med tenofovir-disoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosis på 300 mg/200 mg tabletter én gang dagligt).

^d Konfidensinterval.

^e Antal evaluerbare patienter.

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

^g Selektede substitutioner inkluderer alle ændringer ved position L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 og L90 (0-2, 3, 4 eller flere) ved *baseline*.

NA = ikke relevant.

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

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

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

Pædiatrisk population

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

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

I tabel 7 ses data for virkningen hos de 41 pædiatriske patienter i alderen fra 6 år til under 18 år, som fik REYATAZ-kapsler med ritonavir. For de behandlingsnaive pædiatriske patienter var middel-

baseline-CD4-celletal 344 celler/mm³ (interval 2-800 celler/mm³), og middel-*baseline*-plasma hiv-1-RNA var 4,67 log₁₀ kopier/ml (interval 3,70-5,00 log₁₀ kopier/ml). For de behandlingserfarne pædiatriske patienter var middel-*baseline*-CD4-celletal 522 celler/mm³ (interval 100-1.157 celler/mm³), og middel-*baseline*-plasma-hiv-1-RNA var 4,09 log₁₀ kopier/ml (interval 3,28-5,00 log₁₀ kopier/ml).

Tabel 7: Effektparametre (pædiatriske patienter fra 6 år til under 18 år) ved uge 48 (AI424-020 studie)

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

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

^b Antal evaluerbare patienter

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

^d Inkluderer patienter med *baseline* resistens data.

NA = ikke relevant.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

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

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

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

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

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

Specielle populationer

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

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

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

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

Graviditet:

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

Atazanavir var negativ i Ames reverse-mutationsbestemmelse, men inducerede kromosomale afvigelse *in vitro* både ved fravær og tilstedeværelse af metabolisk aktivering. I *in vivo*-studier hos rotter inducerede atazanavir ikke mikronukleus i knoglemarv, dna-beskadigelse i duodenum (comet

assay) eller uplanlagt dna-reparation i leveren ved plasma- og vævskoncentrationer, der overskrider dem, der var klastogene *in vitro*.

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

REYATAZ 100 mg hårde kapsler

Kapslens indhold: crosprovidon, lactosemonohydrat og magnesiumstearat

Kapslens skal: gelatine, indigocarmin (E132) og titandioxid (E171)

Blåt blæk indeholdende: shellac, propylenglycol, ammoniumhydroxid og indigocarmin (E132)

Hvid trykfarve indeholdende: shellac, titandioxid (E171), ammoniumhydroxid, propylenglycol og simeticon

REYATAZ 150 mg hårde kapsler

Kapslens indhold: crosprovidon, lactosemonohydrat og magnesiumstearat

Kapslens skal: gelatine, indigocarmin (E132) og titandioxid (E171)

Blåt blæk indeholdende: shellac, propylenglycol, ammoniumhydroxid og indigocarmin (E132)

Hvid trykfarve indeholdende: shellac, titandioxid (E171), ammoniumhydroxid, propylenglycol og simeticon

REYATAZ 200 mg hårde kapsler

Kapslens indhold: crosprovidon, lactosemonohydrat og magnesiumstearat

Kapslens skal: gelatine, indigocarmin (E132) og titandioxid (E171)

Hvid trykfarve indeholdende: shellac, titandioxid (E171), ammoniumhydroxid, propylenglycol og simeticon

REYATAZ 300 mg hårde kapsler

Kapslens indhold: crosprovidon, lactosemonohydrat og magnesiumstearat

Kapslens skal: gelatine, rød jernoxid, sort jernoxid, gul jernoxid, indigocarmin (E132) og titandioxid (E171)

Hvid trykfarve indeholdende: shellac, titandioxid (E171), ammoniumhydroxid, propylenglycol og simeticon

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

REYATAZ 100 mg hårde kapsler

Hver æske indeholder en HDPE-beholder (high density polyethylen) med børnesikret polypropylenlåg. Hver beholder indeholder 60 hårde kapsler.

Hver karton indeholder 60 x 1 kapsel; 10 blisterkort med 6 x 1 kapsel hver i alu/alu-perforeret enkelt-dosis-blisterpakning.

REYATAZ 150 mg hårde kapsler

Hver æske indeholder en HDPE-beholder (high density polyethylen) med børnesikret polypropylenlåg. Hver beholder indeholder 60 hårde kapsler.

Hver karton indeholder 60 x 1 kapsel; 10 blisterkort med 6 x 1 kapsel hver i alu/alu-perforeret enkelt-dosis-blisterpakning.

REYATAZ 200 mg hårde kapsler

Hver æske indeholder en HDPE-beholder (high density polyethylen) eller tre HDPE-beholdere (high density polyethylen) med børnesikret polypropylenlåg. Hver beholder indeholder 60 hårde kapsler.

Hver karton indeholder 60 x 1 kapsel; 10 blisterkort med 6 x 1 kapsel hver i alu/alu-perforeret enkelt-dosis-blisterpakning.

REYATAZ 300 mg hårde kapsler

Hver æske indeholder en HDPE-beholder (high density polyethylen) eller tre HDPE-beholdere (high density polyethylen) med børnesikret polypropylenlåg. Hver beholder indeholder 30 hårde kapsler.

Hver karton indeholder 30 x 1 kapsel; 5 blisterkort med 6 x 1 kapsel hver i alu/alu-perforeret enkelt-dosis-blisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. marts 2004

Dato for seneste fornyelse: 2. marts 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 50 mg oralt pulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert brev på 1,5 g oralt pulver indeholder 50 mg atazanavir (som sulfat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 63 mg aspartam; 1305,15 mg saccharose pr. brev (1,5 g oralt pulver).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oralt pulver.

Råhvidt til lysegult pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

REYATAZ oralt pulver, administreret sammen med lavdosis ritonavir, er indiceret i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-1 inficerede pædiatriske patienter, der er mindst 3 måneder og vejer mindst 5 kg (se pkt. 4.2).

På baggrund af eksisterende virologiske og kliniske data for voksne patienter forventes der ikke gavnlige effekt hos patienter med stammer, der er resistente over for flere proteasehæmmere (≥ 4 PI-mutationer). Valg af REYATAZ til behandlingserfarne voksne og pædiatriske patienter bør baseres på en individuel, viral resistenstest og patientens behandlingsanamnese (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

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

Doseringen af atazanavir oralt pulver og ritonavir til pædiatriske patienter bestemmes ud fra legemsvægten som vist i tabel 1. REYATAZ oralt pulver skal tages sammen med ritonavir og i forbindelse med et måltid.

Tabel 1: Dosis af REYATAZ oralt pulver med ritonavir til pædiatriske patienter^a (mindst 3 måneder og med en legemsvægt på mindst 5 kg)

Legemsvægt (kg)	REYATAZ en daglig dosis	ritonavir en daglig dosis
mindst 5 til under 15	200 mg (4 breve ^b)	80 mg ^c
mindst 15 til under 35	250 mg (5 breve ^b)	80 mg ^c
mindst 35	300 mg (6 breve ^b)	100 mg ^d

^a De samme anbefalinger for voksne vedrørende tidspunkt og maksimal dosis af samtidigt administrerede protonpump hæmmere og H₂-receptorantagonister gælder også for pædiatriske patienter (se pkt. 4.5).

^b Hvert brev indeholder 50 mg atazanavir.

^c Ritonavir oral opløsning.

^d Ritonavir oral opløsning eller kapsler/tabletter.

REYATAZ kapsler fås til pædiatriske patienter, som er mindst 6 år og vejer mindst 15 kg og er i stand til at sluge kapsler (se produktresuméet for REYATAZ kapsler). Det anbefales at skifte fra REYATAZ oralt pulver til REYATAZ-kapsler, så snart patienten konsekvent er i stand til at sluge kapsler.

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

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Graviditet og post partum

Graviditetens andet og tredje trimester:

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

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

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

Post partum:

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

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

Pædiatriske patienter (under 3 måneder)

REYATAZ er ikke undersøgt hos børn under 3 måneder og bør ikke anvendes på grund af den potentielle risiko for kernicterus.

Administration

Til oral anvendelse.

REYATAZ oralt pulver skal tages/gives sammen med mad (f.eks. æblemos eller yoghurt) eller drikke (f.eks. mælk, modermælkserstatning eller vand) hos spædbørn, som kan drikke af en kop. Til mindre spædbørn (under 6 måneder), som ikke kan spise fast føde eller drikke af en kop, blandes REYATAZ oralt pulver med modermælkserstatning og gives ved hjælp af en mundsprøjte, som kan fås på apoteket. Administration af REYATAZ og modermælkserstatning ved hjælp af en sutteflaske frarådes, da den fulde dosis muligvis ikke indgives.

For instruktioner om klargøring og administration af REYATAZ oralt pulver og brugsvejledning, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Patienter med moderat til alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.5).

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

Kombination af rifampicin med lavdosis ritonavir (se pkt. 4.5).

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

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

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

Patienter med samtidigt forekommende tilstande

Nedsat leverfunktion

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

QT-forlængelse

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

Hæmofilipatienter

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

Vægt og metaboliske parametre

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

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

Hyperbilirubinæmi

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

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

Cholelithiasis

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

Kronisk nyresygdom

Kronisk nyresygdom hos hiv-inficerede patienter behandlet med atazanavir, med eller uden ritonavir, er blevet rapporteret under post-marketing-overvågning. Et stort prospektivt observationsstudie har vist en sammenhæng mellem øget forekomst af kronisk nyresygdom og kumulativ eksponering for atazanavir/ritonavir-indeholdende behandlingsregimer hos hiv-patienter med initial normal eGFR.

Denne sammenhæng blev observeret uafhængig af eksponering for tenofoviridisoproxil. Regelmæssig overvågning af patienternes nyrefunktion bør opretholdes igennem hele behandlingsforløbet (se pkt. 4.8).

Nefrolitiasis

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekrose

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

Udslæt og relaterede syndromer

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

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

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

Interaktioner med andre lægemidler

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

Samtidig administration af REYATAZ og nevirapin eller efavirenz frarådes (se pkt. 4.5).

Ved behov for samtidig administration af REYATAZ og en NNRTI, kan det overvejes at øge dosis af REYATAZ og ritonavir til henholdsvis 400 mg og 200 mg, i kombination med efavirenz, og under omhyggelig klinisk monitorering.

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

PDE5-hæmmere ved behandling af erektil dysfunktion: Der bør udvises særlig forsigtighed ved ordinerings af PDE5-hæmmere (sildenafil, tadalafil eller vardenafil) til behandling af erektil dysfunktion hos patienter, der får REYATAZ samtidig med lavdosis ritonavir. Samtidig

administration af REYATAZ med disse lægemidler forventes at øge deres koncentration væsentligt og kan resultere i PDE5-relaterede bivirkninger såsom hypotension, synsforstyrrelser og priapisme (se pkt. 4.5).

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

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

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

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

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

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

Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og andre hormonelle kontractionsmidler eller orale kontractionsmidler indeholdende andre gestagener end norgestimat er ikke blevet undersøgt og bør derfor undgås (se pkt. 4.5).

Pædiatrisk population

Sikkerhed

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

Virkning

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

Hjælpestoffer

Fenylketonuri

REYATAZ oralt pulver indeholder sødestoffet aspartam. Aspartam indeholder fenylalaninkilde. Kan være skadeligt for patienter med fenylketonuri.

Diabetespopulation

REYATAZ oralt pulver 1305,15 mg saccharose pr. brev. Den anbefalede pædiatriske dosis REYATAZ oralt pulver indeholder 3915,45 mg saccharose pr. 150 mg atazanavir, 5220,60 mg saccharose pr. 200 mg atazanavir, 6525,75 mg saccharose pr. 250 mg atazanavir og 7830,90 mg saccharose pr. 300 mg atazanavir. Diabetespatienter skal tage hensyn hertil. Bør ikke anvendes af patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption eller sucrose-isomaltasemangel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Atazanavir metaboliseres i leveren gennem CYP3A4. Det hæmmer CYP3A4. REYATAZ sammen med ritonavir er derfor kontraindiceret med lægemidler, der er substrater af CYP3A4 og har et snævert terapeutisk indeks: quetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, quinidin, bepridil, triazolam, oralt administreret midazolam og sekalealkaloïder, især ergotamin og dihydroergotamin (se pkt. 4.3). Samtidig administration af REYATAZ med produkter indeholdende grazoprevir inklusive elbasvir/grazoprevir i fastdosis-kombination er kontraindiceret på grund af stigning i plasmakoncentrationerne af grazoprevir og elbasvir og den potentielle stigning i risiko for ALAT-stigning som er associeret med stigning i koncentrationer af grazoprevir (se pkt. 4.3). Samtidig administration af REYATAZ med produkter indeholdende glecaprevir/pibrentasvir i fastdosis-kombination er kontraindiceret på grund af den potentielle stigning i risiko for ALAT-stigning, grundet signifikant stigning i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir (se pkt. 4.3).

Andre interaktioner

Interaktioner mellem atazanavir/ritonavir og proteasehæmmere, andre antiretrovirale præparater end proteasehæmmere og andre lægemidler angives i tabellen nedenfor (stigninger er angivet med “↑”, fald med “↓”, ingen ændring med “↔”). Hvis tilgængelige angives 90% konfidensintervaller (KI) i parentes. Studierne, der refereres til i Tabel 2, er udført med raske frivillige medmindre andet er angivet. Det er vigtigt at nævne, at mange studier er udført med ikke-boostet atazanavir, hvilket ikke er det godkendte atazanavir-regime.

Tabel 2: Interaktioner mellem REYATAZ og andre lægemidler

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
ANTI-HCV MIDLER		
Grazoprevir 200 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir 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%) Koncentrationerne af grazoprevir steg betydeligt ved samtidig administration med atazanavir/ritonavir.	Samtidig administration af REYATAZ og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret på grund af en forventet stigning i plasmakoncentrationer af grazoprevir og en associeret potentiel stigning i risiko for ALAT-stigning (se pkt. 4.3).

<p>Elbasvir 50 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C_{max} ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C_{min} ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C_{max}: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C_{min}: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Koncentrationerne af elbasvir steg betydeligt ved samtidig administration med atazanavir/ritonavir.</p>	
<p>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voxilaprevir 100 mg enkelt dosis* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Interval på 70-143%, hvor der ikke er farmakokinetisk interaktion</p> <p>Effekt ved eksponering af atazanavir og ritonavir er ikke blevet undersøgt. Forventet: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Interaktionsmekanismen mellem REYATAZ/ritonavir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir er hæmning af OATP1B, Pgp, og CYP3A.</p>	<p>Samtidig administration af REYATAZ med produkter indeholdende voxilaprevir forventes at øge koncentrationen af voxilaprevir. Samtidig administration af REYATAZ med regimer der indeholder voxilaprevir frarådes.</p>
<p>Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg 1 gang dagligt*)</p>	<p>Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Der er rapporteret effekt af atazanavir and ritonavir ved den første dosis af glecaprevir og pibrentasvir.</p>	<p>Samtidig administration af REYATAZ med glecaprevir/pibrentasvir er kontraindiceret på grund af den potentielle stigning i risiko for ALAT-stigning, grundet signifikant stigning i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir (se pkt. 4.3)</p>
<p>ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER</p>		

<i>Proteasehæmmere: Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og andre proteasehæmmere er ikke undersøgt, men forventes at øge eksponeringen for andre proteasehæmmere. Samtidig administration frarådes derfor.</i>		
Ritonavir 100 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt) Studier udført med hiv-inficerede patienter.	Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* * Atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg (n=33) er i en kombineret analyse sammenlignet med atazanavir 400 mg uden ritonavir (n=28). Interaktionsmekanismen mellem atazanavir og ritonavir er CYP3A4-hæmning.	Ritonavir 100 mg 1 gang dagligt anvendes som booster for atazanavirs farmakokinetik.
Indinavir	Indinavir resulterer i indirekte ukonjugeret hyperbilirubinæmi på pga. UGT-hæmning.	Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og indinavir frarådes (se pkt. 4.4).
<i>Nukleosid/nukleotid reverse transkriptasehæmmere (NRTI'er)</i>		
Lamivudin 150 mg 2 gange dagligt + zidovudin 300 mg 2 gange dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)	Der er ikke set signifikant effekt på koncentrationen af lamivudin eller zidovudin.	Baseret på disse data, og fordi ritonavir ikke forventes at have signifikant effekt på NRTI'ernes farmakokinetik, forventes samtidig administration af disse lægemidler og REYATAZ/ritonavir ikke at påvirke lægemidlernes eksponering signifikant.
Abacavir	Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og abacavir forventes ikke at påvirke abacavirs eksponering signifikant.	

<p>Didanosin (tabletter med buffer) 200 mg/stavudin 40 mg, begge som enkeltdoser (atazanavir 400 mg som enkeltdosis)</p>	<p>Atazanavir, samtidig administration af ddI+d4T (fastende) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, doseret 1 time efter ddI+d4T (fastende) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Atazanavir-koncentrationen faldt betydeligt ved samtidig administration af didanosin (tabletter med buffer) og stavudin. Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. en stigning i pH, der skyldes det syrehæmmende middel i didanosintabletterne med buffer. Der er ikke set signifikant påvirkning af didanosin- og stavudinkoncentrationerne.</p>	<p>Didanosin skal tages fastende, 2 timer efter indtagelse af REYATAZ/ritonavir, taget til et måltid. Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og stavudin forventes ikke at påvirke stavudineksponeringen signifikant.</p>
<p>Didanosin (enterokapsler) 400 mg enkeltdosis (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Didanosin (med mad) Didanosin AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosin C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosin C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Der er ikke set signifikant effekt på atazanavir-koncentrationen ved samtidig administration af entero-overtrukken didanosin, men administration sammen med mad reducerer didanosin-koncentrationen.</p>	
<p>Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p> <p>300 mg tenofovirdisoproxilfumarat er ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil.</p> <p>Studier udført med hiv-inficerede patienter.</p>	<p>Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanavir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanavir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>* I en kombineret analyse af flere kliniske studier, hvor samtidig administration af atazanavir/ritonavir 300/100 mg og tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg (n=39) blev sammenlignet med atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33).</p> <p>Der er vist effekt af REYATAZ/ritonavir i kombination med tenofovirdisoproxilfumarat hos behandlingserfarne patienter i det kliniske studie 045 og hos behandlingsnaive patienter i det kliniske studie 138 (se pkt. 4.8 og 5.1). Interaktionsmekanismen mellem atazanavir og tenofovirdisoproxilfumarat er ukendt.</p>	

<p>Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p> <p>300 mg tenofovirdisoproxilfumarat er ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil.</p>	<p>Tenofovirdisoproxilfumarat AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovirdisoproxilfumarat C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovirdisoproxilfumarat C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Patienterne skal monitoreres tæt for tenofovirdisoproxilrelaterede bivirkninger, inklusive nyrefunktionspåvirkning.</p>
<p><i>Non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'er)</i></p>		
<p>Efavirenz 600 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Atazanavir (aften): alle administreret med mad Atazanavir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Samtidig administration af efavirenz og REYATAZ/ritonavir frarådes (se pkt. 4.4)</p>
<p>Efavirenz 600 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 200 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Atazanavir (aften): alle administreret med mad Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%)* */** Atazanavir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%)* */** Atazanavir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%)* */** * Sammenlignet med REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg én gang dagligt om aftenen uden efavirenz. Dette fald i atazanavir C_{min} kan påvirke effekten af atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen for efavirenz/atazanavir er CYP3A4-induktion. ** Baseret på historisk sammenligning.</p>	
<p>Nevirapin 200 mg 2 gange dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p> <p>Studier udført med hiv-inficerede patienter.</p>	<p>Nevirapin AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapin C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapin C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanavir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanavir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%)* * Sammenlignet med REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg uden nevirapin. Dette fald i atazanavir C_{min} kan påvirke effekten af atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen for nevirapin/atazanavir er CYP3A4-induktion.</p>	<p>Samtidig administration af nevirapin og REYATAZ/ritonavir frarådes (se pkt. 4.4)</p>
<p><i>Integrasehæmmere</i></p>		
<p>Raltegravir 400 mg 2 gange dagligt (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑41% Raltegravir C_{max} ↑24% Raltegravir C_{12t} ↑77%</p> <p>Mekanismen er hæmning af UGT1A1.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for raltegravir.</p>

<i>HCV-proteasehæmmere</i>		
<p>Boceprevir 800 mg 3 gange dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>boceprevir AUC ↔5% boceprevir C_{max} ↔7% boceprevir C_{min} ↔18%</p> <p>atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C_{max} ↓ 25% atazanavir C_{min} ↓ 49%</p> <p>ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C_{max} ↓ 27% ritonavir C_{min} ↓ 45%</p>	<p>Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og boceprevir medførte lavere atazanavir-eksponering, hvilket kan resultere i lavere effekt og manglende hiv-kontrol. Hvis det vurderes nødvendigt, bør samtidig administration kun ske efter individuel vurdering hos patienter med supprimeret hiv-virusbelastning og med hiv-virusstamme uden formodet resistens over for hiv-behandlingen. Øget klinisk monitorering og monitorering af laboratorieprøver for hiv-suppression er påkrævet.</p>
ANTIBIOTIKA		
<p>Clarithromycin 500 mg 2 gange dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Clarithromycin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Clarithromycin C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Clarithromycin C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH-clarithromycin 14-OH-clarithromycin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH-clarithromycin C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH-clarithromycin C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Reduktion af clarithromycindosis kan medføre subterapeutiske koncentrationer af 14-OH-clarithromycin. Interaktionsmekanismen for clarithromycin/atazanavir er CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosisreduktion; der bør derfor udvises forsigtighed, hvis REYATAZ/ritonavir administreres samtidig med clarithromycin.</p>
ANTIMYKOTIKA		
<p>Ketoconazol 200 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Der er ikke set signifikant påvirkning af atazanavirkoncentrationen.</p>	<p>Ketoconazol og itraconazol bør anvendes med forsigtighed sammen med REYATAZ/ritonavir. Høje doser ketoconazol og itraconazol (>200 mg/dag) frarådes.</p>
<p>Itraconazol</p>	<p>Itraconazol er, som ketoconazol, en potent CYP3A4-hæmmer såvel som et CYP3A4-substrat.</p>	

	Baseret på data fra andre boostede PI'er og ketoconazol, hvor ketoconazol-AUC viste en 3-fold stigning, forventes REYATAZ/ritonavir at øge ketoconazol- og itraconazol-koncentrationerne.	
<p>Voriconazol 200 mg 2 gange dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p> <p>Personer med mindst én funktionel CYP2C19-allel.</p>	<p>Voriconazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Voriconazol C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Voriconazol C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C_{min} ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Hos størstedelen af patienterne med mindst én funktionel CYP2C19-allel forventes en reduktion i eksponering for både voriconazol og atazanavir.</p>	<p>Samtidig administration af voriconazol og REYATAZ/ritonavir med ritonavir frarådes medmindre det vurderes, at fordel/risikoforholdet for patienten berettiger brug af voriconazol (se pkt. 4.4).</p> <p>Når behandling med voriconazol er påkrævet, bør patientens CYP2C19-genotype bestemmes, hvis muligt.</p> <p>Hvis kombinationen ikke kan undgås, anbefales derfor følgende, afhængigt af CYP2C19-status:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hos patienter med mindst én funktionel CYP2C19-allel anbefales tæt klinisk monitorering for manglende virkning af både voriconazol (kliniske tegn) og atazanavir (virologisk respons). - hos patienter uden en funktionel CYP2C19-allel anbefales tæt klinisk og laboriemæssig monitorering for voriconazol-relaterede bivirkninger <p>Hvis genotypebestemmelse ikke er mulig, skal der udføres komplet monitorering af virkning og bivirkninger.</p>
<p>Voriconazol 50 mg 2 gange dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p> <p>Personer uden en funktionel CYP2C19-allel.</p>	<p>Voriconazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Voriconazol C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Voriconazol C_{min} ↑765% (↑571% ↑1.020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C_{min} ↓31 % (↓46 % ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Hos et lille antal patienter uden en funktionel CYP2C19-allel forventes signifikant øget eksponering for voriconazol.</p>	<p>- hos patienter uden en funktionel CYP2C19-allel anbefales tæt klinisk og laboriemæssig monitorering for voriconazol-relaterede bivirkninger</p> <p>Hvis genotypebestemmelse ikke er mulig, skal der udføres komplet monitorering af virkning og bivirkninger.</p>
<p>Fluconazol 200 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Atazanavir- og fluconazol-koncentrationerne ændredes ikke signifikant ved samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og fluconazol.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for REYATAZ/ritonavir og fluconazol.</p>
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		

<p>Rifabutin 150 mg 2 gange ugentligt (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutin C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutin C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Sammenlignet med rifabutin 150 mg 1 gang dagligt. Total rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>I tidligere studier blev atazanavirs farmakokinetik ikke ændret af rifabutin.</p>	<p>Når rifabutin gives sammen med REYATAZ/ritonavir, er den anbefalede rifabutindosis 150 mg 3 gange ugentligt på fastsatte dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Øget overvågning for rifabutin-associerede bivirkninger inklusive neutropeni og uveitis er påkrævet pga. en forventet øget rifabutineksponering. Yderligere reduktion af rifabutindosis til 150 mg 2 gange ugentligt på fastsatte dage anbefales til patienter, der ikke tolererer 150 mg 3 gange ugentligt. Det bør erindres, at 2 ugentlige doser på 150 mg muligvis ikke giver en optimal eksponering for rifabutin med deraf følgende risiko for rifamycinresistens og behandlingssvigt. Dosisjustering er ikke nødvendig for REYATAZ.</p>
<p>Rifampicin</p>	<p>Rifampicin er en kraftig CYP3A4-induktor og er vist at reducere atazanavirs AUC med 72%, hvilket kan medføre virologisk svigt og resistensudvikling. Under forsøg på at kompensere for den nedsatte eksponering ved at øge dosis af REYATAZ, eller andre proteasehæmmere med ritonavir, er der set en høj frekvens af leverreaktioner.</p>	<p>Samtidig administration af kombination af rifampicin og REYATAZ med lavdosis ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p>
<p>ANTIPSYKOTIKA</p>		
<p>Quetiapin</p>	<p>Da REYATAZ hæmmer CYP3A4, forventes koncentrationen af quetiapin at stige.</p>	<p>Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og quetiapin er kontraindiceret, da REYATAZ kan øge quetiapin-relateret toksicitet. Forhøjet plasmakoncentration af quetiapin kan medføre koma (se pkt. 4.3).</p>
<p>Lurasidon</p>	<p>REYATAZ forventes at øge plasmakoncentrationen af lurasidon på grund af CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Samtidig administration af lurasidon og REYATAZ er kontraindiceret, da dette kan øge lurasidon-relateret toksicitet (se pkt. 4.3).</p>
<p>SYREHÆMMENDE MIDLER</p>		
<p><i>H₂-receptorantagonister</i></p>		
<p>Uden tenofovir</p>		
<p>Hiv-smittede patienter, der tager den anbefalede dosis atazanavir/ritonavir på 300/100 mg 1 gang dagligt</p>	<p>Patienter, der ikke tager tenofovir, hvis REYATAZ</p>	

Famotidin 20 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	300 mg/ritonavir 100 mg og H ₂ -receptorantagonister administreres samtidigt, bør en dosis svarende til famotidin 20 mg 2 gange dagligt ikke overskrides. Hvis en højere dosis H ₂ -receptorantagonist er nødvendig (f.eks. famotidin 40 mg 2 gange dagligt eller tilsvarende), kan dosisøgning af REYATAZ/ritonavir fra 300/100 mg til 400/100 mg overvejes.
Famotidin 40 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
Raske frivillige, der får en øget dosis atazanavir/ritonavir på 400/100 mg 1 gang dagligt		
Famotidin 40 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Med tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg 1 gang dagligt (ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil)		
Hiv-smittede patienter, der tager den anbefalede dosis atazanavir/ritonavir på 300/100 mg 1 gang dagligt		Patienter, der tager tenofovirdisoproxilfumarat, hvis REYATAZ/ritonavir administreres samtidigt med både tenofovirdisoproxil og en H ₂ -receptorantagonist, anbefales dosisøgning af REYATAZ til 400 mg med 100 mg ritonavir. En dosis, der svarer til 40 mg famotidin 2 gange dagligt bør ikke overskrides.
Famotidin 20 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanavir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanavir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotidin 40 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%) * Atazanavir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanavir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%) *	
Hiv-smittede patienter, der tager en øget dosis atazanavir/ritonavir på 400/100 mg 1 gang dagligt		
Famotidin 20 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Famotidin 40 mg 2 gange dagligt	Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C _{min} ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
<p>* Sammenlignet med atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt og tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg, alle som enkeltdosis med mad. Sammenlignet med atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg <i>uden tenofovir</i> forventes koncentrationen af atazanavir at falde yderligere med ca. 20%.</p> <p>Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. intragastrisk pH-stigning med H₂-blokkere.</p>		
<i>Protonpump hæmmere</i>		

Omeprazol 40 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	Atazanavir (morgen): 2 timer efter omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og en protonpumpehæmmer frarådes. Hvis kombination af REYATAZ/ritonavir sammen med en protonpumpehæmmer vurderes at være nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering og dosisøgning af REYATAZ til 400 mg med 100 mg ritonavir. Dosis af protonpumpehæmmere svarende til omeprazol 20 mg bør ikke overskrides (se pkt. 4.4).
Omeprazol 20 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	Atazanavir (morgen): 1 timer efter omeprazol Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavir C _{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavir C _{min} ↓31% (↓46% ↓12%) * * Sammenlignet med atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt. Faldet i AUC, C _{max} , and C _{min} var ikke mindre, når en øget dosis af REYATAZ/ritonavir (400/100 mg én gang dagligt) blev forskudt fra omeprazol med 12 timer. Selvom det ikke er undersøgt, forventes lignende resultater med andre protonpumpehæmmere. Dette fald i atazanavireksponeringen kan påvirke effekten af atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. intragastrisk pH-stigning med protonpumpehæmmere.	
<i>Antacida</i>		
Antacida og lægemidler indeholdende buffer	Plasmakoncentrationen af atazanavir kan falde, hvis gastrisk pH øges ved samtidig administration af antacida, inklusive lægemidler med buffer, og REYATAZ/ritonavir.	REYATAZ/ritonavir bør administreres 2 timer før eller 1 time efter antacida eller lægemidler med buffer.
ALFA 1-ADRENERGE RECEPTORANTAGONISTER		
Alfuzosin	Risiko for øget alfuzosinkoncentration, som kan medføre hypotension. Interaktionsmekanismen er REYATAZ- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4.	Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og alfuzosin er kontraindiceret (se pkt. 4.3)
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Samtidig administration med REYATAZ/ritonavir kan potentielt reducere eller, mindre hyppigt, øge International Normaliseret Ratio (INR).	Det anbefales at monitorere INR omhyggeligt under behandling med REYATAZ/ritonavir, særligt ved behandlingsstart.
ANTIPILEPTIKA		

Carbamazepin	REYATAZ/ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af carbamazepin på grund af CYP3A4-hæmning. På grund af carbamazepins inducerende effekt kan nedsat eksponering for REYATAZ/ritonavir ikke udelukkes.	Carbamazepin bør anvendes med forsigtighed sammen med REYATAZ/ritonavir. Om nødvendigt bør serumkoncentrationen af carbamazepin monitoreres og dosis justeres i henhold hertil. Patientens virologiske respons bør følges tæt.
Phenytoin, phenobarbital	Ritonavir kan reducere plasmakoncentrationen af phenytoin og/eller phenobarbital på grund af CYP2C9- og CYP2C19-induktion. På grund af phenytoins/phenobarbitals inducerende effekt kan nedsat eksponering for REYATAZ ikke udelukkes.	Phenobarbital og phenytoin bør anvendes med forsigtighed sammen med REYATAZ/ritonavir. Når REYATAZ/ritonavir administreres sammen med phenytoin eller phenobarbital, kan det være nødvendigt at justere dosis af phenytoin eller phenobarbital. Patientens virologiske respons bør følges tæt.
Lamotrigin	Samtidig administration af lamotrigin og REYATAZ/ritonavir kan reducere plasmakoncentrationen af lamotrigin på grund af UGT1A4-induktion.	Lamotrigin bør anvendes med forsigtighed sammen med REYATAZ/ritonavir. Om nødvendigt bør koncentrationen af lamotrigin monitoreres og dosis justeres i henhold hertil.
ANTINEOPLASTISKE OG IMMUNSUPPRIMERENDE MIDLER		
<i>Antineoplastiske midler</i>		
Irinotecan	Atazanavir hæmmer UGT og kan derfor interferere med irinotecan-metabolismen og medføre øget irinotecan-toksicitet.	Hvis REYATAZ/ritonavir administreres samtidig med irinotecan, bør patienten monitoreres tæt for irinotecan-relaterede bivirkninger.
<i>Immunsupprimerende midler</i>		
Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus	Koncentration af disse immunsuppressiva kan øges ved samtidig administration af REYATAZ/ritonavir pga. CYP3A4-hæmning.	Hyppigere monitorering af den terapeutiske koncentration af disse lægemidler anbefales, indtil plasmaniveauerne er stabile.
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
<i>Antiarytmika</i>		

Amiodaron Systemisk lidocain Quinidin	Koncentrationer af disse antiarytmika kan øges ved samtidig administration af REYATAZ/ritonavir. Interaktionsmekanismen for amiodaron eller systemisk lidocain/atazanavir er CYP3A-hæmning. Quinidin har et snævert terapeutisk indeks og er kontraindiceret pga. risiko for CYP3A-hæmning med REYATAZ/ritonavir.	Der bør udvises forsigtighed, og monitorering af terapeutiske koncentrationer anbefales, hvis dette er muligt. Samtidig brug af quinidin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Calciumantagonister</i>		
Bepriidil	REYATAZ/ritonavir bør ikke anvendes i kombination med lægemidler, der er CYP3A4-substrater, og som har et snævert terapeutisk indeks.	Samtidig administration af bepriidil er kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Diltiazem 180 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)	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%) Der er ikke set signifikant påvirkning af atazanavirkoncentrationen. Der sås forlængelse af det maksimale PR-interval sammenlignet med atazanavir alene. Samtidig administration af diltiazem og REYATAZ/ritonavir er ikke undersøgt. Interaktionsmekanismen for diltiazem/atazanavir er CYP3A4-hæmning.	Initial dosisreduktion af diltiazem på 50% med efterfølgende titrering efter behov samt ekg-monitorering anbefales.
Verapamil	Serumkoncentrationen af verapamil kan øges af REYATAZ/ritonavir pga. CYP3A4-hæmning.	Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af verapamil og REYATAZ/ritonavir.
KORTIKOSTEROIDER		

<p>Fluticasonpropionat intranasalt 50 µg 4 gange dagligt i 7 dage (ritonavir 100 mg kapsler 2 gange dagligt)</p>	<p>Plasmaniveauet af fluticasonpropionat øges signifikant hvorimod intrinsic kortisol-niveauer falder med ca. 86% (90% KI 82%-89%). Større effekt kan forventes ved inhalation af fluticasonpropionat. Systemiske kortikosteroidbivirkninger, inklusive Cushings syndrom og adrenal suppression, er indberettet hos patienter behandlet med ritonavir og inhaleret eller intranasal fluticasonpropionat. Dette kan også forekomme med andre kortikosteroider, der metaboliseres via CYP3A4, f.eks. budesonid. Det vides endnu ikke, hvordan høj systemisk fluticasoneksposering påvirker ritonavir-plasmaniveauet. Interaktionsmekanismen er CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Samtidig administration af REYATAZ/ ritonavir og disse glukokortikoider frarådes, medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger (se pkt. 4.4). Reduktion af glukokortikoiddosis bør overvejes, og patienten bør monitoreres tæt for lokale og systemiske bivirkninger eller skiftes til et glukokortikoid, som ikke er substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). Derudover kan det i tilfælde af seponering af glukokortikoidet være nødvendigt med progressiv dosisreduktion over en længere periode.</p>
<p>EREKTIL DYSFUNKTION</p>		
<p><i>PDE5-hæmmere</i></p>		
<p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>Sildenafil, tadalafil og vardenafil metaboliseres af CYP3A4. Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir kan medføre øget koncentration af PDE5-hæmmeren og øget risiko for PDE5-relaterede bivirkninger, inklusive hypotension, synsforstyrrelser og priapisme. Mekanismen for denne interaktion er CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Patienterne bør advares om risikoen for disse bivirkninger ved brug af PDE5-hæmmere mod erektil dysfunktion samtidig med REYATAZ/ritonavir (se pkt. 4.4). Se også PULMONAL ARTERIEL HYPERTENSION i denne tabel for yderligere information om samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og sildenafil.</p>
<p>NATURLÆGEMIDDEL</p>		
<p>Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Samtidig brug af perikon og REYATAZ/ritonavir kan forventes at medføre signifikant fald i atazanavirs plasmaniveau. Denne effekt kan skyldes CYP3A4-induktion. Der er risiko for manglende terapeutisk effekt og resistensudvikling (se pkt. 4.3).</p>	<p>Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og præparater indeholdende perikon er kontraindiceret.</p>
<p>HORMONEL KONTRACEPTION</p>		

<p>Ethinylestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Ethinylestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Ethinylestradiol C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Ethinylestradiol C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Ethinylestradiolkoncentrationen øges, når atazanavir administreres alene pga. atazanavirs hæmmende effekt på både UGT og CYP3A4, hvorimod nettoeffekten af atazanavir/ritonavir vil være et fald i ethinylestradiolkoncentrationen pga. ritonavirs inducerende effekt.</p> <p>Den øgede progestin-eksponering kan give bivirkninger (f.eks. insulinresistens, dyslipidæmi, akne og pletblødning), hvorved compliance muligvis påvirkes.</p>	<p>Hvis oral kontraception administreres samtidig med REYATAZ/ritonavir, anbefales det, at det indeholder mindst 30 µg ethinylestradiol, og at patienten forstår nødvendigheden af omhyggelig compliance med dette kontraceptionsmiddel. Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og andre hormonelle kontraceptionsmidler eller orale kontraceptionsmidler indeholdende andre gestagener end norgestimat er ikke blevet undersøgt og bør derfor undgås. En alternativ pålidelig kontraceptionsmetode anbefales.</p>
<p>LIPIDSÆNKENDE MIDLER</p>		
<p><i>HMG-CoA-reduktasehæmmere</i></p>		
<p>Simvastatin Lovastatin</p>	<p>Simvastatin og lovastatin metaboliseres i høj grad via CYP3A4 og samtidig administration med REYATAZ/ritonavir kan medføre øgede koncentrationer.</p>	<p>Samtidig administration af simvastatin eller lovastatin og REYATAZ er kontraindiceret på grund af øget risiko for myopati, inklusive rabdomyolyse (se pkt. 4.3).</p>
<p>Atorvastatin</p>	<p>Risikoen for myopati, inklusive rabdomyolyse, kan også øges med atorvastatin, som også metaboliseres via CYP3A4.</p>	<p>Samtidig administration af atorvastatin og REYATAZ frarådes. Hvis behandling med atorvastatin anses for at være absolut nødvendig, skal den lavest mulige dosis af atorvastatin administreres med omhyggelig monitorering af bivirkninger (se pkt. 4.4).</p>
<p>Pravastatin Fluvastatin</p>	<p>Selvom det ikke er undersøgt, er der risiko for en øget pravastatin- eller fluvastatineksponering ved administration sammen med proteasehæmmere. Pravastatin metaboliseres ikke af CYP3A4. Fluvastatin metaboliseres delvist af CYP2C9.</p>	<p>Der skal udvises forsigtighed.</p>
<p>BETA-AGONISTER TIL INHALATION</p>		

Salmeterol	Samtidig administration af REYATAZ/ritonavir kan medføre højere salmeterol-koncentration og øget risiko for salmeterol-relaterede bivirkninger. Interaktionsmekanismen er REYATAZ- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4.	Samtidig administration af salmeterol og REYATAZ/ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).
OPIOIDER		
Buprenorphin, 1 gang dagligt, stabil vedligeholdelsesdosis (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	Buprenorphin AUC ↑67% Buprenorphin C _{max} ↑37% Buprenorphin C _{min} ↑69% Norbuprenorphin AUC ↑105% Norbuprenorphin C _{max} ↑61% Norbuprenorphin C _{min} ↑101% Interaktionsmekanismen er CYP3A4- og UGT1A1-hæmning. Atazanavir-koncentrationen (når det gives med ritonavir) påvirkes ikke signifikant.	Samtidig administration af REYATAZ med ritonavir kræver overvågning for sedation og kognitiv påvirkning. Reduktion af buprenorphindosis kan overvejes.
Methadon, stabil vedligeholdelsesdosis (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)	Der er ikke set signifikant påvirkning af methadon-koncentrationen. Lav ritonavirdosis (100 mg 2 gange dagligt) er vist ikke at have signifikant effekt på methadon-koncentrationen, og på baggrund af disse data forventes ingen interaktion ved samtidig administration af methadon og REYATAZ.	Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af methadon og REYATAZ og ritonavir.
PULMONAL ARTERIEL HYPERTENSION		
<i>PDE5-hæmmere</i>		
Sildenafil	Administration sammen med REYATAZ/ritonavir kan medføre øget koncentration af PDE5-hæmmeren og øget risiko for PDE5-hæmmer-relaterede bivirkninger. Interaktionsmekanismen er REYATAZ- og/eller ritonavir-hæmning af CYP3A4.	Der er ikke fastlagt en sikker og effektiv dosis for sildenafil i kombination med REYATAZ/ritonavir til behandling af pulmonal arteriel hypertension. Sildenafil er kontraindiceret ved behandling af pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.3).
SEDATIVA		
<i>Benzodiazepiner</i>		

Midazolam Triazolam	Midazolam og triazolam metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4. Administration sammen med REYATAZ/ritonavir kan medføre en stor stigning i koncentrationen af disse benzodiazepiner. Der er ikke gennemført interaktionsstudier af samtidig administration af REYATAZ og benzodiazepiner. På baggrund af data for andre CYP3A4-hæmmere forventes plasma-koncentrationen af midazolam at være betydeligt højere, hvis midazolam administreres oralt. Data vedrørende samtidig brug af parenteral midazolam og andre proteasehæmmere tyder på en mulig 3-4 gange stigning i midazolamplasmaniveauet.	REYATAZ/ritonavir bør ikke administreres sammen med triazolam eller oralt administreret midazolam (se pkt. 4.3), og der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af REYATAZ/ritonavir og parenteral midazolam. Hvis REYATAZ administreres sammen med parenteral midazolam, bør dette foregå på en intensivafdeling eller tilsvarende afdeling, som sikrer tæt klinisk monitorering og relevant behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedering. Justering af midazolamdosering bør overvejes, specielt hvis der administreres mere end én dosis midazolam.
--------------------------------------	--	--

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

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

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

For dosis anbefalinger, se pkt. 4.2 og for farmakokinetiske data, se pkt. 5.2.

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

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

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

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

Liste over bivirkninger i tabelform

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

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

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

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

^b Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

Metaboliske parametre

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

Udslæt og relaterede syndromer

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

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

Laboratoriemæssige abnormaliteter

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

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

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

Pædiatrisk population

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

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

Andre specielle populationer

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, proteasehæmmere, ATC-kode: J05AE08

Virkningsmekanisme

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

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

Resistens

Voksne patienter, der ikke tidligere har været i antiretroviral behandling

I kliniske studier med patienter, der ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling, og som behandles med ikke-boostet atazanavir, er I50L-substitutionen, nogle gange i kombination med A71V-ændring, den kendetegnende resistenssubstitution for atazanavir. Resistensniveauerne over for atazanavir strakte sig fra 3,5 til 29 gange uden tegn på fænotypekrydsresistens over for andre PI'er (proteasehæmmere). I kliniske studier med patienter, der ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling, og som behandles med boostet atazanavir, forekom der ikke I50-substitution hos nogen af patienterne uden baseline PI-substitution. N88S-substitution er i sjældne tilfælde set hos patienter med virologisk svigt ved atazanavirbehandling (med eller uden ritonavir). Mens det kan bidrage til nedsat følsomhed over for atazanavir, når det forekommer med andre proteasesubstitutioner, har N88S i kliniske studier for sig selv ikke altid medført fænotyperesistens over for atazanavir eller konsekvent påvirket den kliniske effekt.

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

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

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

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

Voksne patienter, der tidligere har været i antiretroviral behandling

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

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

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

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

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

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

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

Kliniske resultater

Voksne patienter, der ikke tidligere har været i antiretroviral behandling

Studie 138 er et internationalt, randomiseret, åbent, prospektivt multicenter-studie med 883 ikke tidligere antiretroviralt behandlede patienter, der sammenligner REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg én gang dagligt) med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg 2 gange dagligt), hver i kombination med en fast dosis tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (300 mg/200 mg tabletter én gang dagligt). REYATAZ/ritonavir-armen viste antiviral effekt svarende til lopinavir/ritonavir-armen (non-inferiør) vurderet ved andelen af patienter med hiv-RNA <50 kopier/ml ved uge 48 (tabel 5).

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

Gennemsnitligt CD4-celletal ved baseline var 214 celler/mm³ (spænd: 2-810 celler/mm³) og gennemsnitlig hiv-1-RNA i plasma ved baseline var 4,94 log₁₀ kopier/ml (spænd: 2,6 til 5,88 log₁₀ kopier/ml). REYATAZ/ritonavir-armen viste antiviral effekt svarende til lopinavir/ritonavir-armen (non-inferiør) vurderet ved andelen af patienter med hiv-RNA <50 kopier/ml ved uge 48: 78% af patienterne, der fik REYATAZ/ritonavir sammenligner med 76%, der fik lopinavir/ritonavir (estimeret forskel på ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7% [95% CI, -3,8%; 7,1%] ifølge bekræftet virologisk respons (Confirmed Virologic Response - CVR) non-completer = Svigt (NC = F) definition af respons.

I en per protokolanalyse, som udelukkede non-completers (dvs. patienter, der ophørte med behandlingen før hiv-RNA-vurdering ved uge 48) og patienter med væsentlige afvigelser fra undersøgelsesprotokolen, var andelen af patienter med hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48 86% (338/392) for REYATAZ/ritonavir og 89% (332/372) for lopinavir/ritonavir (estimeret forskel på ATV/RTV-LPV/RTV: -3% [95% CI, -7,6%; 1,5%].

Tabel 5: Effektræsultater i Studie 138^a

Parameter	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg én gang dagligt) n=440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg 2 gange dagligt) n=443	
	Uge 48	Uge 96	Uge 48	Uge 96
hiv-RNA <50 kopier/ml, %				
Alle patienter ^d	78	74	76	68
Afvigelsesestimat [95% KI] ^d	Uge 48: 1,7% [-3,8%; 7,1%] Uge 96: 6,1% [0,3%; 12,0%]			
Per protokol analyse ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Afvigelsesestimat ^e [95% KI]	Uge 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Uge 96: 2,2% [-2,3%; 6,7%]			
hiv-RNA <50 kopier/ml, % ved Baseline Karakteristika^d				
hiv-RNA <100.000 kopier/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100.000 kopier/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4-celletal <50 celler/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 to <100 celler/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 to <200 celler/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 celler/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
hiv-RNA Middelændring fra baseline, log₁₀ kopier/ml				
Alle patienter	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 Middelændring fra baseline, celler/mm³				
Alle patienter	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 Middelændring fra baseline, celler/mm³ ved baseline karakteristika				
hiv-RNA <100.000 kopier/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100.000 kopier/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

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

^b REYATAZ/RTV med tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dosis på 300 mg/200 mg tabletter én gang dagligt).

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

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

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

^f Antal evaluerbare patienter.

Voksne patienter, der tidligere har været i antiretroviral behandling

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

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

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

Parameter	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg én gang dagligt) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg to gange dagligt) n=123		Tidsgennemsnitlig forskel ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% KI ^d]	
	Uge 48	Uge 96	Uge 48	Uge 96	Uge 48	Uge 96
hiv-RNA Middelændring fra <i>baseline</i>, log₁₀ kopier/ml						
Alle patienter	-1,93 (n=90 ^e)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
hiv-RNA <50 kopier/ml, %^f (respons/evaluerbar)						
Alle patienter	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
hiv-RNA <50 kopier/ml ved selekteret <i>baseline</i> PI substitutioner,^{f,g} % (respons/evaluerbar)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
CD4 Middelændring fra <i>baseline</i>, celler/mm³						
Alle patienter	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

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

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

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

^d Konfidensinterval.

^e Antal evaluerbare patienter.

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

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

NA = ikke relevant.

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

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

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

Pædiatrisk population

Pædiatriske studier med REYATAZ-kapsler

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

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

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

Tabel 7: Effektparametre (pædiatriske patienter fra 6 år til under 18 år) ved uge 48 (AI424-020 studie)

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

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

^b Antal evaluerbare patienter

^c PI major L24I, D30N, V32I, L33F, M46I, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI minor: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Inkluderer patienter med baseline resistens data.

NA = ikke relevant.

Pædiatriske studier med REYATAZ oralt pulver

Vurderingen af farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virologisk respons for REYATAZ oralt pulver var baseret på data fra to åbne, multicenterundersøgelser.

- AI424-397 (PRINCE I): Hos pædiatriske patienter fra 3 måneder til under 6 år
- AI424-451 (PRINCE II): Hos pædiatriske patienter fra 3 måneder til under 11 år

I disse studier fik 155 patienter (59 antiretroviral-naive og 96 antiretroviral-erfarne) en daglig dosis REYATAZ oralt pulver og ritonavir i kombination med to NRTI'er.

For at blive inkluderet i begge studier skulle behandlingsnaive patienter have genotypisk sensitivitet over for REYATAZ og to NRTI'er, og behandlingserfarne patienter skulle have dokumenteret genotypisk og fænotypisk sensitivitet ved screening over for REYATAZ og mindst 2 NRTI'er. Patienter, der udelukkende blev eksponeret for antiretrovirale midler *in utero* eller under fødslen, blev betragtet som behandlingsnaive. Patienter, som fik REYATAZ eller REYATAZ/ritonavir på et vilkårligt tidspunkt før studieinklusion eller som havde behandlingssvigt i anamnesen med to eller flere proteasehæmmere, proteasehæmmerresistens eller tegn på præeksisterende hjerteanomalier blev ekskluderet fra studierne. Proteasehæmmerresistens blev defineret som genotypisk resistens over for atazanavir eller de enkelte komponenter i den lokale NRTI-backbone baseret på kriterie 1) enhver type større mutationer: I50L, I84V, N88S og 2) ≥ 2 af følgende mindre eller krydsresistente mutationer: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

Ved uge 48 fik 134 pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til under 11 år REYATAZ oralt pulver sammen med ritonavir, hvis virkning blev undersøgt. Disse data er vist i tabel 8. For de behandlingsnaive pædiatriske patienter var middel-baseline-CD4-celletal 930 celler/mm³ (interval: 46-2.291 celler/mm³), og middel-baseline-plasma hiv-1-RNA var 4,81 log₁₀ kopier/ml (interval: 3,4-5,9 log₁₀ kopier/ml). For behandlingserfarne pædiatriske patienter var middel-baseline-CD4-celletal

1.441 celler/mm³ (interval: 84-5.703 celler/mm³), og middel-baseline-plasma hiv-1-RNA var 4,67 log₁₀ kopier/ml (interval: 2,0-5,9 log₁₀ kopier/ml).

Tabel 8: Effektræsultater for oralt pulver (pædiatriske patienter på mindst 3 måneder og som vejer mindst 5 kg) ved uge 48 (studierne AI424-397 og AI424-451)

Parameter	Behandlingsnaiv REYATAZ pulver/ritonavir n=52	Behandlingserfaren REYATAZ pulver/ritonavir n=82
hiv-RNA <50 kopier/ml, %^a		
mindst 5 til < 10 kg (REYATAZ 150 og 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
mindst 10 til < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
mindst 15 til < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
mindst 25 til < 35 kg	-	50,0 (1/2)
hiv-RNA <400 kopier/ml, %^a		
mindst 5 til < 10 kg (REYATAZ 150 og 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
mindst 10 til < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
mindst 15 til < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
mindst 25 til < 35 kg	-	50,0 (1/2)
CD4 Middellændring fra baseline, celler/mm³		
mindst 5 til < 10 kg (REYATAZ 150 og 200 mg)	293 (n=7)	63 (n=16)
mindst 10 til < 15 kg	293 (n=11)	307 (n=8)
mindst 15 til < 25 kg	305 (n=9)	374 (n=12)
mindst 25 til < 35 kg	-	213 (n=1)

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption: gentagne doser af REYATAZ 300 mg én gang dagligt i kombination med ritonavir 100 mg én gang dagligt sammen med et måltid gav hos hiv-inficerede patienter (n=33, kombinerede studier) et geometrisk gennemsnit (CV%) for atazanavir, C_{max} på 4.466 (42%) ng/ml, med en tid til C_{max} på ca. 2,5 timer. Det geometriske gennemsnit (CV%) for atazanavir C_{min} og AUC var henholdsvis 654 (76%) ng/ml og 44.185 (51%) ng•t/ml.

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

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

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

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

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

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

Specielle populationer

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

Nedsat leverfunktion: Atazanavir metaboliseres og udskilles primært via leveren. Betydningen af nedsat leverfunktion for farmakokinetik for atazanavir 300 mg med ritonavir er ikke undersøgt. Koncentrationerne af atazanavir med eller uden ritonavir forventes at øges hos patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

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

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

Graviditet:

De farmakokinetiske data fra hiv-smittede gravide kvinder, der fik REYATAZ kapsler med ritonavir, er beskrevet i Tabel 9.

Tabel 9: Steady state farmakokinetik af atazanavir med ritonavir hos hiv-smittede gravide kvinder efter fødeindtagelse

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

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

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

Pædiatrisk population

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Aspartam (E951)
Saccharose
Appelsin-vaniljesmagsstof

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter opblanding med føde eller drikke, kan blandingen opbevares i op til 1 time ved temperaturer under 30°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

REYATAZ oralt pulver bør opbevares i det originale brev og bør ikke åbnes, før lægemidlet skal bruges.

Opbevaringsforhold efter opblanding af lægemidlet, se pkt. 6.3

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyesterfilm/aluminium/polyethylen brev med klæbelukning.

Hvert brev indeholder 30 breve.

6.6 Regler for bortskaffelse

Brugsvejledning:

Dosis og det nødvendige antal breve med REYATAZ oralt pulver er baseret på legemsvægten (se pkt. 4.2.).

1. Inden blanding bankes der let på brevet for at samle pulveret. Der anvendes en ren saks til at åbne brevene langs den stiplede linje.

2. En af nedenstående muligheder vælges for blanding og indgivelse sammen med modernælkserstatning, væske eller føde. Der kan anvendes en større mængde modernælkserstatning, væske eller føde til doseringen. Det bør sikres, at patienten spiser eller drikker al den pulverholdige modernælkserstatning, væske eller føde.

A: Blanding af det anviste antal breve REYATAZ oralt pulver sammen med modernælkserstatning i en lille medicinkop eller lille beholder og indgivelse med en mundsprøjte, som fås på apoteket:

- Der anvendes en ske til at blande indholdet af det pågældende antal breve (4 eller 5 breve afhængigt af spædbarnets vægt) med 10 ml tilberedt modernælkserstatning i medicinkoppen eller den lille beholder. Hele blandingen trækkes op i en mundsprøjte og indgives enten i barnets højre eller venstre kindhule. Yderligere 10 ml modernælkserstatning hældes i medicinkoppen eller den lille beholder for at skylle det resterende REYATAZ oralt pulver ud af koppen eller beholderen. Den resterende blanding trækkes op i sprøjten og indgives i enten i barnets højre eller venstre kindhule.

B: Blanding af det anviste antal breve REYATAZ oralt pulver med væske som f.eks. mælk eller vand i en lille drikkekop:

- Der anvendes en ske til at blande indholdet af brevene med 30 ml væske. Barnet skal drikke blandingen. Yderligere 15 ml væske hældes i drikkekoppen for at skylle koppen. Barnet skal drikke hele den resterende blanding.
- Hvis der anvendes vand, skal det indtages sammen med føde.

C: Blanding af det anviste antal breve REYATAZ oralt pulver med føde som f.eks. æblemos eller yoghurt i en lille beholder:

- En spiseskefuld føde blandes med indholdet af brevene. Spædbarnet eller det lille barn makes med blandingen. Endnu en spiseskefuld føde tilsættes den lille beholder for at sikre, at al pulveret indgives. Barnet makes med den resterende blanding.

3. Den hele dosis REYATAZ oralt pulver (blandet med modernælkserstatning, væske eller føde) skal administreres inden for en time efter opblanding (i dette tidsrum kan blandingen opbevares ved stuetemperatur under 30°C).
4. Barnet kan makes med mere modernælkserstatning, væske eller føde efter indgivelse af hele blandingen.
5. Ritonavir administreres umiddelbart efter administration af REYATAZ pulver.

Se afnittet Brugsvejledning i indlægssedlen for flere oplysninger om tilberedning og administration af REYATAZ oralt pulver.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/267/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. marts 2004

Dato for seneste fornyelse: 2. marts 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

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

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Bristol-Myers Squibb S.r.l., Contrada Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Italien

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories, Unit 12, The Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare, Irland

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

▪ **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

▪ **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ YDRE ÆSKE (BEHOLDER OG BLISTRE) OG TEKST PÅ ETIKET TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 100 mg hårde kapsler
atazanavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 100 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: indeholder lactose (se indlægsseddel for yderligere information)

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Æske og etiket til beholderpakning (1 beholder): 60 hårde kapsler

Blisterpakning: 60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Beholderpakning:
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Blisterpakning:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.
Opbevares i den originale yderpakning.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Beholderpakning:

60 hårde kapsler: EU/1/03/267/001

Blisterpakning:

60 hårde kapsler: EU/1/03/267/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre æske: REYATAZ 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
<NN>:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 100 mg hårde kapsler
atazanavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ YDRE ÆSKE (BEHOLDER OG BLISTRE) OG TEKST PÅ ETIKET TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 150 mg hårde kapsler
atazanavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 150 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: indeholder lactose (se indlægsseddel for yderligere information)

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Æske og etiket til beholderpakning (1 beholder): 60 hårde kapsler

Blisterpakning: 60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Beholderpakning:
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Blisterpakning:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.
Opbevares i den originale yderpakning.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Beholderpakning:

60 hårde kapsler: EU/1/03/267/003

Blisterpakning:

60 hårde kapsler: EU/1/03/267/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRILLESKRIFT

Ydre æske: REYATAZ 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
<NN>:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 150 mg hårde kapsler
atazanavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ YDRE ÆSKE (BEHOLDER OG BLISTRE) OG TEKST PÅ ETIKET TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 200 mg hårde kapsler
atazanavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 200 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: indeholder lactose (se indlægsseddel for yderligere information)

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Æske til beholderpakning (1 beholder): 60 hårde kapsler

Æske til beholderpakning: (3 beholdere): 3 x 60 hårde kapsler (3 beholdere med 60 hårde kapsler)

Etiket til beholderpakning: 60 hårde kapsler

Blisterpakning: 60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse.

Kapslerne skal synkes hele. Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Beholderpakning:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Blisterpakning:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Beholderpakning:

60 hårde kapsler: EU/1/03/267/005

3 x 60 hårde kapsler: EU/1/03/267/011

Blisterpakning:

60 hårde kapsler: EU/1/03/267/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre æske: REYATAZ 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
<NN>:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 200 mg hårde kapsler
atazanavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ YDRE ÆSKE (BEHOLDER OG BLISTRE) OG TEKST PÅ ETIKET TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 300 mg hårde kapsler
atazanavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 300 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: indeholder lactose (se indlægsseddel for yderligere information)

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Æske til beholderpakning (1 beholder): 30 hårde kapsler

Æske til beholderpakning: (3 beholdere): 3 x 30 hårde kapsler (3 beholdere med 30 hårde kapsler)

Etiket til beholderpakning: 30 hårde kapsler

Blisterpakning: 30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse.

Kapslerne skal synkes hele. Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Beholderpakning:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Blisterpakning:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Beholderpakning:

30 hårde kapsler: EU/1/03/267/008

3 x 30 hårde kapsler: EU/1/03/267/010

Blisterpakning:

30 hårde kapsler: EU/1/03/267/009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre æske: REYATAZ 300 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
<NN>:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 300 mg hårde kapsler
atazanavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REYATAZ 50 mg oralt pulver
atazanavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 50 mg atazanavir (som sulfat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder aspartam og saccharose. Se indlægsseddel for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oralt pulver
30 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/267/012

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre æske: REYATAZ 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
<NN>:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

REYATAZ 50 mg ORALT PULVER - FOLIEBREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

REYATAZ 50 mg oralt pulver
Atazanavir
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

50 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

REYATAZ 100 mg hårde kapsler atazanavir

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret REYATAZ til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre.
Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

2. Det skal du vide, før du begynder at tage REYATAZ

Tag ikke REYATAZ:

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

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

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

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

Advarsler og forsigtighedsregler

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

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

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

REYATAZ kan påvirke din nyrefunktion.

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

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

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

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

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

Hvis du bemærker ændringer i din hjerterytme (puls), skal du informere lægen. Hos børn, der er i behandling med REYATAZ, kan det være nødvendigt at overvåge hjertet. Dit barns læge vil beslutte, hvorvidt dette er nødvendigt.

Børn

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

Brug af anden medicin sammen med REYATAZ

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

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

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

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

Brug af REYATAZ sammen med mad og drikke

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

Graviditet og amning

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

REYATAZ indeholder lactose.

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

3. Sådan skal du tage REYATAZ

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

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

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

Vægt (kg)	REYATAZ en daglig dosis (mg)	Ritonavir en daglig dosis* (mg)
15 til under 35	200	100
mindst 35	300	100

*Ritonavirkapsler, -tabletter eller oral opløsning kan anvendes.

REYATAZ fås også som oralt pulver til børn på over 3 måneder, som vejer mindst 5 kg. Det anbefales at skifte til REYATAZ-kapsler fra REYATAZ oralt pulver, så snart patienten konsekvent er i stand til at sluge kapsler.

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

Der er ingen doseringsanbefalinger for REYATAZ til børn under 3 måneder.

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

Hvis du har taget for mange REYATAZ-kapsler

Gulfarvning af huden/øjnene (gulsot) og uregelmæssig hjerterytme (QTc-forlængelse) kan forekomme, hvis du eller dit barn har taget for meget REYATAZ.

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

Hvis du har glemt at tage REYATAZ

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

Hvis du holder op med at tage REYATAZ

Du må ikke holde op med at tage REYATAZ uden at have talt med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

- følelsesløshed, svaghed, prikken eller smerte i arme og ben (perifer neuropati)
- overfølsomhed (allergisk reaktion)
- usædvanlig træthed eller svaghed
- vægttab, vægtøgning, manglende appetit, øget appetit
- depression, angst, søvnforstyrrelser
- desorientering, hukommelsestab, svimmelhed, søvnighed, abnorme drømme
- besvimelse, højt blodtryk
- vejrtrækningsbesvær
- betændelse i bugspytkirtlen, irritation af slimhinden i mavesækken, sår i munden og forkølelsessår, smagsforstyrrelse, luft i maven, tør mund, udspilet mave

- angioødem (voldsom hævelse af hud og andre steder, som oftest læber og øjne)
- hårtab, kløe
- svind af muskelmasse, ledsmerter, muskelsmerter
- nyresten, nyrebetændelse (interstitiel nefritis), blod i urinen (hæmaturi), for meget protein i urinen, hyppig vandladning
- brystforstørrelse hos mænd
- brystmerter, utilpashed, feber
- søvnløshed

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

- gangforstyrrelser
- væskeophobninger
- forstørrelse af lever og milt
- muskelsmerter og muskelømheden på grund af svaghed, der ikke er forårsaget af motion
- nyresmerter

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

REYATAZ indeholder:

- - Aktivt stof: atazanavir. Hver kapsel indeholder 100 mg atazanavir (som sulfat).
- - Øvrige indholdsstoffer: crospovidon, lactosemonohydrat og magnesiumstearat. Kapselskallen og tryksværte indeholder gelatine, shellac, ammoniumhydroxid, simeticon, propylenglycol, indigocarmin (E132) og titandioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

Hver kapsel af REYATAZ 100 mg indeholder 100 mg atazanavir. Matblå og hvide kapsler påtrykt "BMS 100 mg" på den ene halvdel og "3623" på den anden halvdel med hvidt og blå blæk.

REYATAZ 100 mg hårde kapsler fås i beholder med 60 kapsler.

REYATAZ 100 mg hårde kapsler fås også som blisterkort pakket i æsker med 60 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i alle lande.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italien

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

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 9206 550

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 372 640 1030

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: + 385 1 2078 508

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 371 67708347

România

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Storbritannien

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

REYATAZ 150 mg hårde kapsler atazanavir

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret REYATAZ til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre.
Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

2. Det skal du vide, før du begynder at tage REYATAZ

Tag ikke REYATAZ:

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

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

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

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

Advarsler og forsigtighedsregler

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

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

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

REYATAZ kan påvirke din nyrefunktion.

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

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

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

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

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

Hvis du bemærker ændringer i din hjerterytme (puls), skal du informere lægen. Hos børn, der er i behandling med REYATAZ, kan det være nødvendigt at overvåge hjertet. Dit barns læge vil beslutte, hvorvidt dette er nødvendigt.

Børn

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

Brug af anden medicin sammen med REYATAZ

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

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

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

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

Brug af REYATAZ sammen med mad og drikke

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

Graviditet og amning

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

REYATAZ indeholder lactose.

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

3. Sådan skal du tage REYATAZ

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

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

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

Vægt (kg)	REYATAZ en daglig dosis (mg)	Ritonavir en daglig dosis* (mg)
15 til under 35	200	100
mindst 35	300	100

*Ritonavirkapsler, -tabletter eller oral opløsning kan anvendes.

REYATAZ fås også som oralt pulver til børn på over 3 måneder, som vejer mindst 5 kg. Det anbefales at skifte til REYATAZ-kapsler fra REYATAZ oralt pulver, så snart patienten konsekvent er i stand til at sluge kapsler.

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

Der er ingen doseringsanbefalinger for REYATAZ til børn under 3 måneder.

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

Hvis du har taget for mange REYATAZ-kapsler

Gulfarvning af huden/øjnene (gulsot) og uregelmæssig hjerterytme (QTc-forlængelse) kan forekomme, hvis du eller dit barn har taget for meget REYATAZ.

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

Hvis du har glemt at tage REYATAZ

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

Hvis du holder op med at tage REYATAZ

Du må ikke holde op med at tage REYATAZ uden at have talt med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

- følelsesløshed, svaghed, prikken eller smerte i arme og ben (perifer neuropati)
- overfølsomhed (allergisk reaktion)
- usædvanlig træthed eller svaghed
- vægttab, vægtøgning, manglende appetit, øget appetit
- depression, angst, søvnforstyrrelser
- desorientering, hukommelsestab, svimmelhed, søvnighed, abnorme drømme
- besvimelse, højt blodtryk
- vejrtrækningsbesvær
- betændelse i bugspytkirtlen, irritation af slimhinden i mavesækken, sår i munden og forkølelsessår, smagsforstyrrelse, luft i maven, tør mund, udspilet mave

- angioødem (voldsom hævelse af hud og andre steder, som oftest læber og øjne)
- hårtab, kløe
- svind af muskelmasse, ledsmerter, muskelsmerter
- nyrebetændelse (interstitiel nefritis), blod i urinen (hæmaturi), for meget protein i urinen, hyppig vandladning
- brystforstørrelse hos mænd
- brystmerter, utilpashed, feber
- søvnløshed

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

- gangforstyrrelser
- væskeophobninger
- forstørrelse af lever og milt
- muskelsmerter og muskelømhed på grund af svaghed, der ikke er forårsaget af motion
- nyresmerter

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

REYATAZ indeholder:

- - Aktivt stof: atazanavir. Hver kapsel indeholder 150 mg atazanavir (som sulfat).
- - Øvrige indholdsstoffer: crosponon, lactosemonohydrat og magnesiumstearat. Kapselskallen og tryksværte indeholder gelatine, shellac, ammoniumhydroxid, simeticon, propylenglycol, indigocarmin (E132) og titandioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

Hver kapsel af REYATAZ 150 mg indeholder 150 mg atazanavir.

Matblå og dueblå kapsler påtrykt "BMS 150 mg" på den ene halvdel og "3624" på den anden halvdel med hvidt og blå blæk.

REYATAZ 150 mg hårde kapsler fås i beholder med 60 kapsler.

REYATAZ 150 mg hårde kapsler fås også som blisterkort pakket i æsker med 60 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i alle lande.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italien

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

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 9206 550

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 372 640 1030

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: + 385 1 2078 508

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 371 67708347

România

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Storbritannien

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

REYATAZ 200 mg hårde kapsler atazanavir

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret REYATAZ til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre.
Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

2. Det skal du vide, før du begynder at tage REYATAZ

Tag ikke REYATAZ:

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

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

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

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

Advarsler og forsigtighedsregler

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

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

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

REYATAZ kan påvirke din nyrefunktion.

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

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

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

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

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

Hvis du bemærker ændringer i din hjerterytme (puls), skal du informere lægen. Hos børn, der er i behandling med REYATAZ, kan det være nødvendigt at overvåge hjertet. Dit barns læge vil beslutte, hvorvidt dette er nødvendigt.

Børn

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

Brug af anden medicin sammen med REYATAZ

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

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

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

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

Brug af REYATAZ sammen med mad og drikke

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

Graviditet og amning

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

REYATAZ indeholder lactose.

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

3. Sådan skal du tage REYATAZ

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

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

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

Vægt (kg)	REYATAZ en daglig dosis (mg)	Ritonavir en daglig dosis* (mg)
15 til under 35	200	100
mindst 35	300	100

*Ritonavirkapsler, -tabletter eller oral opløsning kan anvendes.

REYATAZ fås også som oralt pulver til børn på over 3 måneder, som vejer mindst 5 kg. Det anbefales at skifte til REYATAZ-kapsler fra REYATAZ oralt pulver, så snart patienten konsekvent er i stand til at sluge kapsler.

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

Der er ingen doseringsanbefalinger for REYATAZ til børn under 3 måneder.

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

Hvis du har taget for mange REYATAZ-kapsler

Gulfarvning af huden/øjnene (gulsot) og uregelmæssig hjerterytme (QTc-forlængelse) kan forekomme, hvis du eller dit barn har taget for meget REYATAZ.

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

Hvis du har glemt at tage REYATAZ

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

Hvis du holder op med at tage REYATAZ

Du må ikke holde op med at tage REYATAZ uden at have talt med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

- følelsesløshed, svaghed, prikken eller smerte i arme og ben (perifer neuropati)
- overfølsomhed (allergisk reaktion)
- usædvanlig træthed eller svaghed
- vægttab, vægtøgning, manglende appetit, øget appetit
- depression, angst, søvnforstyrrelser
- desorientering, hukommelsestab, svimmelhed, søvnighed, abnorme drømme
- besvimelse, højt blodtryk
- vejrtrækningsbesvær
- betændelse i bugspytkirtlen, irritation af slimhinden i mavesækken, sår i munden og forkølelsessår, smagsforstyrrelse, luft i maven, tør mund, udspilet mave

- angioødem (voldsom hævelse af hud og andre steder, som oftest læber og øjne)
- hårtab, kløe
- svind af muskelmasse, ledsmerter, muskelsmerter
- nyresten, nyrebetændelse (interstitiel nefritis), blod i urinen (hæmaturi), for meget protein i urinen, hyppig vandladning
- brystforstørrelse hos mænd
- brystmerter, utilpashed, feber
- søvnløshed

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

- gangforstyrrelser
- væskeophobninger
- forstørrelse af lever og milt
- muskelsmerter og muskelømhed på grund af svaghed, der ikke er forårsaget af motion
- nyresmerter

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

REYATAZ indeholder:

- - Aktivt stof: atazanavir. Hver kapsel indeholder 200 mg atazanavir (som sulfat).
- - Øvrige indholdsstoffer: crosponidon, lactosemonohydrat og magnesiumstearat. Kapselskallen og tryksværte indeholder gelatine, shellac, ammoniumhydroxid, simeticon, propylenglycol, indigocarmin (E132) og titandioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

Hver kapsel af REYATAZ 200 mg indeholder 200 mg atazanavir.

Matblå kapsler påtrykt "BMS 200 mg" på den ene halvdel og "3631" på den anden halvdel med hvidt blæk.

REYATAZ 200 mg hårde kapsler fås i beholder med 60 kapsler. Fås i en æske med enten en eller tre beholdere med 60 hårde kapsler.

REYATAZ 200 mg hårde kapsler fås også som blisterkort pakket i æsker med 60 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i alle lande.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italien

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

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 9206 550

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 372 640 1030

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: + 385 1 2078 508

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 371 67708347

România

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Storbritannien

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

REYATAZ 300 mg hårde kapsler atazanavir

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret REYATAZ til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre.
Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

2. Det skal du vide, før du begynder at tage REYATAZ

Tag ikke REYATAZ:

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

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

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

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

Advarsler og forsigtighedsregler

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

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

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

REYATAZ kan påvirke din nyrefunktion.

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

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

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

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

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

Hvis du bemærker ændringer i din hjerterytme (puls), skal du informere lægen. Hos børn, der er i behandling med REYATAZ, kan det være nødvendigt at overvåge hjertet. Dit barns læge vil beslutte, hvorvidt dette er nødvendigt.

Børn

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

Brug af anden medicin sammen med REYATAZ

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

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

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

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

Brug af REYATAZ sammen med mad og drikke

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

Graviditet og amning

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

REYATAZ indeholder lactose.

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

3. Sådan skal du tage REYATAZ

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

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

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

Vægt (kg)	REYATAZ en daglig dosis (mg)	Ritonavir en daglig dosis* (mg)
15 til under 35	200	100
mindst 35	300	100

*Ritonavirkapsler, -tabletter eller oral opløsning kan anvendes.

REYATAZ fås også som oralt pulver til børn på over 3 måneder, som vejer mindst 5 kg. Det anbefales at skifte til REYATAZ-kapsler fra REYATAZ oralt pulver, så snart patienten konsekvent er i stand til at sluge kapsler.

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

Der er ingen doseringsanbefalinger for REYATAZ til børn under 3 måneder.

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

Hvis du har taget for mange REYATAZ-kapsler

Gulfarvning af huden/øjnene (gulsot) og uregelmæssig hjerterytme (QTc-forlængelse) kan forekomme, hvis du eller dit barn har taget for meget REYATAZ.

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

Hvis du har glemt at tage REYATAZ

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

Hvis du holder op med at tage REYATAZ

Du må ikke holde op med at tage REYATAZ uden at have talt med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

- følelseløshed, svaghed, prikken eller smerte i arme og ben (perifer neuropati)
- overfølsomhed (allergisk reaktion)
- usædvanlig træthed eller svaghed
- vægttab, vægtøgning, manglende appetit, øget appetit
- depression, angst, søvnforstyrrelser
- desorientering, hukommelsestab, svimmelhed, søvnighed, abnorme drømme
- besvimelse, højt blodtryk
- vejrtrækningsbesvær
- betændelse i bugspytkirtlen, irritation af slimhinden i mavesækken, sår i munden og forkølelsessår, smagsforstyrrelse, luft i maven, tør mund, udspilet mave

- angioødem (voldsom hævelse af hud og andre steder, som oftest læber og øjne)
- hårtab, kløe
- svind af muskelmasse, ledsmerter, muskelsmerter
- nyresten, nyrebetændelse (interstitiel nefritis), blod i urinen (hæmaturi), for meget protein i urinen, hyppig vandladning
- brystforstørrelse hos mænd
- brystsmerte, utilpashed, feber
- søvnløshed

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

- gangforstyrrelser
- væskeophobninger
- forstørrelse af lever og milt
- muskelsmerter og muskelømheden på grund af svaghed, der ikke er forårsaget af motion
- nyresmerter

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

REYATAZ indeholder:

- - Aktivt stof: atazanavir. Hver kapsel indeholder 300 mg atazanavir (som sulfat).
- - Øvrige indholdsstoffer: crospovidon, lactosemonohydrat og magnesiumstearat. Kapselskallen og tryksvæerte indeholder gelatine, shellac, ammoniumhydroxid, simeticon, rød jernoxid, sort jernoxid, gul jernoxid, propylenglycol, indigocarmin (E132) og titandioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

Hver kapsel af REYATAZ 300 mg indeholder 300 mg atazanavir.

Matrøde og blå kapsler påtrykt "BMS 300 mg" på den ene halvdel og "3622" på den anden halvdel med hvidt blæk.

REYATAZ 300 mg hårde kapsler fås i beholder med 30 kapsler. En eller tre beholdere med 30 hårde kapsler i en æske.

REYATAZ 300 mg hårde kapsler fås også som blisterkort pakket i æsker med 30 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i alle lande.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italien

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

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 9206 550

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 372 640 1030

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: + 385 1 2078 508

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 371 67708347

România

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Storbritannien

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

REYATAZ 50 mg oralt pulver atazanavir

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret REYATAZ til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre.
Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

REYATAZ oralt pulver kan anvendes til børn på over 3 måneder og som vejer mindst 5 kg (se afsnit 3 Sådan skal du tage REYATAZ). Lægen har ordineret REYATAZ til dig, fordi du er smittet med hiv, som fører til aids (acquired immunodeficiency syndrome – erhvervet immundefektsyndrom). Det bør altid anvendes sammen med en lav dosis ritonavir og i kombination med anden hiv-medicin. Lægen vil tale med dig om, hvilken kombination af anden medicin og REYATAZ, der er bedst for dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage REYATAZ

Tag ikke REYATAZ:

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

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

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

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

Advarsler og forsigtighedsregler

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

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

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

REYATAZ kan påvirke din nyrefunktion.

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

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

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

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

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

Hvis du bemærker ændringer i din hjerterytme (puls), skal du informere lægen. Hos børn, der er i behandling med REYATAZ, kan det være nødvendigt at overvåge hjertet. Dit barns læge vil beslutte, hvorvidt dette er nødvendigt.

Børn

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

Brug af anden medicin sammen med REYATAZ

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

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

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

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

Brug af REYATAZ sammen med mad og drikke

Se afsnit 3 Sådan skal du tage REYATAZ.

Graviditet og amning

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

REYATAZ oralt pulver indeholder:

- 63 mg aspartam pr. brev. Aspartam er en phenylalaninkilde. Det kan være skadeligt, hvis du har phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.
- 1,3 g saccharose pr. brev. Kontakt lægen, før du giver denne medicin til dit barn, hvis lægen har fortalt dig, at din barn ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage REYATAZ

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

Til børn (mindst 3 måneder og med en kropsvægt på over 5 kg) vil barnets læge beslutte, hvilken dosis, der skal anvendes ud fra barnets vægt. Dosis af REYATAZ oralt pulver til børn beregnes ud fra barnets vægt og skal tages en gang dagligt sammen med mad og ritonavir som vist i tabellen nedenfor:

Vægt (kg)	REYATAZ en daglig dosis (mg)	Ritonavir en daglig dosis* (mg)
mindst 5 til mindre end 15	200 mg (4 breve ^a)	80 mg ^b
mindst 15 til mindre end 35	250 mg (5 breve ^a)	80 mg ^b
mindst 35	300 mg (6 breve ^a)	100 mg ^c

^aHvert brev indeholder 50 mg REYATAZ
^bRitonavir oral opløsning
^cRitonavir oral opløsning eller kapsler/tabletter

REYATAZ fås også som kapsler til voksne og børn på mindst 6 år, som vejer mindst 15 kg og som er i stand til at sluge kapsler. Det anbefales at skifte fra REYATAZ oralt pulver til REYATAZ-kapsler, så snart patienten konsekvent er i stand til at sluge kapsler.

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

Der er ingen doseringsanbefalinger for REYATAZ til børn under 3 måneder.

Vejledning for REYATAZ oralt pulver:

- Børn, som kan drikke af en kop, skal have REYATAZ oralt pulver sammen med væske eller mad. Hvis REYATAZ oralt pulver blandes med vand, bør barnet også spise noget samtidig.
- Hos børn, som ikke kan spise fast føde eller drikke af en kop, skal REYATAZ oralt pulver blandes med modermælkserstatning og bør gives med en mundsprøjte. Mundsprøjter fås på apoteket. Du må ikke bruge en sutteflaske, når du skal give REYATAZ blandet med modermælkserstatning.
- Se "Brugsvejledning" i slutningen af indlægssedlen om, hvordan REYATAZ oralt pulver tilberedes og indgives.
- REYATAZ oralt pulver bør gives inden for 60 minutter efter opblanding.

Hvis du har taget for mange REYATAZ-kapsler

Gulfarvning af huden/øjnene (gulst) og uregelmæssig hjerterytme (QTc-forlængelse) kan forekomme, hvis du eller dit barn har taget for meget REYATAZ.

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

Hvis du har glemt at tage REYATAZ

Hvis du glemmer en dosis eller glemmer at give dit barn en dosis, skal du tage eller give den manglende dosis så hurtigt som muligt sammen med et måltid, og derefter tage næste planlagte dosis

til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til næste dosis, skal du vente og tage næste dosis til sædvanlig tid og springe den glemte dosis over. **Du må ikke tage eller give en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.**

Hvis du holder op med at tage REYATAZ

Du må ikke holde op med at tage REYATAZ uden at have talt med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

- følelsesløshed, svaghed, prikken eller smerte i arme og ben (perifer neuropati)

- overfølsomhed (allergisk reaktion)
- usædvanlig træthed eller svaghed
- vægttab, vægtøgning, manglende appetit, øget appetit
- depression, angst, søvnforstyrrelser
- desorientering, hukommelsestab, svimmelhed, søvnighed, abnorme drømme
- besvimelse, højt blodtryk
- vejrtrækningsbesvær
- betændelse i bugspytkirtlen, irritation af slimhinden i mavesækken, sår i munden og forkølelsessår, smagsforstyrrelse, luft i maven, tør mund, udspilet mave
- angioødem (voldsom hævelse af hud og andre steder, som oftest læber og øjne)
- hårtab, kløe
- svind af muskelmasse, ledsmerter, muskelsmerter
- nyresten, nyrebetændelse (interstitiel nefritis), blod i urinen (hæmaturi), for meget protein i urinen, hyppig vandladning
- brystforstørrelse hos mænd
- brystmerter, utilpashed, feber
- søvnløshed

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

- gangforstyrrelser
- væskeophobninger
- forstørrelse af lever og milt
- muskelsmerter og muskelømhed på grund af svaghed, der ikke er forårsaget af motion
- nyresmerter

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Du må ikke åbne brevet, før det skal anvendes.

Efter opblanding med mad eller drikke, kan blandingen opbevares i op til 1 time ved stuetemperatur (ikke over 30°C).

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

REYATAZ indeholder:

- - Aktivt stof: atazanavir. Hvert brev indeholder 50 mg atazanavir (som sulfat).
- - Øvrige indholdsstoffer: aspartam (E951), saccharose og Appelsin-vaniljesmagsstof.

Udseende og pakningsstørrelser

Hvert brev med REYATAZ oralt pulver indeholder 50 mg atazanavir.

Der findes en pakningsstørrelse: 1 æske med 30 breve.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories,
Unit 12, The Distribution Centre, Shannon Industrial Estate,
Shannon, Co. Clare,
Irland

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

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 9206 550

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 372 640 1030

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 2078 508

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 371 67708347

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Storbritannien

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

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

Brugsanvisning

Følgende anvisninger fortæller, hvordan du tilbereder og giver en dosis REYATAZ oralt pulver. Det er vigtigt, at du har læst og forstået disse anvisninger, før du giver medicinen til dit barn. Dit barns læge vil fastlægge den rigtige dosis ud fra barnets alder og vægt.

Du skal altid give barnet denne medicin inden for 60 minutter efter, du har blandet den.

Før du giver medicinen

1. Bestem dosis og det nødvendige antal breve med REYATAZ oralt pulver (se afsnit 3 Sådan skal du tage REYATAZ).
2. Bank let på brevet før brug. Klip langs den stiplede linje.
3. Vælg en af nedenstående måder, hvorpå du kan give dit barn REYATAZ oralt pulver. Du kan også anvende en større mængde modermælkserstatning, væske eller mad. Du skal sikre dig, at dit barn indtager al den modermælkserstatning, væske eller mad, som indeholder medicin.

Tilberedning og indgivelse af medicinen sammen med modermælkserstatning i en medicinkop eller lille beholder og en mundsprøjte (spørg efter en mundsprøjte på apoteket):

1. Hæld indholdet af brevene i en medicinkop eller lille beholder.
2. Tilsæt 10 ml tilberedt modermælkserstatning og rør rundt med en ske.
3. Stik spidsen af mundsprøjten ned i blandingen og træk stemplet tilbage, indtil den nødvendige mængde modermælkserstatning er trukket op i sprøjten.
4. Placer sprøjten i barnets mund ind mod kinden og tryk stemplet ned for at give medicinen.
5. Hæld yderligere 10 ml tilberedt modermælkserstatning i koppen eller beholderen for at skylle det resterende REYATAZ oralt pulver ud af koppen.
6. Stik spidsen af sprøjten ned i blandingen og træk stemplet tilbage, indtil den nødvendige mængde modermælkserstatning er trukket op i sprøjten.
7. Placer sprøjten i barnets mund ind mod kinden og tryk stemplet ned for at give medicinen.
8. Giv barnet den anbefalede dosis ritonavir umiddelbart efter, du har givet REYATAZ oralt pulver.

Tilberedning og indgivelse af medicinen sammen med væske

1. Hæld indholdet af brevene i en lille drikkekop.
2. Tilsæt 30 ml væske og rør rundt med en ske.
3. Få barnet til at drikke blandingen.
4. Tilsæt yderligere 15 ml væske, rør rundt og få barnet til at drikke blandingen.
5. Hvis der anvendes vand, skal det indtages sammen med føde.

Tilberedning og indgivelse af medicinen sammen med mad

1. Hæld brevenes indhold i en lille beholder.
2. Tilsæt mindst en spiseskefuld mad og rør rundt.
3. Barnet mades med blandingen.
4. Tilsæt en ekstra spiseskefuld mad, rør rundt og mad barnet igen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du har spørgsmål vedrørende tilberedning eller indgivelse af en dosis REYATAZ oralt pulver.