

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 100 mg kapseli, kova
REYATAZ 150 mg kapseli, kova
REYATAZ 200 mg kapseli, kova
REYATAZ 300 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

REYATAZ 100 mg kapseli, kova

Yksi kapseli sisältää 100 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi kapseli sisältää 54,79 mg laktoosia.

REYATAZ 150 mg kapseli, kova

Yksi kapseli sisältää 150 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi kapseli sisältää 82,18 mg laktoosia.

REYATAZ 200 mg kapseli, kova

Yksi kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi kapseli sisältää 109,57 mg laktoosia.

REYATAZ 300 mg kapseli, kova

Yksi kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi kapseli sisältää 164,36 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

REYATAZ 100 mg kapseli, kova

Läpinäkymätön sininen ja valkoinen kapseli, jossa painatus valkoisella ja sinisellä musteella, ”BMS 100 mg” toisella puolella ja ”3623” toisella puolella kapselia.

REYATAZ 150 mg kapseli, kova

Läpinäkymätön sininen ja harmaansininen kapseli, jossa painatus valkoisella ja sinisellä musteella, ”BMS 150 mg” toisella puolella ja ”3624” toisella puolella kapselia.

REYATAZ 200 mg kapseli, kova

Läpinäkymätön sininen kapseli, jossa painatus valkoisella musteella, ”BMS 200 mg” toisella puolella ja ”3631” toisella puolella kapselia.

REYATAZ 300 mg kapseli, kova

Läpinäkymätön punainen ja sininen kapseli, jossa painatus valkoisella musteella, ”BMS 300 mg” toisella puolella ja ”3622” toisella puolella kapselia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset

Suosittelun REYATAZ-kapseleiden annostus on 300 mg kerran vuorokaudessa yhdessä ritonaviirin (100 mg kerran vuorokaudessa) ja ruoan kanssa. Ritonaviiri tehostaa atatsanaviirin farmakokinetiikkaa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). (Ks. myös kohta 4.4 Ritonaviirin lopettaminen ainoastaan rajatuissa olosuhteissa).

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

Atatsanaviirikapseleiden annos lapsille ja nuorille perustuu painoon, kuten taulukossa 1 on esitetty ja se ei saa ylittää suositeltua aikuisten annosta. REYATAZ-kapselit pitää ottaa ritonaviirin kanssa ja annos täytyy ottaa ruoan kanssa.

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

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

^a Ritonaviirikapselit, -tabletit tai -oraaliliuos.

Pediatriset potilaat (vähintään 3 kuukauden ikäiset ja vähintään 5 kg:n painoiset): REYATAZ-jauhe on tarkoitettu vähintään 3 kuukauden ikäisille ja vähintään 5 kg:n painoisille pediatrisille potilaille (ks. REYATAZ-jauheen valmisteyhteenveto). Potilaille, jotka ovat käyttäneet REYATAZ-jauhetta, suositellaan siirtymistä REYATAZ-kapseleiden käyttöön heti kun potilaat ovat kykeneviä toistuvasti nielemään kapseleita.

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen vaihdettaessa lääke muodosta toiseen. Tarkista annos kyseisen lääke muodon annostelutaulukosta (ks. REYATAZ-jauheen valmisteyhteenveto).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen. REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmää ei suositella hemodialyysipotilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmää ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin

yhdistelmää ei saa antaa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

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

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana:

Atatsanaviirialtistus saattaa jäädä riittämättömäksi REYATAZ 300 mg -annoksen ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmähoidossa, erityisesti silloin jos lääkeresistenssi heikentää atatsanaviirin tai koko hoito-ohjelman vaikutusta. Saatavilla olevien tietojen vähäisyyden ja raskaana olevissa potilaissa esiintyvän yksilöllisen vaihtelun vuoksi voidaan harkita lääkkeiden hoitopitoisuuksien seurantaan riittävän altistuksen varmistamiseksi.

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

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

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

Synnytyksen jälkeisenä aikana:

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

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

Pediatriset potilaat (alle 3 kuukauden ikäiset)

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

Antotapa

Suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Käyttö yhdessä rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

Samanaikainen käyttö gratsopreviiria sisältävien valmisteiden kanssa, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (ks. kohta 4.5).

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Muut samanaikaiset sairaudet

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

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

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

QT-ajan piteneminen: Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu annoksesta riippuvaa oireetonta PR-ajan pitenemistä REYATAZ-hoidon aikana. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan PR-ajan pitenemistä. Jos potilaalla on aikaisemmin todettu johtumishäiriöitä (toisen asteen tai vaikeampi AV-katkos tai haarakatkos), REYATAZ-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja sitä voidaan antaa vain, jos hoidon hyöty on suurempi kuin siitä aiheutuva haitta (ks. kohta 5.1). Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos REYATAZia käytetään

yhdessä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa ja/tai potilailla, joilla on riskitekijöitä (bradykardia, synnynnäinen pitkä QT-aika, elektrolyyttitasapainon häiriöitä, ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

Hemofiliaa sairastavat potilaat: A- ja B-hemofiliaa sairastavilla potilailla on havaittu verenvuotojen lisääntymistä, myös spontaaneja ihon hematoomia ja hemartrooseja, proteaasin estäjiä annettaessa. Joillekin potilaille annettiin lisää hyytymistekijää VIII. Yli puolessa raportoiduista tapauksista proteaasin estäjien käyttöä jatkettiin tai keskeytetty hoito aloitettiin uudelleen. Syy-yhteyttä hoitoon on epäilty, mutta vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Tämän vuoksi hemofiliapotilaille on kerrottava mahdollisesta verenvuotojen lisääntymisestä.

Paino ja metaboliset parametrit:

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

Kliinisissä tutkimuksissa REYATAZ (yhdessä ritonaviiriin kanssa tai yksinään) on aiheuttanut vähemmän dyslipidemiaa kuin vertailuvalmisteet.

Hyperbilirubinemia

REYATAZ-hoitoa saaneilla potilailla on todettu korjautuvia konjugoitumattoman bilirubiinin nousseita pitoisuuksia, jotka liittyvät UDP-glukuronosyyli transferaasin (UGT) estymiseen (ks. kohta 4.8). REYATAZ-hoitoa saavien potilaiden kohonneisiin bilirubiiniarvoihin liittyvää maksan aminotransferaasiarvojen nousua on syytä arvioida mahdollisten muiden syiden havaitsemiseksi. REYATAZ-hoidon korvaamista jollakin muulla retroviruslääkkeellä voidaan harkita, jos ikterus tai silmien kovakalvon keltaisuus häiritsee potilasta. Atatsanaviiriannoksen pienentämistä ei suositella, koska se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen.

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

Ritonaviiriin lopettaminen ainoastaan rajatuissa olosuhteissa

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

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

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

REYATAZ-valmisteen antamista ilman ritonaviiriä ei pidä harkita potilaille, joilla perushoito-ohjelma koostuu tenofoviiridisoproksiilista ja siihen liitetyistä muista atatsanaviiriin biologista hyötyosuutta vähentävistä lääkkeistä (ks. kohta 4.5 Ritonaviirihoito-ohjelman lopettaminen suositellusta yhdistelmähoitosta atatsanaviiriin kanssa) tai jos potilaan hoitomyöntyvyys on vaihtelevaa.

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

Sappikivitäuti

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

Krooninen munuaissairaus

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

Munuaiskivitäuti

REYATAZ-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu munuaiskivitäutia (ks. kohta 4.8). Jotkut potilaat tarvitsivat sairaalahoitoa lisähoitona, ja joillakin ilmeni komplikaatioita. Munuaiskivitäutiin on joissakin tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio tai munuaisten vajaatoiminta. Hoidon keskeyttämistä tai lopettamista voidaan harkita, jos munuaiskivitäudin merkkejä tai oireita ilmenee.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

Osteonekroosi

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

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

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

REYATAZia saaneilla potilailla on ilmoitettu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), *erythema multiforme*a, toksisia iho-oireita ja lääkeihottumaan liittyvää yleisoireista eosinofiilistä reaktiota (DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). Potilaille on kerrottava näiden sairauksien merkeistä ja oireista ja heitä on seurattava tarkoin ihoreaktioiden varalta. REYATAZ-hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma.

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

REYATAZ-valmisteen yhdistämistä atorvastatiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

REYATAZin yhteiskäyttöä nevirapiinin tai efavirensin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Jos REYATAZin ja NNRTI-lääkkeiden yhteiskäyttö on tarpeen, on harkittava REYATAZ-annoksen nostamista 400 mg:aan ja ritonaviiriannoksen 200 mg:aan, jos niitä annetaan yhdessä efavirensin kanssa, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

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

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

Vorikonatsolin samanaikaista käyttöä REYATAZin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon kanssa ei suositella, paitsi jos hyöty-riskisuhteen arviointi osoittaa, että vorikonatsolin käyttö on perusteltua (ks. kohta 4.5).

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

REYATAZin ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n metaboloimien glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koitua hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta) vaara.

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Turvallisuus

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

Teho

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

Apuaineet

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun REYATAZ-valmistetta annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, ritonaviirin metabolinen yhteisvaikutusprofiili saattaa olla hallitseva, koska ritonaviiri on voimakkaampi CYP3A4:n estäjä kuin atatsanaviiri. Ennen kuin REYATAZin ja ritonaviirin yhdistelmähoito aloitetaan, on tutustuttava ritonaviirin valmisteyhteenvedoon.

Atatsanaviiri metaboloituu maksassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. Se estää CYP3A4-entsyymin toimintaa. Siksi REYATAZia ei saa antaa yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeutinen indeksi. Tällaisia ovat: ketiapiini, lurasidoni, alfutsosiini, astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridiili, triatsolaami, suun kautta annettava midatsolaami ja torajyväalkaloidit, erityisesti ergotamiini ja dihydroergotamiini (ks. kohta 4.3).

REYATAZin samanaikainen käyttö gratsopreviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste, on vasta-aiheista, koska gratsopreviirin ja elbasviirin pitoisuudet plasmassa suurenevat ja gratsopreviirin pitoisuuden suurenemiseen voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3). REYATAZin samanaikainen käyttö glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien kiinteäannoksisten yhdistelmävalmisteiden kanssa on vasta-aiheista, koska glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuudet plasmassa suurenevat huomattavasti ja tähän voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).

Muut yhteisvaikutukset

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

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

Taulukko 2: REYATAZin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HCV-LÄÄKKEET		

<p>Gratsopreviiri 200 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri AUC ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atatsanaviiri C_{max} ↑12 % (↑1 %; ↑24 %) Atatsanaviiri C_{min} ↑23 % (↑13 % ↑134 %)</p> <p>Gratsopreviiri AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) Gratsopreviiri C_{max}: ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Gratsopreviiri C_{min}: ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %)</p> <p>Gratsopreviirin pitoisuus suureni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.</p>	<p>REYATAZin samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista, koska se suurentaa gratsopreviiripitoisuutta plasmassa huomattavasti ja samanaikaiseen käyttöön voi liittyä suurentunut ALAT-arvojen kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Elbasviiri 50 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri AUC ↑7 % (↓2 % ↑17 %) Atatsanaviiri C_{max} ↑2 % (↓4 %; ↑8 %) Atatsanaviiri C_{min} ↑15 % (↑2 % ↑29 %)</p> <p>Elbasviiri AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) Elbasviiri C_{max}: ↑315 % (↑246 % ↑397 %) Elbasviiri C_{min}: ↑545 % (↑451 % ↑654 %)</p> <p>Elbasviirin pitoisuus suureni, kun sitä annettiin samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.</p>	

<p>Sofosbuviiiri 400 mg / velpatasviiri 100 mg /voksilapreviiri 100 mg kerta-annoksena* (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuviiiri AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuviiiri C_{max}: ↑29 % (↑9 % ↑52 %)</p> <p>Velpatasviiri AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasviiri C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voksilapreviiri AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voksilapreviiri C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 70–143 %</p> <p>Atatsanaviirille ja ritonaviirille altistumisen vaikutusta ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↔ Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri</p> <p>REYATAZin/ritonaviirin ja sofosbuviiirin/velpatasviirin/voksilapreviirin yhteisvaikutuksen mekanismi on OATP1B:n, Pgp:n ja CYP3A:n esto.</p>	<p>REYATAZin samanaikaisen käytön voksilapreviiriä sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan voksilapreviirin pitoisuutta. REYATAZin samanaikaista käyttöä voksilapreviiriä sisältävien valmisteiden kanssa ei suositella.</p>
<p>Glekapreviiri 300 mg / pibrentasviiri 120 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg x 1*)</p>	<p>Glekapreviiri AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glekapreviiri C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glekapreviiri C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasviiri AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasviiri C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasviiri C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Atatsanaviirin ja ritonaviirin vaikutuksesta ensimmäiseen glekapreviiri- ja pibrentasviiriannokseen on raportoitu.</p>	<p>REYATAZin samanaikainen käyttö glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa on vasta-aiheista, koska glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuudet plasmassa suurenevat huomattavasti ja tähän voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).</p>
<p>RETROVIRUSLÄÄKKEET</p>		
<p><i>Proteaasin estäjät:</i> REYATAZin/ritonaviirin ja muiden proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, mutta sen epäillään suurentavan altistusta proteaasin estäjille. Tällaista yhteiskäyttöä ei sen vuoksi suositella.</p>		

<p>Ritonaviiri 100 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1)</p> <p>Tutkimukset tehtiin HIV-potilailla</p>	<p>Atatsanaviiri AUC: ↑250 % (↑144 %; ↑403 %)* Atatsanaviiri C_{max}: ↑120 % (↑56 %; ↑211 %)* Atatsanaviiri C_{min}: ↑713 % (↑359 %; ↑1 339 %)*</p> <p>*Yhdistetyssä analyysissä atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg (n = 33) verrattiin atatsanaviiriin 400 mg ilman ritonaviiria (n = 28). Atatsanaviirin ja ritonaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>Ritonaviiria (100 mg kerran vuorokaudessa) käytetään atatsanaviirin farmakokinetiikan tehostajana.</p>
<p>Indinaviiri</p>	<p>Indinaviirin käyttöön liittyy UGT:n estymisestä johtuvia kohonneita konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksia.</p>	<p>REYATAZin ja indinaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p><i>Nukleosidiset/nukleotidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i></p>		
<p>Lamivudiini 150 mg x 2 + tsidovudiini 300 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1)</p>	<p>Merkitseviä lamivudiini- ja tsidovudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.</p>	<p>Näiden tietojen perusteella ja koska ritonaviiri ei todennäköisesti vaikuta merkittävästi NRTI-lääkkeiden farmakokinetikkaan, näiden valmisteiden ja REYATAZin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksia.</p>
<p>Abakaviiri</p>	<p>Abakaviirin ja REYATAZin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi abakaviirin pitoisuutta.</p>	

<p>Didanosiiini (puskuroidut tabletit) 200 mg / stavudiini 40 mg, molemmat kerta-annoksena (atatsanaviiri 400 mg kerta-annoksena)</p>	<p>Atatsanaviiri, samanaikaisesti ddI + d4T -yhdistelmän kanssa (tyhjään mahaan) Atatsanaviiri AUC ↓87 % (↓92 %; ↓79 %) Atatsanaviiri C_{max} ↓89 % (↓94 %; ↓82 %) Atatsanaviiri C_{min} ↓84 % (↓90 %; ↓73 %)</p> <p>Atatsanaviiri, 1 tunti ddI+d4T-yhdistelmän jälkeen (tyhjään mahaan) Atatsanaviiri AUC ↔3 % (↓36 %; ↑67 %) Atatsanaviiri C_{max} ↑12 % (↓33 %; ↑18 %) Atatsanaviiri C_{min} ↔3 % (↓39 %; ↑73 %)</p> <p>Atatsanaviirin pitoisuus pieneni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiiinin (puskuroidut tabletit) ja stavudiinin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun pH nousee puskuroitujen didanosiiinitablettien sisältämän happamuutta vähentävän aineen vaikutuksesta. Merkittäviä didanosiiini- ja stavudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.</p>	<p>Didanosiiini tulisi ottaa ilman ruokaa 2 tunnin kuluttua siitä, kun REYATAZ on otettu ruoan kanssa. Stavudiinin ja REYATAZin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi stavudiinin pitoisuutta.</p>
<p>Didanosiiini (enterokapselit) 400 mg kerta-annoksena (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Didanosiiini (ruoan kanssa) Didanosiiini AUC ↓34 % (↓41 %; ↓27 %) Didanosiiini C_{max} ↓38 % (↓48 %; ↓26 %) Didanosiiini C_{min} ↑25 % (↓8 %; ↑69 %)</p> <p>Atatsanaviirin pitoisuus ei muuttunut merkittävästi, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiiini-enterokapseleiden kanssa, mutta ruoka pienensi didanosiiinin pitoisuutta.</p>	

<p>Tenofoviirisoprosiilifumaraatti 300 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>300 mg tenofoviirisoprosiilifumaraattia vastaa 245 mg:aa tenofoviirisoprosiilia.</p> <p>Tutkimukset tehtiin HIV-potilailla</p>	<p>Atatsanaviiri AUC ↓22 % (↓35 %; ↓6 %) *</p> <p>Atatsanaviiri C_{max} ↓16 % (↓30 %; ↔0 %) *</p> <p>Atatsanaviiri C_{min} ↓23 % (↓43 %; ↑2 %) *</p> <p>*Useiden kliinisten tutkimusten yhdistetyssä analyysissä verrattiin atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg) yhdessä tenofoviirisoprosiilifumaraatin (300 mg) kanssa (n = 39) pelkkään atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään 300/100 mg (n = 33).</p> <p>Tenofoviirisoprosiilifumaraattiin yhdistetyn REYATAZin/ritonaviirin teho on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa 045 aiemmin hoitoa saaneilla potilailla ja kliinisessä tutkimuksessa 138 aiemmin hoitamattomilla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Atatsanaviirin ja tenofoviirisoprosiilifumaraatin yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta.</p>	<p>Kun tenofoviirisoprosiilifumaraattia käytetään samanaikaisesti, suosituksena on, että REYATAZ 300 mg annetaan yhdessä ritonaviirin 100 mg ja tenofoviirisoprosiilifumaraatin 300 mg kanssa (kaikki yhtenä annoksena ruoan kanssa).</p>
<p>Tenofoviirisoprosiilifumaraatti 300 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>300 mg tenofoviirisoprosiilifumaraattia vastaa 245 mg:aa tenofoviirisoprosiilia.</p>	<p>Tenofoviirisoprosiilifumaraatti AUC ↑37 % (↑30 %; ↑45 %)</p> <p>Tenofoviirisoprosiilifumaraatti C_{max} ↑34 % (↑20 %; ↑51 %)</p> <p>Tenofoviirisoprosiilifumaraatti C_{min} ↑29 % (↑21 %; ↑36 %)</p>	<p>Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin tenofoviirisoprosiilifumaraatista johtuvien haittavaikutusten, kuten munuaistoiminnan häiriöiden, varalta.</p>
<p><i>Muut kuin nukleosidiset käänteisopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i></p>		
<p>Efavirentsi 600 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↔0 % (↓9 %; ↑10 %)*</p> <p>Atatsanaviiri C_{max} ↑17 % (↑8 %; ↑27 %)*</p> <p>Atatsanaviiri C_{min} ↓42 % (↓51 %; ↓31 %)*</p>	<p>Efavirentsin ja REYATAZin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>

<p>Efavirentsi 600 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 200 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa Atatsanaviiri AUC ↔6 % (↓10 %; ↑26 %)*/** Atatsanaviiri C_{max} ↔9 % (↓5 %; ↑26 %)*/** Atatsanaviiri C_{min} ↔12 % (↓16 %; ↑49 %)*/** *Verrattuna yhdistelmään REYATAZ 300 mg / ritonaviiri 100 mg (kerran vuorokaudessa illalla) ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviirin C_{min}-arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Efavirentsin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon. ** perustuu historialliseen vertailuun.</p>	
<p>Nevirapiini 200 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>Tutkimus tehtiin HIV-potilailla</p>	<p>Nevirapiini AUC ↑26 % (↑17 %; ↑36 %) Nevirapiini C_{max} ↑21 % (↑11 %; ↑32 %) Nevirapiini C_{min} ↑35 % (↑25 %; ↑47 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓19 % (↓35 %; ↑2 %)* Atatsanaviiri C_{max} ↔2 % (↓15 %; ↑24 %)* Atatsanaviiri C_{min} ↓59 % (↓73 %; ↓40 %)*</p> <p>*Verrattuna REYATAZ/ritonaviiri 300/100 mg -yhdistelmään ilman nevirapiinia. Tämä atatsanaviirin C_{min}-arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Nevirapiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon.</p>	<p>Nevirapiinin ja REYATAZin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p><i>Integraasientsyymien estäjät</i></p>		
<p>Raltegraviiri 400 mg x 2 (atatsanaviiri/ritonaviiri)</p>	<p>Raltegraviiri AUC ↑41 % Raltegraviiri C_{max} ↑24 % Raltegraviiri C_{12h} ↑77 %</p> <p>Mekanismi on UGT1A1:n esto.</p>	<p>Raltegraviiriannosta ei tarvitse muuttaa.</p>

HCV-proteasasin estäjät

Bosepreviiri 800 mg x 3/vrk
(atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri
100 mg x 1/vrk)

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

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

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

Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö bosepreviirin kanssa pienensi altistusta atatsanaviirille, mihin saattaa liittyä tehon heikkeneminen ja HIV:n hallinnan menettäminen. Tällaista samanaikaista käyttöä voidaan harkita tapauskohtaisesti tarpeen mukaan potilaille, joiden HI-viruskuorma on pienentynyt ja joiden HI-viruskanta ei odotettavasti ole resistentti HIV-hoidolle. HIV-suppression kliinistä ja laboratorioseuranta on syytä lisätä.

ANTIBIOOTIT		
<p>Klaritromysiini 500 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1)</p>	<p>Klaritromysiini AUC ↑94 % (↑75 %; ↑116 %) Klaritromysiini C_{max} ↑50 % (↑32 %; ↑71 %) Klaritromysiini C_{min} ↑160 % (↑135 %; ↑188 %)</p> <p>14-OH klaritromysiini 14-OH klaritromysiini AUC ↓70 % (↓74 %; ↓66 %) 14-OH klaritromysiini C_{max} ↓72 % (↓76 %; ↓67 %) 14-OH klaritromysiini C_{min} ↓62 %; (↓66 %; ↓58 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↑28 % (↑16 %; ↑43 %) Atatsanaviiri C_{max} ↔6 % (↓7 %; ↑20 %) Atatsanaviiri C_{min} ↑91 % (↑66 % ↑121 %)</p> <p>Jos klaritromysiiniannosta pienennetään, 14- OH klaritromysiinin pitoisuus saattaa laskea terapeuttisen tason alapuolelle. Klaritromysiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>Suosituksia annoksen pienentämisestä ei voida antaa, joten varovaisuutta on noudatettava, jos REYATAZia annetaan samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.</p>
SIENILÄÄKKEET		
<p>Ketokonatsoli 200 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)</p>	<p>Merkitsevää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu.</p>	<p>Ketokonatsolia ja itrakonatsolia on käytettävä varoen yhdessä REYATAZin/ritonaviirin kanssa, suurten ketokonatsoli- ja itrakonatsoliannosten (> 200 mg/vrk) käyttöä ei suositella.</p>
<p>Itrakonatsoli</p>	<p>Ketokonatsolin tavoin myös itrakonatsoli on sekä CYP3A4:n voimakas estäjä että sen substraatti.</p>	
	<p>Muista tehosteaineen kanssa annettavista proteaasin estäjistä ja ketokonatsolista saadut tiedot, joiden mukaan ketokonatsolin AUC nousi kolminkertaiseksi, viittaavat siihen, että REYATAZin/ritonaviirin voidaan odottaa suurentavan ketokonatsolin tai itrakonatsolin pitoisuutta.</p>	

<p>Vorikonatsoli 200 mg x 2 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>Henkilöt, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli.</p>	<p>Vorikonatsoli AUC ↓33 % (↓42 % ↓22 %) Vorikonatsoli C_{max} ↓10 % (↓22 % ↓4 %) Vorikonatsoli C_{min} ↓39 % (↓49 % ↓28 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓12 % (↓18 % ↓5 %) Atatsanaviiri C_{max} ↓13 % (↓20 % ↓4 %) Atatsanaviiri C_{min} ↓20 % (↓28 % ↓10 %)</p> <p>Ritonaviiri AUC ↓12 % (↓17 % ↓7 %) Ritonaviiri C_{max} ↓9 % (↓17 %↔0 %) Ritonaviiri C_{min} ↓25 % (↓35 % ↓14 %)</p> <p>Suurimmalla osalla potilaista, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, sekä vorikonatsolin että atatsanaviirin altistukset odotettavasti pienenevät.</p>	<p>Vorikonatsolin yhteiskäyttöä REYATAZin ja ritonaviirin kanssa ei suositella, jollei hoidon hyöty-riskisuhteen arviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä (ks. kohta 4.4).</p> <p>Jos potilas tarvitsee vorikonatsolihoitoa, hänen CYP2C19-genotyypinsä on määritettävä, jos mahdollista.</p> <p>Jos yhdistelmähoitoa ei voida välttää, suositellaan seuraavaa CYP2C19-statuksen mukaan:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jos potilaalla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, suositellaan tiivistä kliinistä seurantaa sekä vorikonatsolin (kliiniset merkit) että atatsanaviirin (virologinen vaste) tehon häviämisen suhteen. - jos potilaalla ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, suositellaan vorikonatsoliin liittyvien haittatapahtumien tiivistä
---	---	--

<p>Vorikonatsoli 50 mg x 2 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>Henkilöt, joilla ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia.</p>	<p>Vorikonatsoli AUC ↑561 % (↑451 % ↑699 %) Vorikonatsoli C_{max} ↑438 % (↑355 % ↑539 %) Vorikonatsoli C_{min} ↑765 % (↑571 % ↑1020 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓20 % (↓35 % ↓3 %) Atatsanaviiri C_{max} ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) Atatsanaviiri C_{min} ↓31 % (↓46 % ↓13 %)</p> <p>Ritonaviiri AUC ↓11 % (↓20 % ↓1 %) Ritonaviiri C_{max} ↓11 % (↓24 % ↑4 %) Ritonaviiri C_{min} ↓19 % (↓35 % ↑1 %)</p> <p>Pienellä määrällä potilaita ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, ja heillä vorikonatsolialtistus odotettavasti suurenee merkittävästi.</p>	<p>seurantaa kliinisesti ja laboratoriotestien avulla.</p> <p>Jos genotyypin määrittäminen ei voida tehdä, hoidon turvallisuutta ja tehoa on seurattava kaikin keinoin.</p>
<p>Flukonatsoli 200 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviirin ja flukonatsolin pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi, kun REYATAZia/ritonaviiria annettiin samanaikaisesti flukonatsolin kanssa.</p>	<p>Flukonatsolin ja REYATAZin annostusta ei tarvitse muuttaa.</p>

MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
<p>Rifabutiini 150 mg x 2 viikossa (atatsanaviiri 300 mg x 1 ja ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Rifabutiini AUC ↑48 % (↑19 %; ↑84 %)** Rifabutiini C_{max} ↑149 % (↑103 %; ↑206 %)** Rifabutiini C_{min} ↑40 % (↑5 %; ↑87 %)**</p> <p>25-O-desasetyyli-rifabutiini AUC ↑990 % (↑714 %; ↑1361 %)** 25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{max} ↑677 % (↑513 %; ↑883 %)** 25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{min} ↑1 045 % (↑715 %; ↑1 510 %)**</p> <p>**Verrattuna rifabutiiniannokseen 150 mg x 1. Rifabutiinin ja 25-O-desasetyyli-rifabutiinin kokonais-AUC ↑119 % (↑78 %; ↑169 %).</p> <p>Tutkimuksissa ei ole osoitettu rifabutiinin vaikuttavan atatsanaviirin farmakokinetiikkaan.</p>	<p>REYATAZia käytettäessä, suositeltava rifabutiiniannos on 150 mg kolme kertaa viikossa tiettyinä viikonpäivinä (kuten esim. maanantai–keskiviikko–perjantai). Rifabutiiniin liittyviä haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja suonikalvoston tulehdusta, on syytä tarkkailla huolellisesti, sillä niiden esiintymisen tiedetään lisääntyneen rifabutiinia käytettäessä. Rifabutiiniannosta on syytä laskea 150 mg:aan kaksi kertaa viikossa potilailla, jotka eivät siedä annosta 150 mg kolme kertaa viikossa. On syytä muistaa, että annos 150 mg kaksi kertaa viikossa ei mahdollisesti ole optimaalinen ja voi sen vuoksi aiheuttaa rifamysiiniresistenssiriskin ja hoidon epäonnistumisen. Annosmuutoksia ei tarvita REYATAZin suhteen.</p>
<p>Rifampisiini</p>	<p>Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori, ja sen on osoitettu pienentävän atatsanaviirin AUC-arvoa 72 %, mikä voi johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun pienentyneitä pitoisuuksia yritettiin korjata suurentamalla REYATAZin tai muiden ritonaviiriin yhdistettyjen proteaasin estäjien annosta, maksareaktioita esiintyi runsaasti.</p>	<p>Rifampisiinin käyttö yhdessä REYATAZin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
PSYKOOSILÄÄKKEET		
<p>Ketiapiini</p>	<p>Koska REYATAZ estää CYP3A4:ää, ketiapiinipitoisuus odotettavasti suurenee.</p>	<p>Ketiapiinin käyttö yhdessä REYATAZin kanssa on vasta-aiheista, koska REYATAZ voi lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta. Plasman ketiapiinipitoisuuden suureneminen voi johtaa koomaan (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Lurasidoni</p>	<p>REYATAZ odotettavasti suurentaa lurasidonin pitoisuutta plasmassa CYP3A4:n eston vuoksi.</p>	<p>Lurasidonin käyttö yhdessä REYATAZin kanssa on vasta-aiheista, koska se voi lisätä lurasidoniin liittyvää toksisuutta (ks. kohta 4.3).</p>

LIIKAHAPPOISUUTTA VÄHENTÄVÄT LÄÄKKEET

H₂-reseptorin salpaajat

Ilman tenofoviiria

HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1

Potilaat, jotka eivät käytä tenofoviiria: Jos potilas saa REYATAZ 300 mg- / ritonaviiri 100 mg -yhdistelmähoidon kanssa samanaikaisesti H₂-reseptorin salpaajaa, pitää H₂-reseptorin salpaajaa käyttää annoksella, joka ei ylitä annosta 20 mg x 2 famotidiinia tai sitä vastaavaa tasoa. Jos tarvitaan suurempaa H₂-reseptorin salpaajan annosta (esim. 40 mg x 2 famotidiinia tai vastaavaa tasoa), on harkittava REYATAZ-/ritonaviiriannoksen suurentamista 300/100 mg:sta 400/100 mg:aan.

Famotidiini 20 mg x 2

Atatsanaviiri AUC ↓18 % (↓25 %; ↑1 %)
Atatsanaviiri C_{max} ↓20 % (↓32 %; ↓7 %)
Atatsanaviiri C_{min} ↔1 % (↓16 %; ↑18 %)

Famotidiini 40 mg x 2

Atatsanaviiri AUC ↓23 % (↓32 %; ↓14 %)
Atatsanaviiri C_{max} ↓23 % (↓33 %; ↓12 %)
Atatsanaviiri C_{min} ↓20 % (↓31 %; ↓8 %)

Terveillä vapaaehtoisilla atatsanaviiri/ritonaviiri suuremmalla annoksella 400/100 mg x 1

Famotidiini 40 mg x 2

Atatsanaviiri AUC ↔3 % (↓14 %; ↑22 %)
Atatsanaviiri C_{max} ↔2 % (↓13 %; ↑8 %)
Atatsanaviiri C_{min} ↓14 % (↓32 %; ↑8 %)

Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (300 mg x 1) kanssa (vastaa 245 mg:aa tenofoviiridisoproksiilia)

HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1		Tenofoviirisoprosiilifumaraattia käyttävät potilaat: Jos potilas saa REYATAZin/ritonaviirin yhdistelmähoitoa samanaikaisesti sekä tenofoviirisoprosiilifumaraatin että H ₂ -reseptorin salpaajan kanssa, suositellaan REYATAZ-annoksen nostamista 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa. Annosta, joka vastaa 40 mg:aa famotidiinia kahdesti vuorokaudessa, ei saa ylittää.
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↓21 % (↓34 %; ↓4 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↓21 % (↓36 %; ↓4 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↓19 % (↓37 %; ↑5 %)*	
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↓24 % (↓36 %; ↓11 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↓23 % (↓36 %; ↓8 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↓25 % (↓47 %; ↑7 %)*	
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suuremmalla annoksella 400/100 mg x 1		
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↑18 % (↑6,5 %; ↑30 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↑18 % (↑6,7 %; ↑31 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↑24 % (↑10 %; ↑39 %)*	

Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↔2,3 % (↓13 %; ↑10 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↔5 % (↓17 %; ↑8,4 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↔1,3 % (↓10 %; ↑15 %)*	
	<p>*Verrattuna atatsanaviirin 300 mg x 1 ja ritonaviirin 100 mg x 1 yhdistelmään käytettynä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kerta-annoksen kanssa ruoan yhteydessä otettuna. Kun verrataan atatsanaviirin 300 mg x 1 ja ritonaviirin 100 mg x 1 yhdistelmään <i>ilman tenofoviiridisoproksiilifumaraattia</i>, atatsanaviirin pitoisuuksien voidaan odottaa lisäksi pienenevän noin 20 %:lla.</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee H₂-salppaajien vaikutuksesta.</p>	
<i>Protonipumpun estäjät</i>		
Omepratsoli 40 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri (aamup.): 2 tuntia omepratsolin jälkeen Atatsanaviiri AUC ↓61 % (↓65 %; ↓55 %) Atatsanaviiri C _{max} ↓66 % (↓62 %; ↓49 %) Atatsanaviiri C _{min} ↓65 % (↓71 %; ↓59 %)	REYATAZin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjien kanssa ei suositella. Jos katsotaan, että samanaikainen käyttö protonipumpun estäjien kanssa on välttämätöntä, potilaan tilaa on seurattava tarkoin, ja REYATAZ-annos on nostettava

<p>Omepratsoli 20 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri (aamup.): 1 tunti omepratsolin jälkeen Atatsanaviiri AUC ↓30 % (↓43 %; ↓14 %)* Atatsanaviiri C_{max} ↓31 % (↓42 %; ↓17 %)* Atatsanaviiri C_{min} ↓31 % (↓46 %; ↓12 %)*</p> <p>*Verrattuna atatsanaviiri/ritonaviiriyhdistelmään (300/100 mg x 1). AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen lasku ei pienentynyt, kun suurempi REYATAZ/ritonaviiriannos (400/100 mg kerran vuorokaudessa) annettiin 12 tuntia ennen omepratsolia tai 12 tuntia sen jälkeen. Muita protonipumpun estäjiä ei ole tutkittu, mutta tulokset ovat todennäköisesti samansuuntaisia myös niitä käytettäessä. Tämä atatsanaviiripitoisuuksien pieneneminen voi vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee protonipumpun estäjien vaikutuksesta.</p>	<p>400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa; protonipumpun estäjän annos ei saa ylittää tasoa, joka vastaa 20 mg omepratsolia (ks. kohta 4.4).</p>
<p><i>Antasidit</i></p>		
<p>Antasidit ja puskuroidut valmisteet</p>	<p>Mahalaukun pH:n nousu saattaa pienentää atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa, jos antasideja tai puskuroituja lääkevalmisteita annetaan yhtäaikaan REYATAZin kanssa.</p>	<p>REYATAZ tulisi antaa 2 tuntia ennen antasideja tai puskuroituja valmisteita tai tunti niiden jälkeen.</p>
<p>ALFA-1-ADRENORESEPTORIN ANTAGONISTIT</p>		
<p>Alfutsosiini</p>	<p>Alfutsosiinipitoisuus voi suurentua, mikä voi aiheuttaa hypotensiota. Yhteisvaikutus perustuu REYATAZin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>Alfutsosiinin ja REYATAZin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>ANTIKOAGULANTIT</p>		
<p>Varfariini</p>	<p>REYATAZin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tai pienentää varfariinipitoisuutta.</p>	<p>INR-arvoa (International Normalised Ratio) tulisi seurata tarkoin REYATAZ-hoidon aikana, erityisesti hoitoa aloitettaessa.</p>
<p>EPILEPSIALÄÄKKEET</p>		

Karbamatsepiini	REYATAZ saattaa suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta CYP3A4:n eston vuoksi. Karbamatsepiinin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus REYATAZille pienenee.	Varovaisuutta on noudatettava, jos karbamatsepiinia käytetään yhdessä REYATAZin kanssa. Seuraa tarvittaessa seerumin karbamatsepiinipitoisuutta ja muuta annosta sen mukaan. Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
Fenytoiini, fenobarbitaali	Ritonaviiri saattaa pienentää plasman fenytoiini- ja/tai fenobarbitaalipitoisuutta, koska se indusoi CYP2C9:ää ja CYP2C19:ää. Fenytoiiniin/fenobarbitaalin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus REYATAZille pienenee.	Varovaisuutta on noudatettava, jos fenobarbitaalia ja fenytoiinia käytetään yhdessä REYATAZin/ritonaviirin kanssa. Kun REYATAZia/ritonaviiria annetaan yhdessä joko fenytoiinin tai fenobarbitaalin kanssa, fenytoiinin tai fenobarbitaalin annosta on ehkä muutettava. Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
Lamotrigiini	Lamotrigiinin ja REYATAZin/ritonaviirin yhteiskäyttö voi pienentää plasman lamotrigiinipitoisuutta UGT1A4:n induktion vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos lamotrigiinia käytetään yhdessä REYATAZin/ritonaviirin kanssa. Seuraa tarvittaessa lamotrigiinipitoisuutta ja muuta annosta sen mukaan.
SYÖPÄLÄÄKKEET JA IMMUNOSUPPRESSIIVISET AINEET		
<i>Syöpälääkkeet</i>		
Irinotekaani	Atatsanaviiri estää UGT:n toimintaa ja saattaa vaikuttaa irinotekaatin metaboliaan ja lisätä siten irinotekaatin toksisia vaikutuksia.	Jos REYATAZia annetaan samanaikaisesti irinotekaatin kanssa, potilaiden tilaa on seurattava tarkoin irinotekaatin johtuvien haittatapahtumien varalta.
<i>Immunosuppressiiviset aineet</i>		
Siklosporiini Takrolimuusi Sirolimuusi	Näiden immunosuppressiivisten aineiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti REYATAZin kanssa, mikä johtuu CYP3A4:n estymisestä.	Näiden lääkeaineiden terapeuttisia pitoisuuksia tulee seurata usein, kunnes pitoisuudet plasmassa ovat vakiintuneet.

SYDÄN- JA VERISUONILÄÄKKEET		
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Amiodaroni Systeminen lidokaiini Kinidiini	Näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan yhtäaikaan REYATAZin kanssa. Amiodaronin tai systeemisen lidokaiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A:n estymiseen. Kinidiinillä on kapea terapeutinen pitoisuusalue, eikä sitä saa käyttää samanaikaisesti REYATAZin aiheuttaman mahdollisen CYP3A:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on syytä noudattaa ja seurata terapeutisia pitoisuuksia, mikäli mahdollista. Kinidiinin samanaikainen käyttö ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
<i>Kalsiuminestäjät</i>		
Bepridiili	REYATAZia ei saa antaa yhdessä sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeutinen alue.	Samanaikainen käyttö bepridiilin kanssa ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
Diltiatseemi 180 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Diltiatseemi AUC ↑125 % (↑109 %; ↑141 %) Diltiatseemi C _{max} ↑98 % (↑78 %; ↑119 %) Diltiatseemi C _{min} ↑142 % (↑114 %; ↑173 %) Desasetyyli-diltiatseemi AUC ↑165 % (↑145 %; ↑187 %) Desasetyyli-diltiatseemi C _{max} ↑172 % (↑144 %; ↑203 %) Desasetyyli-diltiatseemi C _{min} ↑121 % (↑102 %; ↑142 %) Merkittävää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu. Pisin PR-aika piteni enemmän kuin pelkkää atatsanaviiria annettaessa. Diltiatseemin yhteiskäyttöä REYATAZin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Diltiatseemin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Diltiatseemiannosta tulisi pienentää aluksi 50 % ja titrata tarvittaessa myöhemmin, ja EKG-käyrää on seurattava.
Verapamiili	REYATAZ saattaa nostaa verapamiilin pitoisuutta seerumissa CYP3A4:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos verapamiilia annetaan yhtäaikaan REYATAZin kanssa.

KORTIKOSTEROIDIT		
<p>Flutikasonipropionaatti nenän kautta 50 µg neljästi vuorokaudessa 7 vrk ajan (ritonaviiri 100 mg:n kapseleina x 2)</p>	<p>Flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa nousivat merkittävästi, kun taas kortisolitasot alenivat noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan suurempia, kun flutikasonipropionaatti annetaan inhalaationa. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, myös Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa, on raportoitu potilailla, jotka saavat ritonaviiria samanaikaisesti inhalaationa tai nenän kautta annetun flutikasonipropionaatin kanssa. Tämä on mahdollista myös muiden P450 3A -reittiä metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budesonidin, käytön yhteydessä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei vielä tunneta. Yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>REYATAZin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä glukokortikoidien kanssa ei suositella, paitsi jos hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin kortikosteroidin systeemisten vaikutusten riski (ks. kohta 4.4). Glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seurantaa on harkittava paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoniin). Lisäksi glukokortikoidihoitoa lopetettaessa voi olla tarpeen pienentää annosta vähitellen pitemmän ajan kuluessa.</p>
EREKTIOHÄIRIÖLÄÄKKEET		
<i>PDE5-estäjät</i>		
<p>Sildenafilfiili, tadalafilfiili, vardenafiili</p>	<p>Sildenafilfiili, tadalafilfiili ja vardenafiili metaboloituvat CYP3A4-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö REYATAZin kanssa voi nostaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5:een liittyviä haittavaikutuksia, kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia. Tämä yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>Potilaita on varoitettava näistä mahdollisista haittavaikutuksista, silloin kun he käyttävät PDE5-estäjää erektiohäiriön hoitoon samanaikaisesti REYATAZin kanssa (ks. kohta 4.4). Katso myös lisätietoja REYATAZin samanaikaisesta annosta sildenafilfiilin kanssa jäljempänä tässä taulukossa kohdasta KEUHKOVERENPAINETAUT I.</p>
ROHDOSVALMISTEET		
<p>Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Mäkikuisman samanaikainen käyttö REYATAZin kanssa voi pienentää merkittävästi atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa. Tämä vaikutus saattaa johtua CYP3A4:n induktiosta, ja se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.3).</p>	<p>REYATAZia ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa sisältävien valmisteiden kanssa.</p>

HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET

<p>Etinyyliestradioli 25 µg + norgestimaatti (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Etinyyliestradioli AUC ↓19 % (↓25 %; ↓13 %) Etinyyliestradioli C_{max} ↓16 % (↓26 %; ↓5 %) Etinyyliestradioli C_{min} ↓37 % (↓45 %; ↓29 %)</p> <p>Norgestimaatti AUC ↑85 % (↑67 %; ↑105 %) Norgestimaatti C_{max} ↑68 % (↑51 %; ↑88 %) Norgestimaatti C_{min} ↑102 % (↑77 %; ↑131 %)</p> <p>Vaikka etinyyliestradiolin pitoisuus suureni, kun sitä käytettiin ainoastaan atatsanaviirin kanssa, mikä johtuu atatsanaviirin aiheuttamasta sekä UGT:n että CYP3A4:n estymisestä, niin nettovaikutuksena käytettäessä atatsanaviirin/ritonaviirin yhdistelmää oli etinyyliestradiolin pitoisuuden pieneneminen, mikä johtuu ritonaviirin indusoivasta vaikutuksesta.</p> <p>Progестиinialtistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.</p>	<p>Kun oraalista ehkäisyvalmistetta käytetään samanaikaisesti REYATAZin/ritonaviirin kanssa, suositellaan että oraallinen ehkäisyvalmiste sisältää vähintään 30 µg etinyyliestradiolia ja potilasta muistutetaan noudattamaan tarkasti ehkäisyvalmisteen annosteluun liittyviä hoito-ohjeita.</p> <p>REYATAZin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tai jotain muuta progestogeeniä kuin norgestimaattia sisältävien oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu ja sen vuoksi niitä on vältettävä. Vaihtoehtoisia luotettavaa ehkäisykeinoja suositellaan.</p>
<p>Etinyyliestradioli 35 µg + noretisteroni (atatsanaviiri 400 mg x 1)</p>	<p>Etinyyliestradioli AUC ↑48 % (↑31 % ↑68 %) Etinyyliestradioli C_{max} ↑15 % (↓1 % ↑32 %) Etinyyliestradioli C_{min} ↑91 % (↑57 % ↑133 %)</p> <p>Noretisteroni AUC ↑110 % (↑68 % ↑162 %) Noretisteroni C_{max} ↑67 % (↑42 % ↑196 %) Noretisteroni C_{min} ↑262 % (↑157 % ↑409 %)</p> <p>Progестиinialtistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.</p>	

LIPIDIPITOISUUTTA PIENENTÄVÄT LÄÄKKEET		
<i>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</i>		
Simvastatiini Lovastatiini	Simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia on erittäin riippuvainen CYP3A4-entsyymistä, joten niiden pitoisuudet voivat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti REYATAZin kanssa.	Simvastatiinia tai lovastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti REYATAZin kanssa suurentuneen myopatian ja myös rabdomyolyyysin vaaran vuoksi (ks. kohta 4.3).
Atorvastatiini	Atorvastatiini saattaa myös lisätä myopatian ja rabdomyolyyysin vaaraa, sillä se metaboloituu myös CYP3A4:n välityksellä.	Atorvastatiinin samanaikaista antoa REYATAZin kanssa ei suositella. Jos atorvastatiinin käyttöä pidetään ehdottoman välttämättömänä, on annettava pienin mahdollinen atorvastatiiniannos ja seurattava hoidon turvallisuutta tarkoin (ks. kohta 4.4).
Pravastatiini Fluvastatiini	Asiaa ei ole tutkittu, mutta altistus pravastatiinille tai fluvastatiinille saattaa suurentua, jos näitä lääkeaineita annetaan yhdessä proteaasin estäjien kanssa. Pravastatiini ei metaboloitu CYP3A4:n välityksellä. Fluvastatiini metaboloituu osittain CYP2C9:n välityksellä.	Varovaisuutta on noudatettava.
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	REYATAZin samanaikainen anto saattaa suurentaa salmeterolipitoisuutta ja lisätä salmeteroliin liittyviä haittatapahtumia. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Salmeterolin samanaikaista antoa REYATAZin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
OPIOIDIT		
Buprenorfiini, kerran vuorokaudessa, vakaa ylläpitoannos, (atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa + ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Buprenorfiini AUC ↑67 % Buprenorfiini C _{max} ↑37 % Buprenorfiini C _{min} ↑69 % Norbuprenorfiini AUC ↑105 % Norbuprenorfiini C _{max} ↑61 % Norbuprenorfiini C _{min} ↑101 % Yhteisvaikutusmekanismi on CYP3A4- ja UGT1A1-entsyymien estyminen. Atatsanaviirin pitoisuus (kun annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa) ei merkittävästi muutu.	Samanaikainen käyttö REYATAZin ja ritonaviirin kanssa edellyttää potilaan tarkkaa seurantaa sedaation ja kognitiivisten vaikutusten havaitsemiseksi. Buprenorfiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.

<p>Metadoni, vakaa ylläpitoannos (atatsanaviiri 400 mg vuorokaudessa)</p>	<p>Metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkitsevää muutosta. Annettaessa pieni annos ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkitsevää muutosta, näihin tutkimustuloksiin perustuen yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa, jos metadoni annetaan yhdessä REYATAZin kanssa.</p>	<p>Annoksen sovittaminen ei ole välttämätön, jos metadoni annetaan yhdessä REYATAZin kanssa.</p>
<p>KEUHKOVERENPAINETAUTI</p>		
<p><i>PDE5-estäjät</i></p>		
<p>Sildenafilii</p>	<p>Samanaikainen anto REYATAZin kanssa voi suurentaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5-estäjiin liittyviä haittatapahtumia.</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>REYATAZin kanssa samanaikaisesti annettavalle sildenafilille ei ole vahvistettu turvallista ja tehokasta annosta keuhkoverenpainetaudin hoidossa. Keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä sildenafili on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).</p>
<p>UNILÄÄKKEET</p>		
<p><i>Bentsodiatsepiinit</i></p>		
<p>Midatsolaami Triatsolaami</p>	<p>Midatsolaami ja triatsolaami metaboloituvat suurelta osin CYP3A4-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö REYATAZin kanssa voi suurentaa huomattavasti näiden bentsodiatsepiinien pitoisuutta. REYATAZin ja bentsodiatsepiinien samanaikaisesta käytöstä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Muista CYP3A4:n estäjistä saatujen tietojen perusteella midatsolaamin pitoisuuden plasmassa voidaan odottaa olevan merkitsevästi suurempi, kun se annetaan suun kautta. Tiedot parenteraalisesti annetun midatsolaamin samanaikaisesta käytöstä muiden proteaasin estäjien kanssa viittaavat siihen, että midatsolaamin pitoisuus plasmassa saattaa nousta 3–4-kertaiseksi.</p>	<p>REYATAZin ja triatsolaamin tai suun kautta annettavan midatsolaamin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), ja varovaisuutta on noudatettava, jos REYATAZia annetaan yhtäaikaa parenteraalisesti annettavan midatsolaamin kanssa. REYATAZia voidaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai vastaavissa olosuhteissa, missä jatkuva kliininen tarkkailu ja asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista, mikäli hengityslamaa ja/tai pitkittynyttä sedaatiota ilmaantuu. Midatsolaamin annostuksen muuttamista on harkittava, varsinkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin kerta-annos.</p>

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

Samat suositukset lääkkeiden yhteisvaikutuksista pätevät seuraavin poikkeuksin:

- Samanaikaista käyttöä tenofoviirin, bosepreviirin, karbamatsepiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, protonipumpun estäjien ja buprenorfiinin kanssa ei suositella.

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) raskaana olevista naisista eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Eläintutkimukset eivät viittaa lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3). REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin käyttöä raskauden aikana voi harkita vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa siitä mahdollisesti aiheutuvan haitan.

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

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

Katso annostussuositukset kohdasta 4.2 ja farmakokineettiset tiedot kohdasta 5.2.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

Kun potilaat saivat REYATAZia 400 mg kerran vuorokaudessa tai yhdistelmähoitona REYATAZia 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, ainoat erittäin yleiset haittavaikutukset (kaikki vaikeusasteet), joilla oli vähintään mahdollinen yhteys REYATAZia ja yhtä tai useampaa NRTI-lääkettä sisältäneisiin lääkityksiin, olivat pahoinvointi (20 %), ripuli (10 %) ja ikterus (13 %). Ikterusta esiintyi 19 prosentilla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona 300 mg REYATAZia ja 100 mg ritonaviiria. Suurimmassa osassa tapauksia ikterus ilmaantui muutaman päivän–muutaman kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta (ks. kohta 4.4).

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

Haittavaikutustaulukko

REYATAZ-valmisteen haittavaikutusten arviointi perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin turvallisuustietoihin ja myyntiluvan jälkeen saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Immuunijärjestelmä:</i>	melko harvinaiset: yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen:</i>	melko harvinaiset: painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
<i>Psykykkiset häiriöt:</i>	melko harvinaiset: masennus, desorientaatio, ahdistuneisuus, unettomuus, unihäiriö, poikkeavat unet
<i>Hermosto:</i>	yleiset: päänsärky melko harvinaiset: perifeerinen neuropatia, pyörtyminen, muistinmenetys, huimaus, uneliaisuus, makuaistin häiriöt
<i>Silmät:</i>	yleiset: silmänvalkuaisten keltaisuus

<i>Sydän:</i>	melko harvinaiset: kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) ^a harvinaiset: QTc-ajan pidentyminen ^a , turvotus, sydämentykytys
<i>Verisuonisto:</i>	melko harvinaiset: hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	melko harvinaiset: hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	yleiset: oksentelu, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt melko harvinaiset: haimatulehdus, gastriitti, vatsan pingotus, suutulehdus ja aftat, ilmavaivat, suun kuivuminen
<i>Maksa ja sappi:</i>	yleiset: keltaisuus melko harvinaiset: maksatulehdus, sappikivitauti ^a , kolestaasi ^a harvinaiset: hepatosplenomegalia, kolekystiitti ^a
<i>Iho ja ihonalainen kudος:</i>	yleiset: ihottuma melko harvinaiset: erythema multiforme ^{a,b} , toksiset ihottumat ^{a,b} , lääkeyliherkkyyteen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen ihottuma (DRESS) ^{a,b} , angioedeema ^a , nokkosihottuma, hiustenlähtö, kutina harvinaiset: Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^{a,b} , rakkulainen ihottuma, ekseema, verisuonten laajeneminen
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	melko harvinaiset: lihasatrofia, nivelkipu, lihaskipu harvinaiset: myopatia
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	melko harvinaiset: munuaiskivitauti ^a , hematuria, proteinuria, pollakisuria, interstitiaalinefriitti, krooninen munuaissairaus ^a ; harvinaiset: munuaiskipu
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	melko harvinaiset: gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	yleiset: uupumus melko harvinaiset: rintakipu, yleinen sairauden tunne, kuume, astenia harvinaiset: kävelyvaikeudet

^aNämä haittavaikutukset on tunnistettu REYATAZin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta esiintymistiheydet on arvioitu tilastolaskennallisesti niiden potilaiden kokonaismäärän perusteella, jotka saivat REYATAZia satunnaistetuissa, kontrolloiduissa ja muissa saatavilla olleissa kliinisissä tutkimuksissa (n = 2 321).

^bKs. lisätietoja kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Metaboliset parametrit

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

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

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

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

Laboratorioarvojen muutokset

Bilirubiinin kokonaispitoisuuden nousu, joka raportoitiin yleensä konjugoitumattoman bilirubiinin nousseena pitoisuutena (87 %, 1., 2., 3. tai 4. aste) oli yleisin laboratorioarvon muutos REYATAZia ja vähintään yhtä NRTI-lääkettä sisältäneitä hoito-ohjelmia saaneilla potilailla. Bilirubiinin kokonaispitoisuuden 3. tai 4. asteen nousu todettiin 37 prosentilla potilaista (6 prosentilla 4. asteen nousu). Aiemmin hoitoa saaneista potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona REYATAZia 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, 53 prosentilla todettiin kokonaisbilirubiinipitoisuuden 3.–4. asteen nousu hoidon keston mediaanin ollessa 95 viikkoa. Aiemmin hoitamattomista potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona REYATAZia 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, 48 prosentilla todettiin kokonaisbilirubiinipitoisuuden 3.–4. asteen nousu hoidon keston mediaanin ollessa 96 viikkoa (ks. kohta 4.4).

Seuraavia merkittäviä kliinisten laboratorioarvojen muutoksia (3. tai 4. aste) on todettu ≥ 2 %:lla REYATAZia ja vähintään yhtä NRTI-lääkettä sisältäviä hoito-ohjelmia saaneista potilaista: kohonnut kreatiiniakinaasiarvo (7 %), kohonnut alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) (5 %), alhainen neutrofiiliarvo (5 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) (3 %) ja kohonnut lipaasiarvo (3 %).

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

Pediatriset potilaat

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

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

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on hepatiitti B ja/tai C

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Resistenssi

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidetaan atatsanaviirilla ilman tehostusta potilaita, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä, I50L-substituutio, joskus yhdessä A71V-muutoksen kanssa, on atatsanaviiriresistenssille tunnusomainen substituutio. Atatsanaviirin resistenssitaso oli 3,5–29-kertainen ilman havaintoja fenotyypisistä ristiresistenssistä muiden proteaasin estäjien kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa hoidettaessa potilaita atatsanaviirilla ilman tehostusta, I50L-substituutiota ei esiintynyt yhdelläkään potilaalla ilman lähtötason proteaasin estäjien substituutiota. N88S-substituutiota on tavattu harvoin potilailla, joilla atatsanaviiri on osoittautunut virologisesti

tehottomaksi (yhdistettynä ritonaviiriin tai ilman ritonaviiria). N88S saattaa osaltaan vähentää herkkyttä atsanaviirille, kun se esiintyy yhdessä muiden proteaasin substituutioiden kanssa, mutta kliinisissä tutkimuksissa N88S ei yksinään aina johtanut fenotyypin atsanaviiri-resistenssin kehittymiseen eikä sillä ole johdonmukaista vaikutusta kliiniseen tehoon.

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

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

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

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

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuiset potilaat

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

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

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

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

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

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

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

Kliiniset tulokset

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

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

Analyysituloksia antiviraalisen tehon kestosta 96 hoitoviikon ajalta (taulukko 5).

Taulukko 5: Tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksessa 138^a

Parametri	REYATAZ/ritonaviiri ^b (300 mg/100 mg x 1) n = 440		lopinaviiri/ritonaviiri ^c (400 mg/100 mg x 2) n = 443	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %				
Kaikki potilaat ^d	78	74	76	68
Eron estimaatti [95 % CI] ^d	Viikko 48: 1,7 % [-3,8 %, 7,1 %] Viikko 96: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
Tutkimussuunnitelmaan kuuluva analyysi ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Eron estimaatti ^e [95 % CI]	Viikko 48: -3 % [-7,6 %, 1,5 %] Viikko 96: 2,2 % [-2,3 %, 6,7 %]			
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, % lähtötilanteesta^d				
HIV-RNA-määrä < 100 000 kopiota/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopiota/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4-solumäärä < 50 solua/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50–< 100 solua/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100–< 200 solua/mm ³	75 (n = 106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n = 134)
≥ 200 solua/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, log₁₀ kopiota/ml				
Kaikki potilaat	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³				
Kaikki potilaat	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³ lähtötilanteesta				
HIV-RNA-määrä < 100 000 kopiota/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopiota/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^aCD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 214 solua/mm³ (välillä 2–810 solua/mm³) ja plasman HIV-1-RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,94 log₁₀ kopiota/ml (välillä 2,6–5,88 log₁₀ kopiota/ml)

^bREYATAZ/RTV yhdessä tenofoviirisoprosiilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

^cLopinaviiri/RTV yhdessä tenofoviirisoprosiilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

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

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

^fArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

Tutkimustiedot ritonaviiritehostuksen lopettamisesta yhdistelmähoidosta atsanaviirin kanssa

(ks. myös kohta 4.4)

Tutkimus 136 (INDUMA)

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

11 tutkittavalla (13 %) ryhmässä, joka sai REYATAZia ilman tehostusta ja 6 tutkittavalla (7 %) REYATAZ + ritonaviiri -ryhmässä ilmeni virologinen kimmovaste (rebound). 4 tutkittavalla ryhmässä, joka sai REYATAZia ilman tehostusta ja 2 tutkittavalla REYATAZ + ritonaviiri -ryhmässä HIV-RNA-määrä oli > 500 kopiota/ml ylläpitovaiheen aikana. Kummankaan ryhmän tutkittavilla ei

ilmennyt merkkejä proteaasin estäjä -resistenssistä. Lamivudiini- ja emtritsitabiiniresistenssiin liittyvä M184V-substituutio käänteiskopioijaentsyymissä havaittiin 2 tutkittavalla ryhmässä, joka sai REYATAZia ilman tehostusta ja 1 tutkittavalla REYATAZ + ritonaviiri -ryhmässä.

Hoidon keskeyttämissä tapahtui vähemmän ryhmässä, joka sai REYATAZia ilman tehostusta (1 vs 4 keskeyttänyttä REYATAZ + ritonaviiri -ryhmässä). Hyperbilirubinemiaa ja ikterusta esiintyi vähemmän ryhmässä, joka sai REYATAZia ilman tehostusta (18 tutkittavalla) kuin REYATAZ + ritonaviiri -ryhmässä (28 tutkittavalla).

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuispotilaat

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

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

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

Parametri	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg x 1) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg x 2) n = 123		Aikakeskiarvon ero ATV/RTV–LPV/RTV [97,5 % CI ^d]	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96
HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, log₁₀ kopiota/ml						
Kaikki potilaat	-1,93 (n = 90 ^e)	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %^f (tutkittava/verrokki)						
Kaikki potilaat	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml PI-substituutioiden valitusta lähtötilanteesta,^{g, h} % (tutkittava/verrokki)						
0–2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³						
Kaikki potilaat	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

^aCD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 337 solua/mm³ (välillä 14–1543 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,4 log₁₀ kopiota/ml (välillä 2,6–5,88 log₁₀ kopiota/ml)

^bATV/RTV yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

^cLPV/RTV yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

^dLuottamusväli.

^eArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

^fHoitoaikkeen (intent-to-treat) mukainen analyysi, jossa puuttuvat arvot katsotaan hoidon epäonnistumiseksi. LPV/RTV tutkittavat, joiden hoito loppui ennen viikkoa 96 on suljettu pois viikon 96 analyysissä. Niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 400 kopiota/ml ATV/RTV oli 53 % ja 43 % ja LPV/RTV oli 54 % ja 46 % viikoilla 48 ja 96.

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

NA = ei oleellinen.

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

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

REYATAZ + sakinaviiri todettiin heikommaksi kuin lopinaviiri + ritonaviiri.

Pediatriset potilaat

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

Tämän tutkimuksen kliinisten tulosten perusteella ei ole riittävästi tietoa tukemaan atatsanaviirin käyttöä (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) alle 6-vuotiaille lapsille.

Tehoa koskevat tulokset havaittiin 41 pediatriisella potilaalla, jotka olivat iältään 6-vuotiaita tai alle 18-vuotiaita, ja jotka saivat REYATAZ-kapseleita yhdessä ritonaviirin kanssa. Tulokset esitetään taulukossa 7. Niillä potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet lääkitystä, CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 344 solua/mm³ (välillä: 2–800 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,67 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 3,70–5,00 log₁₀ kopiota/ml). Niillä pediatriisilla potilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet lääkitystä, CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 522 solua/mm³ (välillä: 100–1157 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,09 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 3,28–5,00 log₁₀ kopiota/ml).

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

Parametri	Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet lääkitystä REYATAZ-kapselit/ritonaviiri (300 mg/100 mg x 1) n = 16	Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet lääkitystä REYATAZ-kapselit/ritonaviiri (300 mg/100 mg x 1) n = 25
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %^a		
kaikki potilaat	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV-RNA-määrä < 400 kopiota/ml, %^a		
kaikki potilaat	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³		
kaikki potilaat	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml PI-substituutioiden valitusta lähtötilanteesta, %^c (tutkittava/verrokki^d)		
0–2	NA	27 (4/15)
3	NA	–
≥ 4	NA	0 (0/3)

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

^bArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

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

^dSisältäen potilaat, joilla resistenssarvo on sama kuin lähtötilanteessa.

NA = ei oleellinen

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

HIV-potilailla (n = 13), jotka saivat toistuvina annoksina REYATAZia 400 mg (ilman ritonaviiria) kerran vuorokaudessa ruoan yhteydessä, atatsanaviirin C_{max}-arvojen geometrinen keskiarvo (CV%) oli 2298 (71) ng/ml, ja C_{max} saavutettiin noin 2 tunnin kuluttua. Atatsanaviirin C_{min}-arvojen geometrinen keskiarvo (CV%) oli 120 (109) ng/ml ja AUC-arvojen 14874 (91) ng•h/ml.

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

Jakautuminen: atatsanaviiri sitoutui noin 86-prosenttisesti ihmisen seerumin proteiineihin pitoisuusalueella 100–10 000 ng/ml. Atatsanaviiri sitoutuu samassa määrin happamaan alfa-1-glykoproteiiniin (AAG) (89 %) ja albumiiniin (86 %, pitoisuustasolla 1 000 ng/ml). Moniannostutkimuksessa, jossa HIV-potilaille annettiin 400 mg atatsanaviiria kerran vuorokaudessa kevyen aterian yhteydessä 12 viikon ajan, atatsanaviiria todettiin aivo-selkäydinnesteessä ja siemennesteessä.

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

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

Erityisryhmät

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

Maksan vajaatoiminta: atatsanaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksassa. REYATAZ-valmistetta (ilman ritonaviiria) on tutkittu aikuisilla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (koehenkilöistä 14:n Child-Pugh-luokka B ja 2:n Child-Pugh-luokka C) 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Keskimääräinen $AUC_{(0-\infty)}$ oli 42 % suurempi maksan vajaatoimintapotilailla kuin terveillä koehenkilöillä. Atatsanaviirin keskimääräinen puoliintumisaika maksan vajaatoimintapotilailla oli 12,1 tuntia ja terveillä koehenkilöillä 6,4 tuntia. Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia atatsanaviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, kun atatsanaviiria annetaan 300 mg:n annoksina yhdessä ritonaviirin kanssa. Kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan aikana

atatsanaviiripitoisuuden oletetaan suurenevan riippumatta siitä, annetaanko se yhdessä ritonaviirin kanssa vai ilman sitä (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

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

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

Raskaus:

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

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

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

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

^bC_{min} on pitoisuus 24 tuntia annoksen jälkeen.

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

In vitro -tutkimuksissa ihmisen sydämen kloonatuissa kaliumkanavissa, hERG, toiminta estyi 15-prosenttisesti atatsanaviirin pitoisuudella (30 µM), joka oli 30-kertainen verrattuna vapaan lääkeaineen

pitoisuuteen ihmisellä, kun plasman lääkeainepitoisuus on huipputasolla (C_{max}). Vastaava atatsanaviiripitoisuus lisäsi aktiopotentiaalin kestoa (APD₉₀) 13 % kaniinin Purkinjen säikeillä tehdyssä tutkimuksessa. EKG-muutoksia (sinusbradykardia, PR-ajan piteneminen, QT-ajan piteneminen ja QRS-kompleksin leveneminen) havaittiin vain koirilla tehdyssä alustavassa oraalisen hoidon toksisuutta selvittävässä 2 viikon tutkimuksessa. Myöhemmissä koirilla tehdyissä 2 viikon ja 9 kuukauden oraalisisissa toksisuustutkimuksissa ei havaittu lääkkeeseen liittyviä EKG-muutoksia. Näiden nonkliinisten löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Valmisteen mahdollisia ihmiseen kohdistuvia sydänvaikutuksia ei voida sulkea pois (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Mahdollinen PR-ajan piteneminen on otettava huomioon yliannostustapauksissa (ks. kohta 4.9).

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

REYATAZ 100 mg kapseli, kova

Kapselin sisältö: krospovidoni, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti

Kapselin kuori: liivate, indigokarmiini (E132) ja titaanidioksidi (E171)

Sininen muste sisältää: shellakka, propyleeniglykoli, ammoniumhydroksidi ja indigokarmiini (E132)

Valkoinen muste sisältää: shellakka, titaanidioksidi (E171), ammoniumhydroksidi, propyleeniglykoli ja simetikoni

REYATAZ 150 mg kapseli, kova

Kapselin sisältö: krospovidoni, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti

Kapselin kuori: liivate, indigokarmiini (E132) ja titaanidioksidi (E171)

Sininen muste sisältää: shellakka, propyleeniglykoli, ammoniumhydroksidi ja indigokarmiini (E132)

Valkoinen muste sisältää: shellakka, titaanidioksidi (E171), ammoniumhydroksidi, propyleeniglykoli ja simetikoni

REYATAZ 200 mg kapseli, kova

Kapselin sisältö: krospovidoni, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti

Kapselin kuori: liivate, indigokarmiini (E132) ja titaanidioksidi (E171)

Valkoinen muste sisältää: shellakka, titaanidioksidi (E171), ammoniumhydroksidi, propyleeniglykoli ja simetikoni

REYATAZ 300 mg kapseli, kova

Kapselin sisältö: krospovidoni, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti

Kapselin kuori: liivate, punainen rautaoksidi, musta rautaoksidi, keltainen rautaoksidi, indigokarmiini (E132) ja titaanidioksidi (E171)

Valkoinen muste sisältää: shellakka, titaanidioksidi (E171), ammoniumhydroksidi, propyleeniglykoli ja simetikoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

REYATAZ 100 mg kapseli, kova

Yksi pahvikotelo sisältää yhden muovipullon (HDPE), jossa on polypropeeniturvasuljin. Yksi purkki sisältää 60 kapselia.

Yksi pahvikotelo sisältää 60 x 1 kapselia, 10 läpipainolevyä, joissa kussakin on 6 x 1 kapselia yksittäispakattuina Alu/Alu-levyissä, ja joissa on repäisykohta.

REYATAZ 150 mg kapseli, kova

Yksi pahvikotelo sisältää yhden muovipullon (HDPE), jossa on polypropeeniturvasuljin. Yksi purkki sisältää 60 kapselia.

Yksi pahvikotelo sisältää 60 x 1 kapselia, 10 läpipainolevyä, joissa kussakin on 6 x 1 kapselia yksittäispakattuina Alu/Alu-levyissä, ja joissa on repäisykohta.

REYATAZ 200 mg kapseli, kova

Yksi pahvikotelo sisältää yhden muovipullon (HDPE) tai kolme muovipulloa (HDPE), joissa on polypropeeniturvasuljin. Yksi purkki sisältää 60 kapselia.

Yksi pahvikotelo sisältää 60 x 1 kapselia, 10 läpipainolevyä, joissa kussakin on 6 x 1 kapselia yksittäispakattuina Alu/Alu-levyissä, ja joissa on repäisykohta.

REYATAZ 300 mg kapseli, kova

Yksi pahvikotelo sisältää yhden muovipullon (HDPE) tai kolme muovipulloa (HDPE), joissa on polypropeeniturvasuljin. Yksi purkki sisältää 30 kapselia.

Yksi pahvikotelo sisältää 30 x 1 kapselia, 5 läpipainolevyä, joissa kussakin on 6 x 1 kapselia yksittäispakattuina Alu/Alu-levyissä, ja joissa on repäisykohta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02 Maaliskuu 2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02 Maaliskuu 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/> ja Fimean (<http://www.fimea.fi>) verkkosivulla.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 50 mg jauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1,5 g:n annospussi jauhetta sisältää 50 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi annospussi (1,5 g jauhetta) sisältää 63 mg aspartaamia ja 1305,15 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe

Luonnonvalkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

REYATAZ-jauhe, käytettynä yhdistelmänä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, on tarkoitettu HIV-1-infektoituneiden, vähintään 3 kuukauden ikäisten ja vähintään 5 kg:n painoisten pediatristen potilaiden hoitoon yhdessä muiden antiretroviraalisten aineiden kanssa (ks. kohta 4.2).

Käytettävissä olevien virologisten ja kliinisten aikuisilla potilailla tehtyjen tutkimusten tulosten perusteella hoidosta ei ole hyötyä potilaille, joiden viruskannat ovat resistenttejä monille proteaasin estäjille (≥ 4 PI-mutaatiota). Aiemmin hoitoa saaneiden aikuisten ja lasten REYATAZ-hoidon valinnan on perustuttava yksilölliseen virusresistenssin testaukseen ja potilaan hoitohistoriaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

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

Atatsanaviirijauheen ja ritonaviirin annokset pediatriksille potilaille perustuvat painoon, kuten taulukossa 1 on esitetty. REYATAZ-jauhe täytyy ottaa ritonaviirin ja ruoan kanssa.

Taulukko 1: Pediatristen potilaiden annos (vähintään 3 kuukauden ikäiset ja vähintään 5 kg:n painoiset) kun REYATAZ-jauhetta käytetään ritonaviirin kanssa

Kehonpaino (kg)	REYATAZ-annos kerran vuorokaudessa	ritonaviiriannos kerran vuorokaudessa
vähintään 5, alle 15	200 mg (4 annospussia ^b)	80 mg ^c
vähintään 15, alle 35	250 mg (5 annospussia ^b)	80 mg ^c
vähintään 35	300 mg (6 annospussia ^b)	100 mg ^d

^a Samanaikaisesti käytettävien protonipumpun estäjien ja H₂-reseptorin salpaajien ajoittamiseen ja maksimiannokseen liittyvät suositukset aikuisille koskevat myös pediatriksia potilaita (ks. kohta 4.5).

^b Yksi annospussi sisältää 50 mg atatsanaviiria.

^c Ritonaviiri-oraaliliuos.

^d Ritonaviiri-oraaliliuos tai kapselit/tabletit.

REYATAZ-kapselit on tarkoitettu vähintään 6 vuotta täyttäneille pediatriisille potilaille jotka painavat vähintään 15 kg, jotka ovat kykeneviä nielemään kapseleita (ks. REYATAZ-kapseleiden valmisteyhteenveto). Lapsille, jotka ovat käyttäneet REYATAZ-jauhetta, suositellaan siirtymistä REYATAZ-kapseleiden käyttöön heti kun lapset voivat niellä toistuvasti kapseleita.

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen vaihdettaessa lääke muodosta toiseen. Tarkista annos kyseessä olevan lääke muodon annostelutaulukosta (ks. REYATAZ-kapseleiden valmisteyhteenveto).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen. REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmää ei suositella hemodialyysipotilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana:

Atatsanaviirialtistus saattaa jäädä riittämättömäksi REYATAZ 300 mg -annoksen ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmähoidossa, erityisesti silloin jos lääkeresistenssi heikentää atatsanaviirin tai koko hoito-ohjelman vaikutusta. Saatavilla olevien tietojen vähäisyyden ja raskaana olevissa potilaissa esiintyvän yksilöllisen vaihtelun vuoksi voidaan harkita lääkkeiden hoitopitoisuuksien seuranta riittävän altistuksen varmistamiseksi.

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

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

Synnytyksen jälkeisenä aikana:

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

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

Pediatriiset potilaat (alle 3 kuukauden ikäiset)

REYATAZ-valmistetta ei ole tutkittu alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla eikä sen käyttöä suositella mahdollisen kernikterus-riskin vuoksi.

Antotapa

Suun kautta.

REYATAZ-jauhe pitää ottaa/antaa ruoan (esim. omenasoseen tai jogurtin) tai juoman (esim. maidon, äidinmaidonkorvikkeen tai veden) kanssa pikkulapsille, jotka osaavat juoda kupista. Nuorimmille pikkulapsille (alle 6 kuukautta), jotka eivät voi syödä kiinteää ruokaa tai juoda kupista, REYATAZ-jauhe pitää sekoittaa äidinmaidonkorvikkeeseen ja antaa suuhun ruiskulla, jonka saa tarvittaessa apteekista. REYATAZin ja äidinmaidonkorvikkeen antamista tuttipullosta ei suositella, sillä annos saattaa jäädä vajaaksi.

Yksityiskohtaiset ohjeet REYATAZ-jauheen valmistamisesta ja antamisesta sekä käyttöohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

Käyttö yhdessä rifampisiinin ja samanaikaisesti annetun matala-annoksisen ritonavirin kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

Samanaikainen käyttö gratsopreviiria sisältävien valmisteiden kanssa, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (ks. kohta 4.5).

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Muut samanaikaiset sairaudet

Maksan vajaatoiminta

Atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa, ja lääkeainepitoisuuden nousua plasmassa on havaittu maksan toimintahäiriöiden yhteydessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). REYATAZ-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B- tai C-, on suurentunut vaara saada vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia maksaan liittyviä

haittavaikutuksia. Jos hepatiitti B- tai C:n hoitoon annetaan samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, tutustu myös näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoihin (ks. kohta 4.8).

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

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. REYATAZia ei kuitenkaan suositella hemodialyysipotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

QT-ajan piteneminen

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

Hemofiliaa sairastavat potilaat

A- ja B-hemofiliaa sairastavilla potilailla on havaittu verenvuotojen lisääntymistä, myös spontaaneja ihon hematoomia ja hemartrooseja, proteaasin estäjiä annettaessa. Joillekin potilaille annettiin lisää hyytymistekijää VIII. Yli puolessa raportoiduista tapauksista proteaasin estäjien käyttöä jatkettiin tai keskeytetty hoito aloitettiin uudelleen. Syy-yhteyttä hoitoon on epäilty, mutta vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Tämän vuoksi hemofiliapotilaille on kerrottava mahdollisesta verenvuotojen lisääntymisestä.

Paino ja metaboliset parametrit:

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

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

Hyperbilirubinemia

REYATAZ-hoitoa saaneilla potilailla on todettu korjautuvia konjugoitumattoman bilirubiinin nousseita pitoisuuksia, jotka liittyvät UDP-glukuronosyylitransferaasin (UGT) estymiseen (ks. kohta 4.8). REYATAZ-hoitoa saavien potilaiden kohonneisiin bilirubiiniarvoihin liittyvää maksan aminotransferaasiarvojen nousua on syytä arvioida mahdollisten muiden syiden havaitsemiseksi. REYATAZ-hoidon korvaamista jollakin muulla retroviruslääkkeellä voidaan harkita, jos ikterus tai silmien kovaakalvon keltaisuus häiritsee potilasta. Atatsanaviiriannoksen pienentämistä ei suositella, koska se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen.

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

Sappikivitäuti

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

Krooninen munuaissairaus

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

Munuaiskivitäuti

REYATAZ-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu munuaiskivitäutia (ks. kohta 4.8). Jotkut potilaat tarvitsivat sairaalahoitoa lisähoitona, ja joillakin ilmeni komplikaatioita. Munuaiskivitäutiin on joissakin tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio tai munuaisten vajaatoiminta. Hoidon keskeyttämistä tai lopettamista voidaan harkita, jos munuaiskivitäudin merkkejä tai oireita ilmenee.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

Osteonekroosi

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

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

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

REYATAZia saaneilla potilailla on ilmoitettu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), *erythema multiforme*a, toksisia iho-oireita ja lääkeihottumaan liittyvää yleisoireista eosinofiilistä reaktiota (DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). Potilaille on kerrottava näiden sairauksien merkeistä ja oireista ja heitä on seurattava tarkoin ihoreaktioiden varalta. REYATAZ-hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma.

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

REYATAZ-valmisteen yhdistämistä atorvastatiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

REYATAZin yhteiskäyttöä nevirapiinin tai efavirensin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Jos REYATAZin ja NNRTI-lääkkeiden yhteiskäyttö on tarpeen, on harkittava REYATAZ-annoksen nostamista 400 mg:aan ja ritonaviiriannoksen 200 mg:aan, jos niitä annetaan yhdessä efavirentsin kanssa, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

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

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

Vorikonatsolin samanaikaista käyttöä REYATAZin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon kanssa ei suositella, paitsi jos hyöty-riskisuhteen arviointi osoittaa, että vorikonatsolin käyttö on perusteltua (ks. kohta 4.5).

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

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

Salmeterolin ja REYATAZin/ritonaviirin samanaikainen käyttö voi lisätä salmeteroliin liittyviä kardiovaskulaarisia haittatapahtumia. Salmeterolin ja REYATAZin samanaikaista antoa ei suositella (ks. kohta 4.5).

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

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

REYATAZin samanaikaista käyttöä muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tai jotain muuta progestogeeniä kuin norgestimaattia sisältävien oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu ja sen vuoksi niitä on vältettävä. (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Turvallisuus

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

Teho

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

Apuainect

Fenyyliketonuria

REYATAZ-jauhe sisältää aspartaamia makeutusaineena. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria.

Diabetespotilaat

REYATAZ-jauhe sisältää 1305,15 mg sakkaroosia per annospussi. Suositellulla pediatriisella annostuksella REYATAZ-jauhe sisältää 3915,45 mg sakkaroosia per 150 mg atatsanaviiria, 5220,60 mg sakkaroosia per 200 mg atatsanaviiria, 6525,75 mg sakkaroosia per 250 mg atatsanaviiria ja 7830,90 mg sakkaroosia per 300 mg atatsanaviiria. Tämä on huomiotava hoidettaessa potilaita, joilla on diabetes mellitus. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoiminta, ei tule käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun REYATAZ-valmistetta annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, ritonaviirin metabolinen yhteisvaikutusprofiili saattaa olla hallitseva, koska ritonaviiri on voimakkaampi CYP3A4:n estäjä kuin atatsanaviiri. Ennen kuin REYATAZin ja ritonaviirin yhdistelmähoito aloitetaan, on tutustuttava ritonaviirin valmisteyhteenvedoon.

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

Muut yhteisvaikutukset

Atatsanaviirin/ritonaviirin ja proteaasineestäjien, muiden kuin proteaasineestäjä-retroviruslääkkeiden ja ei-retroviruslääkkeiden yhteisvaikutukset luetellaan seuraavissa taulukoissa (“↑” = suurentunut, “↓” = pienentynyt, “↔” = ei muutosta). Sulkeissa on ilmoitettu 90 prosentin luottamusväli (CI), jos se on käytettävissä. Taulukossa 2 kuvattuihin tutkimuksiin osallistui terveitä tutkittavia, ellei toisin mainita. On tärkeää huomata, että monissa tutkimuksissa atatsanaviiria käytettiin ilman tehostusta, mikä ei ole atatsanaviirin hyväksytty käyttötapa (ks. kohta 4.4).

Taulukko 2: REYATAZin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HCV-LÄÄKKEET		

<p>Gratsopreviiri 200 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri AUC ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atatsanaviiri C_{max} ↑12 % (↑1 %; ↑24 %) Atatsanaviiri C_{min} ↑23 % (↑13 % ↑134 %)</p> <p>Gratsopreviiri AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) Gratsopreviiri C_{max}: ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Gratsopreviiri C_{min}: ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %)</p> <p>Gratsopreviirin pitoisuus suureni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.</p>	<p>REYATAZin samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista, koska se suurentaa gratsopreviiripitoisuutta plasmassa huomattavasti ja samanaikaiseen käyttöön voi liittyä suurentunut ALAT-arvojen kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Elbasviiri 50 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri AUC ↑7 % (↓2 % ↑17 %) Atatsanaviiri C_{max} ↑2 % (↓4 %; ↑8 %) Atatsanaviiri C_{min} ↑15 % (↑2 % ↑29 %)</p> <p>Elbasviiri AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) Elbasviiri C_{max}: ↑315 % (↑246 % ↑397 %) Elbasviiri C_{min}: ↑545 % (↑451 % ↑654 %)</p> <p>Elbasviirin pitoisuus suureni, kun sitä annettiin samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.</p>	

<p>Sofosbuviiiri 400 mg / velpatasviiri 100 mg / voksilapreviiri 100 mg kerta-annoksena* (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuviiiri AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuviiiri C_{max}: ↑29 % (↑9 % ↑52 %)</p> <p>Velpatasviiri AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasviiri C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voksilapreviiri AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voksilapreviiri C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 70–143 %</p> <p>Atatsanaviirille ja ritonaviirille altistumisen vaikutusta ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↔ Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri</p> <p>REYATAZin/ritonaviirin ja sofosbuviiirin/velpatasviirin/voksilapreviirin yhteisvaikutuksen mekanismi on OATP1B:n, Pgp:n ja CYP3A:n esto.</p>	<p>REYATAZin samanaikaisen käytön voksilapreviiria sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan voksilapreviirin pitoisuutta. REYATAZin samanaikaista käyttöä voksilapreviiria sisältävien valmisteiden kanssa ei suositella.</p>
<p>Glekapreviiri 300 mg / pibrentasviiri 120 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg x 1*)</p>	<p>Glekapreviiri AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glekapreviiri C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glekapreviiri C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasviiri AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasviiri C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasviiri C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Atatsanaviirin ja ritonaviirin vaikutuksesta ensimmäiseen glekapreviiri- ja pibrentasviiriannokseen on raportoitu.</p>	<p>REYATAZin samanaikainen käyttö glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa on vasta-aiheista, koska glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuudet plasmassa suurenevat huomattavasti ja tähän voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).</p>
<p>RETROVIRUSLÄÄKKEET</p>		
<p><i>Proteaasin estäjät:</i> REYATAZin/ritonaviirin ja muiden proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, mutta sen epäillään suurentavan altistusta proteaasin estäjille. Tällaista yhteiskäyttöä ei sen vuoksi suositella.</p>		

<p>Ritonaviiri 100 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1)</p> <p>Tutkimukset tehtiin HIV-potilailla</p>	<p>Atatsanaviiri AUC: ↑250 % (↑144 %; ↑403 %)* Atatsanaviiri C_{max}: ↑120 % (↑56 %; ↑211 %)* Atatsanaviiri C_{min}: ↑713 % (↑359 %; ↑1 339 %)*</p> <p>*Yhdistetyssä analyysissä atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg (n = 33) verrattiin atatsanaviiriin 400 mg ilman ritonaviiria (n = 28). Atatsanaviirin ja ritonaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>Ritonaviiria (100 mg kerran vuorokaudessa) käytetään atatsanaviirin farmakokinetiikan tehostajana.</p>
<p>Indinaviiri</p>	<p>Indinaviirin käyttöön liittyy UGT:n estymisestä johtuvia kohonneita konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksia.</p>	<p>REYATAZin/ritonaviirin ja indinaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p><i>Nukleosidiset/nukleotidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i></p>		
<p>Lamivudiini 150 mg x 2 + tsidovudiini 300 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1)</p>	<p>Merkitseviä lamivudiini- ja tsidovudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.</p>	<p>Näiden tietojen perusteella ja koska ritonaviiri ei todennäköisesti vaikuta merkittävästi NRTI-lääkkeiden farmakokinetiikkaan, näiden valmisteiden ja REYATAZin/ritonaviirin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksia.</p>
<p>Abakaviiri</p>	<p>Abakaviirin ja REYATAZin/ritonaviirin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi abakaviirin pitoisuutta.</p>	

<p>Didanosiiini (puskuroidut tabletit) 200 mg / stavudiini 40 mg, molemmat kerta-annoksena (atatsanaviiri 400 mg kerta-annoksena)</p>	<p>Atatsanaviiri, samanaikaisesti ddI + d4T -yhdistelmän kanssa (tyhjään mahaan) Atatsanaviiri AUC ↓87 % (↓92 %; ↓79 %) Atatsanaviiri C_{max} ↓89 % (↓94 %; ↓82 %) Atatsanaviiri C_{min} ↓84 % (↓90 %; ↓73 %)</p> <p>Atatsanaviiri, 1 tunti ddI+d4T-yhdistelmän jälkeen (tyhjään mahaan) Atatsanaviiri AUC ↔3 % (↓36 %; ↑67 %) Atatsanaviiri C_{max} ↑12 % (↓33 %; ↑18 %) Atatsanaviiri C_{min} ↔3 % (↓39 %; ↑73 %)</p> <p>Atatsanaviirin pitoisuus pieneni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiiinin (puskuroidut tabletit) ja stavudiinin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun pH nousee puskuroitujen didanosiiinitablettien sisältämän happamuutta vähentävän aineen vaikutuksesta. Merkittäviä didanosiiini- ja stavudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.</p>	<p>Didanosiiini tulisi ottaa ilman ruokaa 2 tunnin kuluttua siitä, kun REYATAZ/ritonaviiri on otettu ruoan kanssa. Stavudiinin ja REYATAZin/ritonaviirin samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi stavudiinin pitoisuutta.</p>
<p>Didanosiiini (enterokapselit) 400 mg kerta-annoksena (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Didanosiiini (ruoan kanssa) Didanosiiini AUC ↓34 % (↓41 %; ↓27 %) Didanosiiini C_{max} ↓38 % (↓48 %; ↓26 %) Didanosiiini C_{min} ↑25 % (↓8 %; ↑69 %)</p> <p>Atatsanaviirin pitoisuus ei muuttunut merkittävästi, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiiini-enterokapseleiden kanssa, mutta ruoka pienensi didanosiiinin pitoisuutta.</p>	

<p>Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti 300 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>300 mg tenofoviiridisoproksiilifumaraattia vastaa 245 mg:aa tenofoviiridisoproksiilia.</p> <p>Tutkimukset tehtiin HIV-potilailla</p>	<p>Atatsanaviiri AUC ↓22 % (↓35 %; ↓6 %) *</p> <p>Atatsanaviiri C_{max} ↓16 % (↓30 %; ↔0 %) *</p> <p>Atatsanaviiri C_{min} ↓23 % (↓43 %; ↑2 %) *</p> <p>*Useiden kliinisten tutkimusten yhdistetyssä analyysissä verrattiin atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg) yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (300 mg) kanssa (n = 39) pelkkään atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään 300/100 mg (n = 33).</p> <p>Tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin yhdistetyn REYATAZin/ritonaviirin teho on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa 045 aiemmin hoitoa saaneilla potilailla ja kliinisessä tutkimuksessa 138 aiemmin hoitamattomilla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Atatsanaviirin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta.</p>	
<p>Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti 300 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>300 mg tenofoviiridisoproksiilifumaraattia vastaa 245 mg:aa tenofoviiridisoproksiilia.</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti AUC ↑37 % (↑30 %; ↑45 %)</p> <p>Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti C_{max} ↑34 % (↑20 %; ↑51 %)</p> <p>Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti C_{min} ↑29 % (↑21 %; ↑36 %)</p>	<p>Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin tenofoviiridisoproksiilista johtuvien haittavaikutusten, kuten munuaistoiminnan häiriöiden, varalta.</p>
<p><i>Muut kuin nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i></p>		
<p>Efavirentsi 600 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↔0 % (↓9 %; ↑10 %)*</p> <p>Atatsanaviiri C_{max} ↑17 % (↑8 %; ↑27 %)*</p> <p>Atatsanaviiri C_{min} ↓42 % (↓51 %; ↓31 %)*</p>	<p>Efavirentsin ja REYATAZin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>

<p>Efavirentsi 600 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 200 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa Atatsanaviiri AUC ↔6 % (↓10 %; ↑26 %)*/** Atatsanaviiri C_{max} ↔9 % (↓5 %; ↑26 %)*/** Atatsanaviiri C_{min} ↔12 % (↓16 %; ↑49 %)*/** *Verrattuna yhdistelmään REYATAZ 300 mg / ritonaviiri 100 mg (kerran vuorokaudessa illalla) ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviirin C_{min}-arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Efavirentsin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon. ** perustuu historialliseen vertailuun.</p>	
<p>Nevirapiini 200 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>Tutkimus tehtiin HIV-potilailla</p>	<p>Nevirapiini AUC ↑26 % (↑17 %; ↑36 %) Nevirapiini C_{max} ↑21 % (↑11 %; ↑32 %) Nevirapiini C_{min} ↑35 % (↑25 %; ↑47 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓19 % (↓35 %; ↑2 %)* Atatsanaviiri C_{max} ↔2 % (↓15 %; ↑24 %)* Atatsanaviiri C_{min} ↓59 % (↓73 %; ↓40 %)*</p> <p>*Verrattuna REYATAZ/ritonaviiri 300/100 mg -yhdistelmään ilman nevirapiinia. Tämä atatsanaviirin C_{min}-arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Nevirapiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon.</p>	<p>Nevirapiinin ja REYATAZin/ritonaviirin samaaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p><i>Integraasientsyymien estäjät</i></p>		
<p>Raltegraviiri 400 mg x 2 (atatsanaviiri/ritonaviiri)</p>	<p>Raltegraviiri AUC ↑41 % Raltegraviiri C_{max} ↑24 % Raltegraviiri C_{12h} ↑77 %</p> <p>Mekanismi on UGT1A1:n esto.</p>	<p>Raltegraviiriannosta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p><i>HCV-proteaasin estäjät</i></p>		

<p>Bosepreviiri 800 mg x 3/vrk (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1/vrk)</p>	<p>bosepreviiri AUC ↔5 % bosepreviiri C_{max} ↔7 % bosepreviiri C_{min} ↔18 %</p> <p>atatsanaviiri AUC ↓ 35 % atatsanaviiri C_{max} ↓ 25 % atatsanaviiri C_{min} ↓ 49 %</p> <p>ritonaviiri AUC ↓ 36 % ritonaviiri C_{max} ↓ 27 % ritonaviiri C_{min} ↓ 45 %</p>	<p>Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö bosepreviirin kanssa pienensi altistusta atatsanaviirille, mihin saattaa liittyä tehon heikkeneminen ja HIV:n hallinnan menettäminen. Tällaista samanaikaista käyttöä voidaan harkita tapauskohtaisesti tarpeen mukaan potilaille, joiden HI-viruskuorma on pienentynyt ja joiden HI-viruskanta ei odotettavasti ole resistentti HIV-hoidolle. HIV-suppression kliinistä ja laboratorioseuranta on syytä lisätä.</p>
ANTIBIOOTIT		
<p>Klaritromysiini 500 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1)</p>	<p>Klaritromysiini AUC ↑94 % (↑75 %; ↑116 %) Klaritromysiini C_{max} ↑50 % (↑32 %; ↑71 %) Klaritromysiini C_{min} ↑160 % (↑135 %; ↑188 %)</p> <p>14-OH klaritromysiini 14-OH klaritromysiini AUC ↓70 % (↓74 %; ↓66 %) 14-OH klaritromysiini C_{max} ↓72 % (↓76 %; ↓67 %) 14-OH klaritromysiini C_{min} ↓62 %; (↓66 %; ↓58 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↑28 % (↑16 %; ↑43 %) Atatsanaviiri C_{max} ↔6 % (↓7 %; ↑20 %) Atatsanaviiri C_{min} ↑91 % (↑66 %; ↑121 %)</p> <p>Jos klaritromysiiniannosta pienennetään, 14-OH klaritromysiinin pitoisuus saattaa laskea terapeuttisen tason alapuolelle. Klaritromysiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>Suosituksia annoksen pienentämisestä ei voida antaa, joten varovaisuutta on noudatettava, jos REYATAZia/ritonaviiria annetaan samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.</p>
SIENILÄÄKKEET		
<p>Ketokonatsoli 200 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)</p>	<p>Merkitsevää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu.</p>	<p>Ketokonatsolia ja itrakonatsolia on käytettävä varoen yhdessä</p>

Itrakonatsoli	Ketokonatsolin tavoin myös itrakonatsoli on sekä CYP3A4:n voimakas estäjä että sen substraatti.	REYATAZin/ritonaviirin kanssa, suurten ketokonatsoli- ja itrakonatsoliannosten (> 200 mg/vrk) käyttöä ei suositella.
	Muista tehosteaineen kanssa annettavista proteaasin estäjistä ja ketokonatsolista saadut tiedot, joiden mukaan ketokonatsolin AUC nousi kolminkertaiseksi, viittaavat siihen, että REYATAZin/ritonaviirin voidaan odottaa suurentavan ketokonatsolin tai itrakonatsolin pitoisuutta.	
<p>Vorikonatsoli 200 mg x 2 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>Henkilöt, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli.</p>	<p>Vorikonatsoli AUC ↓33 % (↓42 % ↓22 %) Vorikonatsoli C_{max} ↓10 % (↓22 % ↓4 %) Vorikonatsoli C_{min} ↓39 % (↓49 % ↓28 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓12 % (↓18 % ↓5 %) Atatsanaviiri C_{max} ↓13 % (↓20 % ↓4 %) Atatsanaviiri C_{min} ↓20 % (↓28 % ↓10 %)</p> <p>Ritonaviiri AUC ↓12 % (↓17 % ↓7 %) Ritonaviiri C_{max} ↓9 % (↓17 % ↔0 %) Ritonaviiri C_{min} ↓25 % (↓35 % ↓14 %)</p> <p>Suurimmalla osalla potilaista, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, sekä vorikonatsolin että atatsanaviirin altistukset odotettavasti pienenevät.</p>	<p>Vorikonatsolin yhteiskäyttöä REYATAZin / ritonaviirin kanssa ei suositella, jollei hoidon hyöty-riskisuhteen arviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä (ks. kohta 4.4).</p> <p>Jos potilas tarvitsee vorikonatsolihoitoa, hänen CYP2C19-genotyypinsä on määritettävä, jos mahdollista.</p> <p>Jos yhdistelmähoitoa ei voida välttää, suositellaan seuraavaa CYP2C19-statuksen mukaan:</p> <p>- jos potilaalla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, suositellaan tiivistä kliinistä seurantaa sekä vorikonatsolin (kliiniset merkit) että atatsanaviirin (virologinen vaste) tehon</p>

<p>Vorikonatsoli 50 mg x 2 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>Henkilöt, joilla ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia.</p>	<p>Vorikonatsoli AUC ↑561 % (↑451 % ↑699 %) Vorikonatsoli C_{max} ↑438 % (↑355 % ↑539 %) Vorikonatsoli C_{min} ↑765 % (↑571 % ↑1020 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓20 % (↓35 % ↓3 %) Atatsanaviiri C_{max} ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) Atatsanaviiri C_{min} ↓31 % (↓46 % ↓13 %)</p> <p>Ritonaviiri AUC ↓11 % (↓20 % ↓1 %) Ritonaviiri C_{max} ↓11 % (↓24 % ↑4 %) Ritonaviiri C_{min} ↓19 % (↓35 % ↑1 %)</p> <p>Pienellä määrällä potilaita ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, ja heillä vorikonatsolialtistus odotettavasti suurenee merkittävästi.</p>	<p>häviämisen suhteen.</p> <p>- jos potilaalla ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, suositellaan vorikonatsoliin liittyvien haittatapahtumien tiivistä seurantaan kliinisesti ja laboratoriotutkimusten avulla.</p> <p>Jos genotyypin määrittystä ei voida tehdä, hoidon turvallisuutta ja tehoa on seurattava kaikin keinoin.</p>
<p>Flukonatsoli 200 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviirin ja flukonatsolin pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi, kun REYATAZia/ritonaviiria annettiin samanaikaisesti flukonatsolin kanssa.</p>	<p>Flukonatsolin ja REYATAZin/ritonaviirin annostusta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p>MYKOBAKTEERILÄÄKKEET</p>		

<p>Rifabutiini 150 mg x 2 viikossa (atatsanaviiri 300 mg x 1 ja ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Rifabutiini AUC ↑48 % (↑19 %; ↑84 %)** Rifabutiini C_{max} ↑149 % (↑103 %; ↑206 %)** Rifabutiini C_{min} ↑40 % (↑5 %; ↑87 %)**</p> <p>25-O-desasetyyli-rifabutiini AUC ↑990 % (↑714 %; ↑1361 %)** 25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{max} ↑677 % (↑513 %; ↑883 %)** 25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{min} ↑1 045 % (↑715 %; ↑1 510 %)**</p> <p>**Verrattuna rifabutiiniannokseen 150 mg x 1. Rifabutiinin ja 25-O-desasetyyli-rifabutiinin kokonais-AUC ↑119 % (↑78 %; ↑169 %).</p> <p>Tutkimuksissa ei ole osoitettu rifabutiinin vaikuttavan atatsanaviirin farmakokinetiikkaan.</p>	<p>REYATAZia/ritonaviiria käytettäessä, suositeltava rifabutiiniannos on 150 mg kolme kertaa viikossa tiettyinä viikonpäivinä (kuten esim. maanantai–keskiviikko–perjantai). Rifabutiiniin liittyviä haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja suonikalvoston tulehdusta, on syytä tarkkailla huolellisesti, sillä niiden esiintymisen tiedetään lisääntyneen rifabutiinia käytettäessä. Rifabutiiniannosta on syytä laskea 150 mg:aan kaksi kertaa viikossa potilailla, jotka eivät siedä annosta 150 mg kolme kertaa viikossa. On syytä muistaa, että annos 150 mg kaksi kertaa viikossa ei mahdollisesti ole optimaalinen ja voi sen vuoksi aiheuttaa rifamysiiniresistenssiriskin ja hoidon epäonnistumisen. Annosmuutoksia ei tarvita REYATAZin/ritonaviirin suhteen.</p>
<p>Rifampisiini</p>	<p>Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori, ja sen on osoitettu pienentävän atatsanaviirin AUC-arvoa 72 %, mikä voi johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun pienentyneitä pitoisuuksia yritettiin korjata suurentamalla REYATAZin tai muiden ritonaviiriin yhdistettyjen proteaasin estäjien annosta, maksareaktioita esiintyi runsaasti.</p>	<p>Rifampisiinin käyttö yhdessä REYATAZin ja samanaikaisesti annetun matala-annoksen ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>PSYKOOSILÄÄKKEET</p>		

Ketiapiini	Koska REYATAZ estää CYP3A4:ää, ketiapiinipitoisuus odotettavasti suurenee.	Ketiapiinin käyttö yhdessä REYATAZin/ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista, koska REYATAZ voi lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta. Plasman ketiapiinipitoisuuden suureneminen voi johtaa koomaan (ks. kohta 4.3).
Lurasidoni	REYATAZ odotettavasti suurentaa lurasidonin pitoisuutta plasmassa CYP3A4:n eston vuoksi.	Lurasidonin käyttö yhdessä REYATAZin kanssa on vasta-aiheista, koska se voi lisätä lurasidoniin liittyvää toksisuutta (ks. kohta 4.3).
LIIKAHAPPOISUUTTA VÄHENTÄVÄT LÄÄKKEET		
<i>H₂-reseptorin salpaajat</i>		
Ilman tenofoviiria		
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1		Potilaat, jotka eivät käytä tenofoviiria: Jos potilas saa REYATAZ 300 mg- / ritonaviiri 100 mg -yhdistelmähoidon kanssa samanaikaisesti H ₂ -reseptorin salpaajaa, pitää H ₂ -reseptorin salpaajaa käyttää annoksella, joka ei ylitä annosta 20 mg x 2 famotidiinia tai sitä vastaavaa tasoa. Jos tarvitaan suurempaa H ₂ -reseptorin salpaajan annosta (esim. 40 mg x 2 famotidiinia tai vastaavaa tasoa), on harkittava REYATAZ-/ritonaviiriannoksen suurentamista 300/100 mg:sta 400/100 mg:aan.
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↓18 % (↓25 %; ↑1 %) Atatsanaviiri C _{max} ↓20 % (↓32 %; ↓7 %) Atatsanaviiri C _{min} ↔1 % (↓16 %; ↑18 %)	
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↓23 % (↓32 %; ↓14 %) Atatsanaviiri C _{max} ↓23 % (↓33 %; ↓12 %) Atatsanaviiri C _{min} ↓20 % (↓31 %; ↓8 %)	
Terveillä vapaaehtoisilla atatsanaviiri/ritonaviiri suuremmalla annoksella 400/100 mg x 1		
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↔3 % (↓14 %; ↑22 %) Atatsanaviiri C _{max} ↔2 % (↓13 %; ↑8 %) Atatsanaviiri C _{min} ↓14 % (↓32 %; ↑8 %)	
Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (300 mg x 1) kanssa (vastaa 245 mg:aa tenofoviiridisoproksiilia)		
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1		Tenofoviiridisoproksiilifumaraattia käyttävät potilaat: Jos potilas saa REYATAZin/ritonaviirin yhdistelmähoitoa samanaikaisesti sekä tenofoviiridisoproksiilin että H ₂ -reseptorin salpaajan kanssa,
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↓21 % (↓34 %; ↓4 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↓21 % (↓36 %; ↓4 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↓19 % (↓37 %; ↑5 %)*	

Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↓24 % (↓36 %; ↓11 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↓23 % (↓36 %; ↓8 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↓25 % (↓47 %; ↑7 %)*	suositellaan REYATAZ-annoksen nostamista 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa. Annosta, joka vastaa 40 mg:aa famotidiinia kahdesti vuorokaudessa, ei saa ylittää.
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suuremmalla annoksella 400/100 mg x 1		
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↑18 % (↑6,5 %; ↑30 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↑18 % (↑6,7 %; ↑31 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↑24 % (↑10 %; ↑39 %)*	
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↔2,3 % (↓13 %; ↑10 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↔5 % (↓17 %; ↑8,4 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↔1,3 % (↓10 %; ↑15 %)*	
	*Verrattuna atatsanaviirin 300 mg x 1 ja ritonaviirin 100 mg x 1 yhdistelmään käytettynä tenofoviirin kertaannoksen kanssa ruoan yhteydessä otettuna. Kun verrataan atatsanaviirin 300 mg x 1 ja ritonaviirin 100 mg x 1 yhdistelmään <i>ilman tenofoviiria</i> , atatsanaviirin pitoisuuksien voidaan odottaa lisäksi pienenevän noin 20 %:lla. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee H ₂ -salpaajien vaikutuksesta.	
<i>Protonipumpun estäjät</i>		
Omepratsoli 40 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri (aamup.): 2 tuntia omepratsolin jälkeen Atatsanaviiri AUC ↓61 % (↓65 %; ↓55 %) Atatsanaviiri C _{max} ↓66 % (↓62 %; ↓49 %) Atatsanaviiri C _{min} ↓65 % (↓71 %; ↓59 %)	REYATAZin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjien kanssa ei suositella. Jos katsotaan, että samanaikainen käyttö protonipumpun estäjien kanssa on välttämätöntä, potilaan tilaa on

<p>Omepratsoli 20 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri (aamup.): 1 tunti omepratsolin jälkeen Atatsanaviiri AUC ↓30 % (↓43 %; ↓14 %)* Atatsanaviiri C_{max} ↓31 % (↓42 %; ↓17 %)* Atatsanaviiri C_{min} ↓31 % (↓46 %; ↓12 %)*</p> <p>*Verrattuna atatsanaviiri/ritonaviiriyhdistelmään (300/100 mg x 1). AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen lasku ei pienentynyt, kun suurempi REYATAZ/ritonaviiriannos (400/100 mg kerran vuorokaudessa) annettiin 12 tuntia ennen omepratsolia tai 12 tuntia sen jälkeen. Muita protonipumpun estäjiä ei ole tutkittu, mutta tulokset ovat todennäköisesti samansuuntaisia myös niitä käytettäessä. Tämä atatsanaviiripitoisuuksien pieneneminen voi vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee protonipumpun estäjien vaikutuksesta.</p>	<p>seurattava tarkoin, ja REYATAZ-annos on nostettava 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa; protonipumpun estäjän annos ei saa ylittää tasoa, joka vastaa 20 mg omepratsolia (ks. kohta 4.4).</p>
<p><i>Antasidit</i></p>		
<p>Antasidit ja puskuroidut valmisteet</p>	<p>Mahalaukun pH:n nousu saattaa pienentää atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa, jos antasideja tai puskuroituja lääkevalmisteita annetaan yhtäaikaan REYATAZin/ritonaviirin kanssa.</p>	<p>REYATAZ/ritonaviiri tulisi antaa 2 tuntia ennen antasideja tai puskuroituja valmisteita tai tunti niiden jälkeen.</p>
<p>ALFA-1-ADRENORESEPTORIN ANTAGONISTIT</p>		
<p>Alfutsosiini</p>	<p>Alfutsosiinipitoisuus voi suurentua, mikä voi aiheuttaa hypotensiota. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin/ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>Alfutsosiinin ja REYATAZin/ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>ANTIKOAGULANTIT</p>		
<p>Varfariini</p>	<p>REYATAZin/ritonaviirin samanaikainen käyttö saattaa pienentää varfariinipitoisuutta tai harvemmin, nostaa INR-arvoa (International Normalised Ratio).</p>	<p>INR-arvoa tulisi seurata tarkoin REYATAZ/ritonaviirihoiton aikana, erityisesti hoitoa aloitettaessa.</p>
<p>EPILEPSIALÄÄKKEET</p>		

Karbamatsepiini	REYATAZ/ritonaviiri saattaa suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta CYP3A4:n eston vuoksi. Karbamatsepiinin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus REYATAZille/ritonaviirille pienenee.	Varovaisuutta on noudatettava, jos karbamatsepiinia käytetään yhdessä REYATAZin/ritonaviirin kanssa. Seuraa tarvittaessa seerumin karbamatsepiinipitoisuutta ja muuta annosta sen mukaan. Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
Fenytoiini, fenobarbitaali	Ritonaviiri saattaa pienentää plasman fenytoiini- ja/tai fenobarbitaalipitoisuutta, koska se indusoi CYP2C9:ää ja CYP2C19:ää. Fenytoiiniin/fenobarbitaalin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus REYATAZille pienenee.	Varovaisuutta on noudatettava, jos fenobarbitaalia ja fenytoiinia käytetään yhdessä REYATAZin/ritonaviirin kanssa. Kun REYATAZia/ritonaviiria annetaan yhdessä joko fenytoiinin tai fenobarbitaalin kanssa, fenytoiinin tai fenobarbitaalin annosta on ehkä muutettava. Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
Lamotrigiini	Lamotrigiinin ja REYATAZin/ritonaviirin yhteiskäyttö voi pienentää plasman lamotrigiinipitoisuutta UGT1A4:n induktion vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos lamotrigiinia käytetään yhdessä REYATAZin/ritonaviirin kanssa. Seuraa tarvittaessa lamotrigiinipitoisuutta ja muuta annosta sen mukaan.
SYÖPÄLÄÄKKEET JA IMMUNOSUPPRESSIIVISET AINEET		
<i>Syöpälääkkeet</i>		
Irinotekaani	Atatsanaviiri estää UGT:n toimintaa ja saattaa vaikuttaa irinotekaenin metaboliaan ja lisätä siten irinotekaenin toksisia vaikutuksia.	Jos REYATAZia/ritonaviiria annetaan samanaikaisesti irinotekaenin kanssa, potilaiden tilaa on seurattava tarkoin irinotekaanista johtuvien haittatahtumien varalta..
<i>Immunosuppressiiviset aineet</i>		

Siklosporiini Takrolimuusi Sirolimuusi	Näiden immunosuppressiivisten aineiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti REYATAZin/ritonaviirin kanssa, mikä johtuu CYP3A4:n estymisestä.	Näiden lääkeaineiden terapeuttisia pitoisuuksia tulee seurata usein, kunnes pitoisuudet plasmassa ovat vakiintuneet.
SYDÄN- JA VERISUONILÄÄKKEET		
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Amiodaroni Systeeminen lidokaiini Kinidiini	Näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan yhtäaikaan REYATAZin/ritonaviirin kanssa. Amiodaronin tai systeemisen lidokaiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A:n estymiseen. Kinidiinillä on kapea terapeuttinen pitoisuusalue, eikä sitä saa käyttää samanaikaisesti REYATAZin/ritonaviirin aiheuttaman mahdollisen CYP3A:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on syytä noudattaa ja seurata terapeuttisia pitoisuuksia, mikäli mahdollista. Kinidiinin samanaikainen käyttö ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
<i>Kalsiuminestäjät</i>		
Bepридиili	REYATAZia/ritonaviiria ei saa antaa yhdessä sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen alue.	Samanaikainen käyttö bepridiilin kanssa ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
Diltiatseemi 180 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Diltiatseemi AUC ↑125 % (↑109 %; ↑141 %) Diltiatseemi C _{max} ↑98 % (↑78 %; ↑119 %) Diltiatseemi C _{min} ↑142 % (↑114 %; ↑173 %) Desasetyyli-diltiatseemi AUC ↑165 % (↑145 %; ↑187 %) Desasetyyli-diltiatseemi C _{max} ↑172 % (↑144 %; ↑203 %) Desasetyyli-diltiatseemi C _{min} ↑121 % (↑102 %; ↑142 %) Merkittävää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu. Pisin PR-aika piteni enemmän kuin pelkkää atatsanaviiria annettaessa. Diltiatseemin yhteiskäyttöä REYATAZin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Diltiatseemin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Diltiatseemiannosta tulisi pienentää aluksi 50 % ja titrata tarvittaessa myöhemmin, ja EKG-käyrää on seurattava.

Verapamiili	REYATAZ/ritonaviiri saattaa nostaa verapamiilin pitoisuutta seerumissa CYP3A4:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos verapamiilia annetaan yhtäikaa REYATAZin/ritonaviirin kanssa.
KORTIKOSTEROIDIT		
Flutikasonipropionaatti nenän kautta 50 µg neljästi vuorokaudessa 7 vrk ajan (ritonaviiri 100 mg:n kapseleina x 2)	Flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa nousivat merkittävästi, kun taas kortisolitasot alenivat noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan suurempia, kun flutikasonipropionaatti annetaan inhalaationa. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, myös Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa, on raportoitu potilailla, jotka saavat ritonaviiria samanaikaisesti inhalaationa tai nenän kautta annetun flutikasonipropionaatin kanssa. Tämä on mahdollista myös muiden P450 3A -reittiä metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budesonidin, käytön yhteydessä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei vielä tunneta. Yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	REYATAZin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä glukokortikoidien kanssa ei suositella, paitsi jos hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin kortikosteroidin systeemisten vaikutusten riski (ks. kohta 4.4). Glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seurantaa on harkittava paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoniin). Lisäksi glukokortikoidihoitoa lopetettaessa voi olla tarpeen pienentää annosta vähitellen pitemmän ajan kuluessa.
EREKTIOHÄIRIÖLÄÄKKEET		
<i>PDE5-estäjät</i>		
Sildenafilfiili, tadalafilfiili, vardenafiili	Sildenafilfiili, tadalafilfiili ja vardenafiili metaboloituvat CYP3A4-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö REYATAZin/ritonaviirin kanssa voi nostaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5:een liittyviä haittavaikutuksia, kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia. Tämä yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Potilaita on varoitettava näistä mahdollisista haittavaikutuksista, silloin kun he käyttävät PDE5-estäjää erektiohäiriön hoitoon samanaikaisesti REYATAZin/ritonaviirin kanssa (ks. kohta 4.4). Katso myös lisätietoja REYATAZin/ritonaviirin samanaikaisesta annosta sildenafilin kanssa jäljempänä tässä taulukossa kohdasta KEUHKOVERENPAINETAUTI.
ROHDOSVALMISTEET		

Mäkikuisma (Hypericum perforatum)	Mäkikuisman samanaikainen käyttö REYATAZin/ritonaviirin kanssa voi pienentää merkittävästi atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa. Tämä vaikutus saattaa johtua CYP3A4:n induktiosta, ja se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.3).	REYATAZia/ritonaviiria ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa sisältävien valmisteiden kanssa.
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
Etinyyliestradioli 25 µg + norgestimaatti (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	<p>Etinyyliestradioli AUC ↓19 % (↓25 %; ↓13 %) Etinyyliestradioli C_{max} ↓16 % (↓26 %; ↓5 %) Etinyyliestradioli C_{min} ↓37 % (↓45 %; ↓29 %)</p> <p>Norgestimaatti AUC ↑85 % (↑67 %; ↑105 %) Norgestimaatti C_{max} ↑68 % (↑51 %; ↑88 %) Norgestimaatti C_{min} ↑102 % (↑77 %; ↑131 %)</p> <p>Vaikka etinyyliestradiolin pitoisuus suureni, kun sitä käytettiin ainoastaan atatsanaviirin kanssa, mikä johtuu atatsanaviirin aiheuttamasta sekä UGT:n että CYP3A4:n estymisestä, niin nettovaikutuksena käytettäessä atatsanaviirin/ritonaviirin yhdistelmää oli etinyyliestradiolin pitoisuuden pieneneminen, mikä johtuu ritonaviirin indusoivasta vaikutuksesta.</p> <p>Progestiini-altistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.</p>	Kun oraalista ehkäisyvalmistetta käytetään samanaikaisesti REYATAZin/ritonaviirin kanssa, suositellaan että oraalinen ehkäisyvalmiste sisältää vähintään 30 µg etinyyliestradiolia ja potilasta muistutetaan noudattamaan tarkasti ehkäisyvalmisteen annosteluun liittyviä hoito-ohjeita. REYATAZin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tai jotain muuta progestogeeniä kuin norgestimaattia sisältävien oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu ja sen vuoksi niitä on vältettävä. Vaihtoehtoista luotettavaa ehkäisykeinoa suositellaan.
LIPIDIPITOISUUTTA PIENENTÄVÄT LÄÄKKEET		
<i>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</i>		
Simvastatiini Lovastatiini	Simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia on erittäin riippuvainen CYP3A4-entsyymistä, joten niiden pitoisuudet voivat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti REYATAZin/ritonaviirin kanssa.	Simvastatiinia tai lovastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti REYATAZin kanssa suurentuneen myopatian ja myös rabdomyolyysin vaaran vuoksi (ks. kohta 4.3).

Atorvastatiini	Atorvastatiini saattaa myös lisätä myopatian ja rabdomyolyysin vaaraa, sillä se metaboloituu myös CYP3A4:n välityksellä.	Atorvastatiinin samanaikaista antoa REYATAZin kanssa ei suositella. Jos atorvastatiinin käyttöä pidetään ehdottoman välttämättömänä, on annettava pienin mahdollinen atorvastatiiniannos ja seurattava hoidon turvallisuutta tarkoin (ks. kohta 4.4).
Pravastatiini Fluvastatiini	Asiaa ei ole tutkittu, mutta altistus pravastatiinille tai fluvastatiinille saattaa suurentua, jos näitä lääkkeitä annetaan yhdessä proteaasin estäjien kanssa. Pravastatiini ei metaboloidu CYP3A4:n välityksellä. Fluvastatiini metaboloituu osittain CYP2C9:n välityksellä.	Varovaisuutta on noudatettava.
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	REYATAZin/ritonaviirin samanaikainen anto saattaa suurentaa salmeterolipitoisuutta ja lisätä salmeteroliin liittyviä haittatapahtumia. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Salmeterolin samanaikaista antoa REYATAZin/ritonaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
OPIOIDIT		
Buprenorfiini, kerran vuorokaudessa, vakaa ylläpitoannos, (atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa + ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Buprenorfiini AUC ↑67 % Buprenorfiini C _{max} ↑37 % Buprenorfiini C _{min} ↑69 % Norbuprenorfiini AUC ↑105 % Norbuprenorfiini C _{max} ↑61 % Norbuprenorfiini C _{min} ↑101 % Yhteisvaikutusmekanismi on CYP3A4- ja UGT1A1-entsyymien estyminen. Atatsanaviirin pitoisuus ei merkittävästi muutu.	Samanaikainen käyttö REYATAZin ja ritonaviirin kanssa edellyttää potilaan tarkkaa seurantaä sedaation ja kognitiivisten vaikutusten havaitsemiseksi. Buprenorfiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.

<p>Metadoni, vakaa ylläpitoannos (atatsanaviiri 400 mg vuorokaudessa)</p>	<p>Metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkitsevää muutosta. Annettaessa pieni annos ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkitsevää muutosta, näihin tutkimustuloksiin perustuen yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa, jos metadoni annetaan yhdessä REYATAZin ja ritonaviirin kanssa.</p>	<p>Annoksen sovittaminen ei ole välttämätön, jos metadoni annetaan yhdessä REYATAZin ja ritonaviirin kanssa.</p>
<p>KEUHKOVERENPAINETAUTI</p>		
<p><i>PDE5-estäjät</i></p>		
<p>Sildenafilii</p>	<p>Samanaikainen anto REYATAZin/ritonaviirin kanssa voi suurentaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5-estäjiin liittyviä haittatapahtumia.</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>REYATAZin/ritonaviirin kanssa samanaikaisesti annettavalle sildenafiliille ei ole vahvistettu turvallista ja tehokasta annosta keuhkoverenpainetaudin hoidossa. Keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä sildenafili on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).</p>
<p>UNILÄÄKKEET</p>		
<p><i>Bentsodiatsepiinit</i></p>		

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) raskaana olevista naisista eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen. Eläintutkimukset eivät viittaa lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3). REYATAZ-valmisteeseen ja ritonaviiriin käyttöä raskauden aikana voi harkita vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa siitä mahdollisesti aiheutuvan haitan.

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

Tutkimuksessa arvioitiin 40:ää imeväisikäistä, jotka saivat antiretroviraalista estohoitoa (joka ei sisältänyt REYATAZia) ja joiden testitulokset olivat negatiiviset HIV-1 DNA:n suhteen syntymähetkellä ja/tai 6 kuukauden ajan syntymästä. Kolmella niistä 20:stä imeväisikäisestä (15 %), joiden äidit olivat saaneet raskausaikana REYATAZ–ritonaviiriannosta 300/100 mg, ja neljällä niistä 20:stä imeväisikäisestä (20 %), joiden äidit olivat saaneet raskausaikana REYATAZ–ritonaviiriannosta

400/100 mg, ilmeni 3.–4. asteen hyperbilirubinemia. Näyttöä patologisesta keltaisuudesta ei saatu, ja tutkituista 40 imeväisikäisestä 6 sai valohoitoa enintään 4 päivää. Vastasyntyneillä ei raportoitu kernikerusta.

Katso annostussuositukset kohdasta 4.2 ja farmakokineettiset tiedot kohdasta 5.2.

Ei tiedetä, pahentaako raskauden aikana äidille annettu REYATAZ-hoito vastasyntyneiden ja imeväisikäisten lasten fysiologista hyperbilirubinemiaa ja johtaako se kernikeruksen kehittymiseen. Synnytyistä edeltävässä vaiheessa potilaan tilaa on seurattava erityisen tarkoin.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

Kun potilaat saivat REYATAZia 400 mg kerran vuorokaudessa tai yhdistelmähoitona REYATAZia 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, ainoat erittäin yleiset haittavaikutukset (kaikki vaikeusasteet), joilla oli vähintään mahdollinen yhteys REYATAZia ja yhtä tai useampaa NRTI-lääkettä sisältäneisiin lääkityksiin, olivat pahoinvointi (20 %), ripuli (10 %) ja ikterus (13 %). Ikterusta esiintyi 19 prosentilla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona 300 mg REYATAZia ja 100 mg ritonaviiria. Suurimmassa osassa tapauksia ikterus ilmaantui muutaman päivän–muutaman kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta (ks. kohta 4.4).

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

Haittavaikutustaulukko

REYATAZ-valmisteen haittavaikutusten arviointi perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin turvallisuustietoihin ja myyntiluvan jälkeen saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutusten esiintymistiheys

on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).
Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Immuunijärjestelmä:</i>	melko harvinaiset: yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen:</i>	melko harvinaiset: painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	melko harvinaiset: masennus, desorientaatio, ahdistuneisuus, unettomuus, unihäiriö, poikkeavat unet
<i>Hermosto:</i>	yleiset: päänsärky melko harvinaiset: perifeerinen neuropatia, pyörtyminen, muistinmenetys, huimaus, uneliaisuus, makuaistin häiriöt
<i>Silmät:</i>	yleiset: silmänvalkuaisten keltaisuus
<i>Sydän:</i>	melko harvinaiset: kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) ^a harvinaiset: QTc-ajan pidentyminen ^a , turvotus, sydämentykytys
<i>Verisuonisto:</i>	melko harvinaiset: hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	melko harvinaiset: hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	yleiset: oksentelu, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt melko harvinaiset: haimatulehdus, gastriitti, vatsan pingotus, suutulehdus ja aftat, ilmavaivat, suun kuivuminen
<i>Maksa ja sappi:</i>	yleiset: keltaisuus melko harvinaiset: maksatulehdus, sappikivitaati ^a , kolestaasi ^a harvinaiset: hepatosplenomegalia, kolekystiitti ^a
<i>Iho ja ihonalainen kudος:</i>	yleiset: ihottuma melko harvinaiset: erythema multiforme ^{a,b} , toksiset ihottumat ^{a,b} , lääkeyliherkkyyteen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen ihottuma (DRESS) ^{a,b} , angioedeema ^a , nokkosihottuma, hiustenlähtö, kutina harvinaiset: Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^{a,b} , rakkulainen ihottuma, ekseema, verisuonten laajeneminen
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	melko harvinaiset: lihasatrofia, nivelkipu, lihaskipu harvinaiset: myopatia
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	melko harvinaiset: munuaiskivitaati ^a , hematuria, proteinuria, pollakisuria, interstitiaalinfriitti, krooninen munuaissairaus ^a ; harvinaiset: munuaiskipu
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	melko harvinaiset: gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

yleiset: uupumus
melko harvinaiset: rintakipu, yleinen sairauden tunne, kuume, astenia
harvinaiset: kävelyvaikeudet

^aNämä haittavaikutukset on tunnistettu REYATAZin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta esiintymistiheydet on arvioitu tilastolaskennallisesti niiden potilaiden kokonaismäärän perusteella, jotka saivat REYATAZia satunnaistetuissa, kontrolloiduissa ja muissa saatavilla olleissa kliinisissä tutkimuksissa (n = 2 321).

^bKs. lisätietoja kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Metaboliset parametrit

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

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

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

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

Laboratorioarvojen muutokset

Bilirubiinin kokonaispitoisuuden nousu, joka raportoitiin yleensä konjugoitumattoman bilirubiinin nousseena pitoisuutena (87 %, 1., 2., 3. tai 4. aste) oli yleisin laboratorioarvon muutos REYATAZia ja vähintään yhtä NRTI-lääkettä sisältäneitä hoito-ohjelmia saaneilla potilailla. Bilirubiinin kokonaispitoisuuden 3. tai 4. asteen nousu todettiin 37 prosentilla potilaista (6 prosentilla 4. asteen nousu). Aiemmin hoitoa saaneista potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona REYATAZia 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, 53 prosentilla todettiin kokonaisbilirubiinipitoisuuden 3.–4. asteen nousu hoidon keston mediaanin ollessa 95 viikkoa. Aiemmin hoitamattomista potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona REYATAZia 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, 48 prosentilla todettiin kokonaisbilirubiinipitoisuuden 3.–4. asteen nousu hoidon keston mediaanin ollessa 96 viikkoa (ks. kohta 4.4).

Seuraavia merkittäviä kliinisten laboratorioarvojen muutoksia (3. tai 4. aste) on todettu ≥ 2 %:lla REYATAZia ja vähintään yhtä NRTI-lääkettä sisältäviä hoito-ohjelmia saaneista potilaista: kohonnut kreatiiniinikinaasiarvo (7 %), kohonnut alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) (5 %), alhainen neutrofiiliarvo (5 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) (3 %) ja kohonnut lipaasiarvo (3 %).

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

Pediatriset potilaat

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

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

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on hepatiitti B ja/tai C

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Resistenssi

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

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

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

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

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

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

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuiset potilaat

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

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

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

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

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

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

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

Kliiniset tulokset

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

Tutkimus 138 on kansainvälinen, satunnaistettu, avoin, prospektiivinen monikeskustutkimus, jossa on mukana 883 potilasta, jotka eivät ole aiemmin saaneet lääkitystä. Tutkimuksessa verrataan REYATAZ/ritonaviiriyhdistelmää (300 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) lopinaviiri/ritonaviiriyhdistelmään (400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa), ja molemmat yhdistelmät annetaan yhdessä kiinteän tenofoviiridisoproksiilifumaraatti/emtrisitabiiniannoksen (300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa) kanssa. Antiviraalinen teho osoittautui REYATAZ/ritonaviirihaarassa samanlaiseksi ("non-inferior") kuin lopinaviiri/ritonaviirihaarassa, kun kriteerinä oli niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 48 (taulukko 5).

Analyysituloksia antiviraalisen tehon kestosta 96 hoitoviikon ajalta (taulukko 5).

CD4-solun määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 214 solua/mm³ (vaihteluväli 2–810 solua/mm³) ja plasman HIV-1-RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,94 log₁₀ kopiota/ml (vaihteluväli 2,6–5,88 log₁₀ kopiota/ml). Antiviraalinen teho osoittautui REYATAZ/ritonaviirihaarassa samanlaiseksi ("non-inferior") kuin lopinaviiri/ritonaviirihaarassa, kun kriteerinä oli niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 48: 78 % REYATAZ/ritonaviiri-potilaista verrattuna 76 %:iin lopinaviiri/ritonaviiriä käyttäneisiin (eron estimaatti ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7 % [95 % CI, -3,8 %, 7,1 %] vahvistetun virologisen vasteen (CVR) mukaan keskeyttäneet = tehottomat vasteen määritelmänä).

Tutkimussuunnitelmaan kuuluvassa analyysissä josta oli suljettu pois keskeyttäneet (ts. potilaat jotka keskeyttivät ennen viikon 48 HIV RNA-määrittystä) ja potilaat jotka olivat poikenneet merkittävästi tutkimussuunnitelmasta, niiden potilaiden osuus joilla HIV-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 48 oli 86 % (338/392) REYATAZ/ritonaviiriä käyttäneistä ja 89 % (332/372) lopinaviiri/ritonaviiriä käyttäneistä (eron estimaatti ATV/RTV-LPV/RTV: -3 % [95 % CI, -7,6 %, 1,5 %]).

Taulukko 5: Tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksessa 138^a

Parametri	REYATAZ/ritonaviiri ^b (300 mg/100 mg x 1) n = 440		lopinaviiri/ritonaviiri ^c (400 mg/100 mg x 2) n = 443	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %				
Kaikki potilaat ^d	78	74	76	68
Eron estimaatti [95 % CI] ^d	Viikko 48: 1,7 % [-3,8 %, 7,1 %] Viikko 96: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
Tutkimussuunnitelmaan kuuluva analyysi ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Eron estimaatti ^e [95 % CI]	Viikko 48: -3 % [-7,6 %, 1,5 %] Viikko 96: 2,2 % [-2,3 %, 6,7 %]			
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, % lähtötilanteesta^d				
HIV-RNA-määrä < 100 000 kopiota/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopiota/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4-solumäärä < 50 solua/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50–< 100 solua/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100–< 200 solua/mm ³	75 (n = 106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n = 134)
≥ 200 solua/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, log₁₀ kopiota/ml				
Kaikki potilaat	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³				
Kaikki potilaat	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³ lähtötilanteesta				
HIV-RNA-määrä < 100 000 kopiota/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopiota/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^aCD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 214 solua/mm³ (välillä 2–810 solua/mm³) ja plasman HIV-1-RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,94 log₁₀ kopiota/ml (välillä 2,6–5,88 log₁₀ kopiota/ml)

^bREYATAZ/RTV yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

^cLopinaviiri/RTV yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

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

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

^fArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuispotilaat

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

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

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

Parametri	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg x 1) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg x 2) n = 123		Aikakeskiarvon ero ATV/RTV–LPV/RTV [97,5 % CI ^d]	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96
HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, log₁₀ kopiota/ml						
Kaikki potilaat	-1,93 (n = 90 ^e)	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %^f (tutkittava/verrokki)						
Kaikki potilaat	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml PI-substituutioiden valitusta lähtötilanteesta,^g % (tutkittava/verrokki)						
0–2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³						
Kaikki potilaat	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

^aCD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 337 solua/mm³ (välillä 14–1543 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,4 log₁₀ kopiota/ml (välillä 2,6–5,88 log₁₀ kopiota/ml)

^bATV/RTV yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

^cLPV/RTV yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatti/emtrisitabiiniyhdistelmän kanssa (kiinteä annos 300 mg/200 mg tabletteina kerran vuorokaudessa).

^dLuottamusväli.

^eArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

^fHoitoaikaan (intent-to-treat) mukainen analyysi, jossa puuttuvat arvot katsotaan hoidon epäonnistumiseksi. LPV/RTV tutkittavat, joiden hoito loppui ennen viikkoa 96 on suljettu pois viikon 96 analyysissä. Niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 400 kopiota/ml ATV/RTV oli 53 % ja 43 % ja LPV/RTV oli 54 % ja 46 % viikoilla 48 ja 96.

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

NA = ei oleellinen

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

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

REYATAZ + sakinaviiri todettiin heikommaksi kuin lopinaviiri + ritonaviiri.

Pediatriset potilaat

REYATAZ-kapseleilla tehdyt pediatriset tutkimukset

REYATAZin farmakokinetiikan, turvallisuuden, siedettävyyden ja tehon arviointi perustuu avoimen, kliinisen monikeskustutkimuksen AI424-020 tietoihin. Tutkimus tehtiin potilaille, joiden ikä vaihteli

3 kuukaudesta 21 vuoteen. Kaiken kaikkiaan tässä tutkimuksessa 182 potilasta (joista 81 ei ollut aiemmin saanut lääkitystä ja 101 oli saanut aiemmin lääkitystä) saivat kerran vuorokaudessa REYATAZ-annoksen (kapseleina tai jauheena), joko ilman ritonaviiria tai yhdessä ritonaviirin kanssa, ja yhdistelmähoitona kahden NRTI-lääkkeen kanssa.

Tämän tutkimuksen kliinisten tulosten perusteella ei ole riittävästi tietoa tukemaan atatsanaviirin käyttöä (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) alle 6-vuotiaille lapsille.

Tehoa koskevat tulokset havaittiin 41 pediatriisella potilaalla, jotka olivat iältään 6-vuotiaita tai alle 18-vuotiaita, ja jotka saivat REYATAZ-kapseleita yhdessä ritonaviirin kanssa. Tulokset esitetään taulukossa 7. Niillä potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet lääkitystä, CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 344 solua/mm³ (välillä: 2–800 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA -määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,67 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 3,70–5,00 log₁₀ kopiota/ml). Niillä pediatriisilla potilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet lääkitystä, CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 522 solua/mm³ (välillä: 100–1157 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,09 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 3,28–5,00 log₁₀ kopiota/ml).

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

Parametri	Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet lääkitystä REYATAZ-kapselit/ritonaviiri (300 mg/100 mg x 1) n = 16	Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet lääkitystä REYATAZ-kapselit/ritonaviiri (300 mg/100 mg x 1) n = 25
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %^a		
kaikki potilaat	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV-RNA-määrä < 400 kopiota/ml, %^a		
kaikki potilaat	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³		
kaikki potilaat	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml PI-substituutioiden valitusta lähtötilanteesta, %^c (tutkittava/verrokki^d)		
0–2	NA	27 (4/15)
3	NA	–
≥ 4	NA	0 (0/3)

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

^bArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

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

^dSisältäen potilaat, joilla resistenssiarvo on sama kuin lähtötilanteessa.

NA = ei oleellinen

REYATAZ-jauheella tehdyt pediatriiset tutkimukset

REYATAZ-jauheen farmakokinetiikan, turvallisuuden, siedettävyyden ja virologisen vasteen arviointi perustuu kahden avoimen kliinisen monikeskustutkimuksen tietoihin.

- AI424-397 (PRINCE I): Vähintään 3 kuukauden ikäiset, mutta alle 6-vuotiaat lapsipotilaat
 - AI424-451 (PRINCE II): Vähintään 3 kuukauden ikäiset, mutta alle 11-vuotiaat lapsipotilaat
- Näissä tutkimuksissa 155 potilasta (joista 59 ei ollut aiemmin saanut antiretroviraalilääkitystä ja 96 oli saanut aiemmin antiretroviraalilääkitystä) saivat kerran vuorokaudessa REYATAZ-jauhetta ja ritonaviiria yhdistelmänä kahden NRTI-lääkkeen kanssa.

Sisäänottokriteerinä molemmissa tutkimuksissa oli, että potilaiden joilla ei ollut aiempaa lääkitystä piti olla genotyypiltään herkkiä REYATAZille ja kahdelle NRTI:lle, ja hoitoa aiemmin saaneilta potilailta piti olla todisteet genotyypin ja fenotyypin herkyys REYATAZille ja vähintään kahdelle NRTI:lle. Potilaat jotka olivat altistuneet antiretroviraalilääkkeille sikiökaudella tai synnytyksen aikana määriteltiin niin, etteivät ole saaneet aiempaa lääkitystä. Tutkimukseen ei otettu potilaita jotka olivat

saaneet REYATAZia tai REYATAZ/ritonaviiria ennen tutkimukseen sisäänottoa tai joilla oli aiemmin epäonnistunut hoito kahdella tai useammalla proteaasin estäjällä, joilla oli proteaasin estäjän resistenssiä tai aiempaa näyttöä sydänpoikkeavuuksista. Proteaasin estäjän resistenssi määritettiin olevan genotyyppiresistenssiä atatsanaviirille tai jommallekummalle paikalliselle NRTI-lääkkeelle, joka perustui kahteen kriteeriin 1) mikä tahansa suuri mutaatio: I50L, I84V, N88S ja 2) vähintään 2 seuraavista pienistä tai ristiresistenssimutaatioista: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

Viikolla 48 teho arvioitiin 134 lapsipotilaasta iältään vähintään 3 kuukautta ja alle 11 vuotta jotka saivat REYATAZ-jauhetta ritonaviirin kanssa. Tulokset on esitetty taulukossa 8. Niillä lapsipotilailla jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa, lähtötilanteen CD4-solumäärä oli 930 solua/mm³ (välillä 46-2291 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,81 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 3,4–5,9 log₁₀ kopiota/ml). Lapsipotilailla jotka olivat aiemmin saaneet lääkitystä, lähtötilanteen CD4-solumäärä oli 1441 solua/mm³ (välillä 84-5703 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,67 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 2,0–5,9 log₁₀ kopiota/ml).

Taulukko 8: Jauheen tehoa kuvaavat tulokset (vähintään 3 kuukauden ikäiset ja vähintään 5 kg painavat pediatriiset potilaat) viikolla 48 (tutkimukset AI424-397 ja AI424-451)

Parametri	Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet lääkitystä REYATAZ-jauhe/ritonaviiri n = 52	Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet lääkitystä REYATAZ-jauhe/ritonaviiri n = 82
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %^a		
vähintään 5 ja < 10 kg (REYATAZ 150 ja 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
vähintään 10 ja < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
vähintään 15 ja < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
vähintään 25 ja < 35 kg	-	50,0 (1/2)
HIV-RNA-määrä < 400 kopiota/ml, %^a		
vähintään 5 ja < 10 kg (REYATAZ 150 ja 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
vähintään 10 ja < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
vähintään 15 ja < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
vähintään 25 ja < 35 kg	-	50,0 (1/2)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm³		
vähintään 5 ja < 10 kg (REYATAZ 150 ja 200 mg)	293 (n=7)	63 (n=16)
vähintään 10 ja < 15 kg	293 (n=11)	307 (n=8)
vähintään 15 ja < 25 kg	305 (n=9)	374 (n=12)
vähintään 25 ja < 35 kg	-	213 (n=1)

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Ruoan vaikutus: atatsanaviirin hyötyosuus on optimaalinen, kun REYATAZ ja ritonaviiri annetaan ruoan kanssa. Kun annettiin samanaikaisesti REYATAZia 300 mg:n kerta-annoksena ja ritonaviiria 100 mg:n kerta-annoksena kevyen aterian yhteydessä, atatsanaviirin AUC-arvo oli 33 % suurempi ja C_{max}-arvo ja 24 tunnin kuluttua mitattu pitoisuus kumpikin 40 % suurempi kuin tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen. Samanaikaisesti annettu runsaasti rasvaa sisältävä ateria ei vaikuttanut

atatsanaviirin AUC-arvoon, ja C_{max} -arvo poikkesi enintään 11 % tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen saaduista arvioista. 24 tunnin kuluttua mitattu pitoisuus oli rasvaisen aterian jälkeen noin 33 % suurempi hitaamman imeytymisen vuoksi, ja T_{max} -arvon mediaani nousi 2,0 tunnista 5,0 tuntiin. Kun REYATAZ annettiin yhdessä ritonaviirin kanssa joko kevyen tai rasvaisen aterian yhteydessä, AUC- ja C_{max} -arvon variaatiokerroin pieneni noin 25 % verrattuna tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen saatuihin arvoihin. REYATAZ on otettava ruoan kanssa hyötyosuuden parantamiseksi ja vaihtelujen pienentämiseksi.

Jakautuminen: atatsanaviiri sitoutui noin 86-prosenttisesti ihmisen seerumin proteiineihin pitoisuusalueella 100–10 000 ng/ml. Atatsanaviiri sitoutuu samassa määrin happamaan alfa-1-glykoproteiiniin (AAG) (89 %) ja albumiiniin (86 %, pitoisuustasolla 1 000 ng/ml). Moniannostutkimuksessa, jossa HIV-potilaille annettiin 400 mg atatsanaviiria kerran vuorokaudessa kevyen aterian yhteydessä 12 viikon ajan, atatsanaviiria todettiin aivo-selkäydinnesteessä ja siemennesteessä.

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

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

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

Erityisryhmät

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

Maksan vajaatoiminta: atatsanaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksassa. Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia atatsanaviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, kun atatsanaviiria annetaan 300 mg:n annoksina yhdessä ritonaviirin kanssa. Kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan aikana atatsanaviiripitoisuuden oletetaan suurenevan riippumatta siitä, annetaanko se yhdessä ritonaviirin kanssa vai ilman sitä (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

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

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

Raskaus:

Farmakokineettiset tiedot REYATAZ-kapseleita ja ritonaviirihoitoa saaneista raskaana olevista HIV-infektiopotilaista esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9: Atatsanaviiriin ja ritonaviiriin vakaan tilan farmakokinetiikka raskaana olevilla HIV-infektiopotilailla ruokailun jälkeen

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

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

^bC_{min} on pitoisuus 24 tuntia annoksen jälkeen.

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

In vitro -tutkimuksissa ihmisen sydämen kloonatuissa kaliumkanavissa, hERG, toiminta estyi 15-prosenttisesti atatsanaviirin pitoisuudella (30 µM), joka oli 30-kertainen verrattuna vapaan lääkeaineen pitoisuuteen ihmisellä, kun plasman lääkeainepitoisuus on huipputasolla (C_{max}). Vastaava atatsanaviiripitoisuus lisäsi aktiopotentiaalin kestoa (APD₉₀) 13 % kaniinin Purkinjen säikeillä tehdyssä tutkimuksessa. EKG-muutoksia (sinusbradykardia, PR-ajan piteneminen, QT-ajan piteneminen ja QRS-kompleksin leveneminen) havaittiin vain koirilla tehdyssä alustavassa oraalisen hoidon toksisuutta selvittävässä 2 viikon tutkimuksessa. Myöhemmissä koirilla tehdyissä 2 viikon ja 9 kuukauden oraalisisä toksisuustutkimuksissa ei havaittu lääkkeeseen liittyviä EKG-muutoksia. Näiden nonkliinisten löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Valmisteen mahdollisia ihmiseen

kohdistuvia sydänvaikutuksia ei voida sulkea pois (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Mahdollinen PR-ajan piteneminen on otettava huomioon yliannostustapauksissa (ks. kohta 4.9).

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Aspartaami (E951)
Sakkaroosi
Appelsiini/vanilja-aromi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Ruokaan tai juomaan sekoittamisen jälkeen seos voidaan säilyttää enintään 1 tunnin ajan alle 30 °C lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

REYATAZ-jauhe on säilytettävä alkuperäisessä annospussissa ja avattava vasta juuri ennen käyttöä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Polyesteri/Alumiini/Polyetyleni -annospussi.

Yksi pahvikotelo sisältää 30 annospussia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet:

Annos ja tarvittavien REYATAZ-jauhepussien lukumäärä perustuvat painoon (ks. kohta 4.2).

1. Napauta annospussia ennen sekoitusta, jotta jauhe laskeutuu. Leikkaa kukin annospussi puhtailla saksilla katkoviivalla merkittyä viivaa pitkin.
2. Valitse alla listatuista vaihtoehdoista sopiva vaihtoehto jauheen sekoittamiseen ja annosteluun äidinmaidonkorvikkeen, juoman tai ruuan kanssa. Annostelussa voidaan käyttää myös isompaa määrää äidinmaidonkorviketta, juomaa tai ruokaa. Varmista että lapsi juo tai syö koko jauheen sisältävän äidinmaidonkorvikkeen, juoman tai ruuan.

A: Suositellun REYATAZ-annospussimäärän sekoittaminen äidinmaidonkorvikkeeseen pienessä annosmitassa tai muussa astiassa sekä annostelu apteekista saadulla ruiskulla:

- Sekoita sopiva annospussimäärä (4 tai 5 annospussia riippuen lapsen koosta) 10 ml:aan valmista äidinmaidonkorviketta annosmitassa tai muussa astiassa käyttäen lusikkaa. Vedä koko seosmäärä ruiskuun ja annostele pikkulapsen oikean tai vasemman posken sisäosaan. Kaada toiset 10 ml äidinmaidonkorviketta käyttämääsi annosmittaan tai muuhun astiaan ja huuhtelee jäljelle jäänyt REYATAZ-jauhe. Vedä näin saatu seos ruiskuun ja annostele pikkulapsen oikean tai vasemman posken sisäosaan.

B: Suositellun REYATAZ-annospussimäärän sekoittaminen juomaan, kuten maitoon tai veteen pienessä juomalasissa:

- Sekoita annospussien sisältö 30 ml:aan juomaa käyttäen lusikkaa. Juota liuos lapselle. Lisää ylimääräiset 15 ml juomaa käyttämääsi juomalasiin ja huuhtelee lasi huolellisesti, jotta kaikki lasiin jäljelle jäänyt jauhe on sekoittunut hyvin. Juota lapselle näin saatu seos kokonaan.
- Jos käytät juomana vettä, anna myös ruokaa samalla kertaa.

C: Suositellun REYATAZ-annospussimäärän sekoittaminen ruokaan kuten omenasoseeseen tai jugurttiin pienessä astiassa:

- Sekoita annospussien sisältö yhteen ruokalusikalliseen ruokaa. Syötä seos lapselle. Lisää astiaan yksi ruokalusikallinen ruokaa ja sekoita siihen jäljelle jäänyt osa jauheesta. Syötä lapselle näin saatu seos kokonaan.

3. Koko äidinmaidonkorvikkeeseen, juomaan tai ruokaan sekoitettu määrä REYATAZ-jauhetta on annosteltava tunnin kuluessa sekoittamisesta. Seos voidaan säilyttää tämän ajan alle 30 °C lämpötilassa.
4. Koko seoksen antamisen jälkeen voidaan antaa lapselle lisää äidinmaidonkorviketta, juomaa tai ruokaa.
5. Ritonaviiri annostellaan välittömästi REYATAZ-jauheen annostelun jälkeen.

Lisätietoja REYATAZ-jauheen valmistamisesta ja antamisesta, ks. pakkausselosteen kohta Käyttöohje.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/03/267/012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02 Maaliskuu 2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02 Maaliskuu 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/> ja Fimean (<http://www.fimea.fi>) verkkosivulla.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks.liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

▪ Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsauksien toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

▪ Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS (PURKKI- JA LÄPIPAINOPAKKAUS) JA PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 100 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 100 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosia (ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Purkin ulkopakkaus ja etiketti (1 purkki): 60 kovaa kapselia

Läpipainopakkaus: 60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Kapselit niellään kokonaisina. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Purkipakkaus:
Säilytä alle 25°C.

Läpipainopakkaus:

Säilytä alle 25°C.
Säilytä ulkopakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Purkkipakkaus:
60 kovaa kapselia: EU/1/03/267/001

Läpipainopakkaus:
60 kovaa kapselia: EU/1/03/267/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ulkopakkaus: REYATAZ 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
<NN>:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 100 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS (PURKKI- JA LÄPIPAINOPAKKAUS) JA PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 150 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 150 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosia (ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Purkin ulkopakkaus ja etiketti (1 purkki): 60 kovaa kapselia

Läpipainopakkaus: 60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Kapselit niellään kokonaisina. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Purkipakkaus:
Säilytä alle 25°C.

Läpipainopakkaus:

Säilytä alle 25°C.
Säilytä ulkopakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Purkkipakkaus:
60 kovaa kapselia: EU/1/03/267/003

Läpipainopakkaus:
60 kovaa kapselia: EU/1/03/267/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ulkopakkaus: REYATAZ 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
<NN>:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 150 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS (PURKKI- JA LÄPIPAINOPAKKAUS) JA PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 200 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosia (ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Purkin ulkopakkaus (1 purkki): 60 kovaa kapselia
Purkin ulkopakkaus: (3 purkkia): 3 x 60 kovaa kapselia (3 kpl 60 kapselin purkkeja)
Purkin etiketti: 60 kovaa kapselia

Läpipainopakkaus: 60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Kapselit niellään kokonaisina. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Purkipakkaus:
Säilytä alle 25°C.

Läpipainopakkaus:

Säilytä alle 25°C.

Säilytä ulkopakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Purkkipakkaus:

60 kovaa kapselia: EU/1/03/267/005

3 x 60 kovaa kapselia: EU/1/03/267/011

Läpipainopakkaus:

60 kovaa kapselia: EU/1/03/267/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ulkopakkaus: REYATAZ 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
<NN>:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 200 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS (PURKKI- JA LÄPIPAINOPAKKAUS) JA PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 300 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää laktoosia (ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Purkin ulkopakkaus (1 purkki): 30 kovaa kapselia
Purkin ulkopakkaus (3 purkkia): 3 x 30 kovaa kapselia (3 kpl 30 kapselin pakkauksia)
Purkin etiketti: 30 kovaa kapselia

Läpipainopakkaus: 30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Kapselit niellään kokonaisina. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Purkipakkaus:
Säilytä alle 25°C.

Läpipainopakkaus:

Säilytä alle 25°C.

Säilytä ulkopakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Purkkipakkaus:

30 kovaa kapselia: EU/1/03/267/008

3 x 30 kovaa kapselia: EU/1/03/267/010

Läpipainopakkaus:

30 kovaa kapselia: EU/1/03/267/009

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ulkopakkaus: REYATAZ 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
<NN>:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 300 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 50 mg jauhe
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 50 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää aspartaamia ja sakkaroosia (ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe
30 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/267/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ulkopakkaus: REYATAZ 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
<NN>:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

REYATAZ 50 mg JAUHE - FOLIOANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

REYATAZ 50 mg jauhe
atatsanaviiri
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

REYATAZ 100 mg kapseli, kova atatsanaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä REYATAZ on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta
3. Miten REYATAZ otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. REYATAZ-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä REYATAZ on ja mihin sitä käytetään

REYATAZ on viruslääke (antiretroviraalinen lääke). Se kuuluu lääkeaineryhmään, josta käytetään nimeä *proteaasin estäjät*. Nämä lääkkeet hidastavat HIV-infektion etenemistä pysäyttämällä HI-viruksen lisääntymiselle välttämättömän proteiinin toiminnan. Ne vähentävät HI-virusten määrää elimistössä ja tämä puolestaan vahvistaa immuunijärjestelmän toimintaa. Näiden vaikutusten kautta REYATAZ vähentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien vaaraa.

REYATAZ-kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille. Lääkäri on määrännyt sinulle REYATAZ-hoitoa, koska sinulla on todettu immuunikatoa eli AIDSia aiheuttava HIV. Valmistetta käytetään yleensä yhdessä muiden viruslääkkeiden kanssa. Lääkäri pohtii yhdessä sinun kanssasi, millainen lääkeyhdistelmä sopii sinulle parhaiten REYATAZ-hoidon kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta

Älä ota REYATAZ-valmistetta

- **jos olet allerginen** atatsanaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- **jos sinulla on kohtalainen tai vaikea maksasairaus.** Lääkäri arvioi, miten vaikea maksasairautesi on ennen kuin päättää, voitko käyttää REYATAZ-valmistetta
- **jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:** ks. myös Muut lääkevalmisteet ja REYATAZ
 - rifampisiini (tuberkuloosin hoidossa käytettävä antibiootti)
 - astemitsoli tai terfenadiini (käytetään yleensä allergisten oireiden hoitoon; näitä lääkkeitä saatetaan myydä myös ilman reseptiä), sisapridi (käytetään refluksitaudin hoitoon, kutsutaan joskus närästyksiksi), pimotsidi (käytetään skitsofrenian hoitoon), kinidiini ja bepridiili (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon), ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, metyyliergonoviini (käytetään päänsäryn hoitoon) ja alfutsosiini (käytetään eturauhasen liikakasvun hoitoon)
 - ketiapiini (käytetään skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vaikean masennuksen hoitoon), lurasidoni (käytetään skitsofrenian hoitoon)
 - lääkkeet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste)

- triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään nukahtamislääkkeenä ja/tai ahdistuneisuuden lievittämiseen)
- simvastatiini ja lovastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- gratsopreviiria sisältävät valmisteet, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste ja glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon).

Älä käytä REYATAZ-valmisteen kanssa sildenafiliä, silloin kun tämä on tarkoitettu keuhkoverenpainetaudin hoitoon. Sildenafiliä käytetään myös erektiohäiriön hoitoon. Kerro lääkärillesi, jos käytät sildenafiliä erektiohäiriön hoitoon.

Kerro lääkärille heti, jos käytät jotakin näistä valmisteista.

Varoitukset ja varotoimet

REYATAZ ei paranna HIV-infektiota. Sinulle saattaa edelleen kehittyä HIV-infektioon liittyviä infektioita tai muita sairauksia. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Jotkut potilaat saattavat tarvita erityishuomiota ennen REYATAZ-hoitoa tai hoidon aikana. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta ja varmista, että lääkäri tietää:

- jos sinulla on hepatiitti B- tai C eli maksatulehdus
- jos sinulla ilmenee merkkejä tai oireita sappikivistä (kipua vatsan oikealla puolella)
- jos sinulla on A- tai B-tyypin hemofilia eli verenvuototauti
- jos saat hemodialyysihoidoa.

REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.

REYATAZ-hoitoa saavilla potilailla on esiintynyt munuaiskiviä. Ilmoita heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu munuaiskiviin viittaavia oireita (kylkikipua, verta virtsassa, kipua virtsatessa).

Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektioon liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehduksellisia oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihaskuivoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkiput (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

REYATAZ-valmistetta saavilla potilailla on esiintynyt hyperbilirubinemiaa (veren bilirubiinipitoisuuden nousua). Tämän oireita ovat kellertävä iho ja silmän valkuaiset. Jos huomaat jonkin näistä oireista, kerro siitä lääkärille.

REYATAZia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen vakavaa ihottumaa, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää. Jos sinulla ilmenee ihottumaa, kerro siitä heti lääkärille.

Jos havaitset muutoksen sydämen lyöntitiheydessä (sydämen rytmin muutoksia), kerro siitä lääkärille. REYATAZ-valmistetta käyttävät lapset saattavat tarvita sydänvalvontaa. Lapsesi lääkäri päättää tästä.

Lapset

Älä anna tätä lääkettä lapsille, jotka ovat alle 3 kuukauden ikäisiä ja alle 5 kg:n painoisia. REYATAZin käyttöä ei ole tutkittu alle 3 kuukauden ikäisillä ja alle 5 kg:n painoisilla lapsilla vakavien haittojen riskistä johtuen.

Muut lääkevalmisteet ja REYATAZ

Älä käytä REYATAZ-valmistetta tiettyjen lääkkeiden kanssa. Nämä on listattu kohdassa Älä ota REYATAZ-valmistetta, osan 2 alussa.

On myös muita lääkkeitä, jotka eivät ehkä sovi yhteen REYATAZ-hoidon kanssa. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää ilmoittaa seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- muut HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. indinaviiri, nevirapiini ja efavirensi)
- bosepreviiri ja sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri (hepatiitti C:n hoitoon)
- sildenafili, vardenafiili tai tadalafiili (käytetään miesten impotenssin (erektiohäiriöiden) hoitoon)
- jos käytät ehkäisytabletteja ("**pillereit**") raskauden ehkäisyyn REYATAZin kanssa, varmista, että käytät sitä tarkasti lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti ja et unohda annoksen ottamista
- jos käytät jotain mahahaposta johtuvien sairauksien hoitoon käytettävistä lääkkeistä (esim. antasidieja, jotka otetaan 1 tunti ennen tai 2 tuntia REYATAZin ottamisen jälkeen, H₂-salpaajia kuten famotidiinia tai protonipumpun estäjiä kuten omepratsolia)
- verenpainelääkkeet, sydämen sykettä hidastavat lääkkeet tai rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, diltiatseemi, systeeminen lidokaiini, verapamiili)
- atorvastatiini, pravastatiini ja fluvastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- salmeteroli (astmalääke)
- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi (elimistön immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä)
- eräät antibiootit (rifabutiini, klaritromysiini)
- ketokonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli (sienilääkkeet)
- varfariini (veren hyytymistä estävä lääke, nk. "verenohennuslääke")
- karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali, lamotrigiini (epilepsialääkkeitä)
- irinotekaani (syöpälääke)
- rauhoittavat lääkkeet (esim. injektiona annettava midatsolaami)
- buprenorfiini (käytetään opiaattien vieroitusoireiden hoitoon ja kivun lievitykseen).

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa, jota otetaan yhdessä REYATAZin kanssa. On tärkeää kertoa lääkärille jos käytät flutikasoni- tai budesonidilääkitystä (näitä lääkkeitä käytetään allergiaoireiden tai astman hoitoon nenän kautta tai inhalaatioannosteluna).

REYATAZ ruuan ja juoman kanssa

On tärkeää, että otat REYATAZ-annoksesi ruoan kanssa (aterian tai tukevan välipalan yhteydessä), koska se helpottaa lääkeaineen imeytymistä elimistöön.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Atansaviiri, REYATAZin vaikuttava aine, erittyy ihmisen rintamaitoon. REYATAZ-hoidon aikana ei pitäisi imettää. HIV-tartunnan saaneiden naisten ei pitäisi imettää, sillä virus saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos tunnet huimausta tai pyörrytystä, älä aja tai käytä koneita, ja ota heti yhteyttä lääkäriin.

REYATAZ sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut sinulle, että et siedä joitakin sokerilajeja (sinulla on esim. laktoosi-intoleranssi), ota yhteyttä lääkäriin ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

3. Miten REYATAZ otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Näin voit varmistaa, että lääke tehoaa parhaalla mahdollisella tavalla, ja hidastat viruksen resistenssin kehittymistä lääkettä vastaan.

Suositeltu annos aikuisille on 300 mg REYATAZ-kapseleita kerran vuorokaudessa ja siihen yhdistettynä 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa ruoan kanssa ja yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkäri saattaa sovittaa REYATAZ-annoksesi muun HIV-hoitosi mukaan.

Lapsille (6-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) lapsen lääkäri määrää oikean annoksen, joka perustuu lapsen painoon. REYATAZ-kapseleiden annos lapsille lasketaan painon perusteella ja annos otetaan kerran vuorokaudessa ruoan ja 100 mg ritonaviirin kanssa, kuten alla esitetään:

Kehonpaino (kg)	REYATAZ-annos kerran vuorokaudessa (mg)	Ritonaviiriannos* kerran vuorokaudessa (mg)
15–alle 35	200	100
vähintään 35	300	100

*Voidaan käyttää ritonaviirikapseleita, -tabletteja tai -oraaliliuosta.

REYATAZ-valmistetta on saatavilla myös jauheena vähintään 3 kuukauden ikäisille ja vähintään 5 kg:n painoisille lapsille. Lapsille, jotka ovat käyttäneet REYATAZ-jauhetta, suositellaan siirtymistä REYATAZ-kapseleiden käyttöön heti kun lapset voivat niellä toistuvasti kapseleita.

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen vaihdettaessa jauheesta kapseleihin. Lääkäri päättää sopivan annoksen lapsesi painoon perustuen.

REYATAZ-valmisteelle ei ole olemassa annossuosituksia alle 3 kuukauden ikäisille lapsipotilaille.

Ota REYATAZ-kapselit ruoan kanssa (aterian tai tukevan välipalan yhteydessä). Niele kapselit kokonaisuina. **Älä avaa kapseleita.**

Jos otat enemmän REYATAZ-kapseleita kuin sinun pitäisi

Ihon ja/tai silmien kellertämistä ja sydämen rytmihäiriöitä (QTc-ajan pidentyminen) voi esiintyä, jos otat tai lapsesi ottaa liikaa REYATAZ-valmistetta.

Jos olet vahingossa ottanut enemmän REYATAZ-kapseleita kuin lääkäri on suositellut, ota heti yhteyttä HIV-infektiotasi hoitavaan lääkäriin tai lähimpään sairaalaan ja pyydä ohjeita.

Jos unohdat ottaa REYATAZ-annoksesi

Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota unohtunut annos mahdollisimman pian ruoan kanssa ja ota sen jälkeen seuraava annos normaaliin aikaan. Jos seuraavan annoksen aika on jo lähellä, älä ota unohtunutta annosta. Odota ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. **Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.**

Jos lopetat REYATAZ-kapseleiden oton

Älä lopeta REYATAZ-kapseleiden ottoa keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. HIV-infektiota hoidettaessa ei ole aina helppoa erottaa, mitkä vaikutukset johtuvat REYATAZ-hoidosta, mitkä muista käyttämistäsi lääkkeistä ja mitkä itse HIV-infektiosta. Kerro lääkärille, jos havaitset muutoksia terveydentilassasi.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Ihottumaa ja vaikeaa kutinaa on ilmoitettu hoidon yhteydessä. Ihottuma yleensä häviää kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, eikä vaadi muutosta REYATAZ-hoitoosi. Vaikea ihottuma voi ilmaantua muiden, mahdollisesti vakavien oireiden yhteydessä. Lopeta REYATAZ-valmisteen käyttö välittömästi ja ota yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy flunssan kaltaisia oireita, rakkuloita, kuumetta, limakalvovaurioita suussa, lihas- tai nivelkipua, kasvojen turvotusta tai silmätulehdusta, joka aiheuttaa silmän punoitusta (konjunktiviitti), kivuliaita, lämpimiä tai punaisia patteja (noduleita).
- Ihon tai silmänvalkuaisen kellastumista on havaittu yleisesti hoidon aikana. Kellastuminen johtuu veren bilirubiinipitoisuuden suurentumisesta. Tämä haittavaikutus ei yleensä ole vaarallinen aikuisille ja yli kolmen kuukauden ikäisille lapsille, mutta saattaa olla oire vakavammasta sairaudesta. Jos ihosi tai silmäsi kellastuvat, kerro lääkärille välittömästi.
- Sydämensykkeeseesi saattaa tulla satunnaisesti muutoksia. Kerro lääkärille välittömästi jos sinua pyörryttää, huimaa tai jos yhtäkkiä pyörryt. Nämä saattavat olla vakavan sydänsairauden oireita.
- Maksaoireita saattaa ilmetä harvoin. Lääkäri määrää sinut verikokeisiin ennen REYATAZ-hoidon aloittamista ja sen aikana. Jos sinulla on maksasairaus, mukaan lukien B- tai C-hepatiitti, maksasairautesi saattaa vaikeutua. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tummaa (teen väristä) virtsaa, kutinaa, ihon tai silmän kellastumista, vatsan alueen kipua, vaaleita ulosteita tai pahoinvointia.
- Sappirakkoon liittyviä ongelmia ilmenee satunnaisesti REYATAZia käyttäjillä. Sappirakkoon liittyvien haittavaikutusten oireisiin kuuluu esim. kipu vatsan yläosassa tai yläosassa, pahoinvointi, oksentelu, kuume, ihon ja silmien kellastuminen.
- REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.
- Munuaiskiviä havaitaan satunnaisesti REYATAZin käyttäjillä. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on munuais kivien oireita, kuten alaselän tai alavatsan kipua, verta virtsassa tai kipu virtsatessa.

Muita haittavaikutuksia, joita REYATAZ-hoitoa saaneet potilaat ovat ilmoittaneet:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä):

- päänsärky
- oksentelu, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt
- uupumus (äärimmäinen väsymys)

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta):

- perifeerinen neuropatia (tunnottomuus, heikkous, kihelmöinti tai kipu käsivarsissa ja jaloissa)
- yliherkkyys (allerginen reaktio)
- astenia (epätavallinen väsymys tai heikotus)
- painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
- masennus, ahdistuneisuus, unihäiriöt
- desorientaatio (ajan ja paikan tajun hämärtyminen), muistinmenetys, huimaus, uneliaisuus, epänormaalit unet
- pyörtyminen, hypertensio (verenpaineen nousu)
- hengenahdistus
- haimatulehdus, gastriitti, suutulehdus ja aftat, makuaistin häiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen, vatsan pingotus
- angioedeema (vaikea iho- ja muu kudosturvotus, useimmiten huulissa tai silmäluomissa)
- hiustenlähtö, kutina
- lihasatrofia (lihasten surkastuminen), nivelkipu, lihaskipu

- interstitiaalinefriitti (munuaistulehdus), hematuria (verta virtsassa), proteinuria (proteiineja virtsassa), tiheä virtsaamistarve
- gynekomastia (rintojen suureneminen miehillä)
- rintakipu, yleinen sairauden tunne, kuume
- nukkumisvaikeudet

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä tuhannesta):

- kävelyvaikeudet
- turvotus
- hepatosplenomegalia (maksan ja pernan suureneminen)
- myopatia (lihassärky tai lihasten arkuus tai heikkous, ei liikunnan aiheuttama)
- munuaiskipu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. REYATAZ-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä, pahvipakkauksessa tai läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Säilytä alle 25 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä REYATAZ sisältää

- Vaikuttava aine on atatsanaviiri. Yksi kapseli sisältää 100 mg atatsanaviiria (sulfaattina).
- Muut aineet ovat krospovidoni, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti. Kapselin kuori ja painomuste sisältävät liivatetta, shellakkaa, ammoniumhydroksidia, simetikonia, propyleeniglykolia, indigokarmiinia (E132) ja titaanidioksidia (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Yksi REYATAZ 100 mg kapseli sisältää 100 mg atatsanaviiria.

Läpinäkymätön sininen ja valkoinen kapseli, jossa painatus valkoisella ja sinisellä musteella, ”BMS 100 mg” toisella puolella ja ”3623” toisella puolella kapselia

REYATAZ 100 mg kovat kapselit ovat saatavana 60 kapselin pulloissa.

REYATAZ 100 mg kovat kapselit ovat saatavana myös 60 kapselin läpipainopakkauksena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

United Kingdom

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {pvm}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/> ja Fimean (<http://www.fimea.fi/>) verkkosivulla.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

REYATAZ 150 mg kapseli, kova atatsanaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä REYATAZ on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta
3. Miten REYATAZ otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. REYATAZ-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä REYATAZ on ja mihin sitä käytetään

REYATAZ on viruslääke (antiretroviraalinen lääke). Se kuuluu lääkeaineryhmään, josta käytetään nimeä *proteaasin estäjät*. Nämä lääkkeet hidastavat HIV-infektion etenemistä pysäyttämällä HI-viruksen lisääntymiselle välttämättömän proteiinin toiminnan. Ne vähentävät HI-virusten määrää elimistössä ja tämä puolestaan vahvistaa immuunijärjestelmän toimintaa. Näiden vaikutusten kautta REYATAZ vähentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien vaaraa.

REYATAZ-kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille. Lääkäri on määrännyt sinulle REYATAZ-hoitoa, koska sinulla on todettu immuunikatoa eli AIDSia aiheuttava HIV. Valmistetta käytetään yleensä yhdessä muiden viruslääkkeiden kanssa. Lääkäri pohtii yhdessä sinun kanssasi, millainen lääkeyhdistelmä sopii sinulle parhaiten REYATAZ-hoidon kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta

Älä ota REYATAZ-valmistetta

- **jos olet allerginen** atatsanaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- **jos sinulla on kohtalainen tai vaikea maksasairaus.** Lääkäri arvioi, miten vaikea maksasairautesi on ennen kuin päättää, voitko käyttää REYATAZ-valmistetta
- **jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:** ks. myös Muut lääkevalmisteet ja REYATAZ
 - rifampisiini (tuberkuloosin hoidossa käytettävä antibiootti)
 - astemitsoli tai terfenadiini (käytetään yleensä allergisten oireiden hoitoon; näitä lääkkeitä saatetaan myydä myös ilman reseptiä), sisapridi (käytetään refluksitaudin hoitoon, kutsutaan joskus närästykseksi), pimotsidi (käytetään skitsofrenian hoitoon), kinidiini ja bepridiili (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon), ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, metyyliergonoviini (käytetään päänsäryn hoitoon) ja alfutsosiini (käytetään eturauhasen liikakasvun hoitoon)
 - ketiapiini (käytetään skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vaikean masennuksen hoitoon), lurasidoni (käytetään skitsofrenian hoitoon)
 - lääkkeet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste)

- triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään nukahtamislääkkeenä ja/tai ahdistuneisuuden lievittämiseen)
- simvastatiini ja lovastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- gratsopreviiria sisältävät valmisteet, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksen yhdistelmävalmiste ja glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävä kiinteäannoksen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon).

Älä käytä REYATAZ-valmisteen kanssa sildenafiliä, silloin kun tämä on tarkoitettu keuhkoverenpainetaudin hoitoon. Sildenafiliä käytetään myös erektiohäiriön hoitoon. Kerro lääkärillesi, jos käytät sildenafiliä erektiohäiriön hoitoon.

Kerro lääkärille heti, jos käytät jotakin näistä valmisteista.

Varoitukset ja varotoimet

REYATAZ ei paranna HIV-infektiota. Sinulle saattaa edelleen kehittyä HIV-infektioon liittyviä infektioita tai muita sairauksia. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Jotkut potilaat saattavat tarvita erityishuomiota ennen REYATAZ-hoitoa tai hoidon aikana. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta ja varmista, että lääkäri tietää:

- jos sinulla on hepatiitti B- tai C eli maksatulehdus
- jos sinulla ilmenee merkkejä tai oireita sappikivistä (kipua vatsan oikealla puolella)
- jos sinulla on A- tai B-tyypin hemofilia eli verenvuototauti
- jos saat hemodialyysihoidoa.

REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.

REYATAZ-hoitoa saavilla potilailla on esiintynyt munuaiskiviä. Ilmoita heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu munuaiskiviin viittaavia oireita (kylkikipua, verta virtsassa, kipua virtsatessa).

Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektioon liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyypisiä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihaskuivoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkiput (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

REYATAZ-valmistetta saavilla potilailla on esiintynyt hyperbilirubinemiaa (veren bilirubiinipitoisuuden nousua). Tämän oireita ovat kellertävä iho ja silmän valkuaiset. Jos huomaat jonkin näistä oireista, kerro siitä lääkärille.

REYATAZia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen vakavaa ihottumaa, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää. Jos sinulla ilmenee ihottumaa, kerro siitä heti lääkärille.

Jos havaitset muutoksen sydämen lyöntitiheydessä (sydämen rytmin muutoksia), kerro siitä lääkärille. REYATAZ-valmistetta käyttävät lapset saattavat tarvita sydänvalvontaa. Lapsesi lääkäri päättää tästä.

Lapset

Älä anna tätä lääkettä lapsille, jotka ovat alle 3 kuukauden ikäisiä ja alle 5 kg:n painoisia.

REYATAZin käyttöä ei ole tutkittu alle 3 kuukauden ikäisillä ja alle 5 kg:n painoisilla lapsilla vakavien haittojen riskistä johtuen.

Muut lääkevalmisteet ja REYATAZ

Älä käytä REYATAZ-valmistetta tiettyjen lääkkeiden kanssa. Nämä on listattu kohdassa Älä ota REYATAZ-valmistetta, osan 2 alussa.

On myös muita lääkkeitä, jotka eivät ehkä sovi yhteen REYATAZ-hoidon kanssa. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää ilmoittaa seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- muut HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. indinaviiri, nevirapiini ja efavirensi)
- bosepreviiri ja sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri (hepatiitti C:n hoitoon)
- sildenafili, vardenafiili tai tadalafiili (käytetään miesten impotenssin (erektiohäiriöiden) hoitoon)
- jos käytät ehkäisytabletteja ("**pillereit**") raskaudenehkäisyyn REYATAZin kanssa, varmista, että käytät sitä tarkasti lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti ja et unohda annoksen ottamista
- jos käytät jotain mahahaposta johtuvien sairauksien hoitoon käytettävistä lääkkeistä (esim. antasidemia, jotka otetaan 1 tunti ennen tai 2 tuntia REYATAZin ottamisen jälkeen, H₂-salpaajia kuten famotidiinia tai protonipumpun estäjiä kuten omepratsolia)
- verenpainelääkkeet, sydämen sykettä hidastavat lääkkeet tai rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, diltiatseemi, systeeminen lidokaiini, verapamiili)
- atorvastatiini, pravastatiini ja fluvastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- salmeteroli (astmalääke)
- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi (elimistön immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä)
- eräät antibiootit (rifabutiini, klaritromysiini)
- ketokonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli (sienilääkkeet)
- varfariini (veren hyytymistä estävä lääke, nk. "verenohennuslääke")
- karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali, lamotrigiini (epilepsialääkkeitä)
- irinotekaani (syöpälääke)
- rauhoittavat lääkkeet (esim. injektiona annettava midatsolaami)
- buprenorfiini (käytetään opiaattien vieroitusoireiden hoitoon ja kivun lievitykseen).

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa, jota otetaan yhdessä REYATAZin kanssa. On tärkeää kertoa lääkärille jos käytät flutikasoni- tai budesonidilääkitystä (näitä lääkkeitä käytetään allergiaoireiden tai astman hoitoon nenän kautta tai inhalaatioannosteluna).

REYATAZ ruuan ja juoman kanssa

On tärkeää, että otat REYATAZ-annoksesi ruoan kanssa (aterian tai tukevan välipalan yhteydessä), koska se helpottaa lääkeaineen imeytymistä elimistöön.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Atansaviiri, REYATAZin vaikuttava aine, erittyy ihmisen rintamaitoon. REYATAZ-hoidon aikana ei pitäisi imettää. HIV-tartunnan saaneiden naisten ei pitäisi imettää, sillä virus saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos tunnet huimausta tai pyörrytystä, älä aja tai käytä koneita, ja ota heti yhteyttä lääkäriin.

REYATAZ sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut sinulle, että et siedä joitakin sokerilajeja (sinulla on esim. laktoosi-intoleranssi), ota yhteyttä lääkäriin ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

3. Miten REYATAZ otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Näin voit varmistaa, että lääke tehoaa parhaalla mahdollisella tavalla, ja hidastat viruksen resistenssin kehittymistä lääkettä vastaan.

Suositeltu annos aikuisille on 300 mg REYATAZ-kapseleita kerran vuorokaudessa ja siihen yhdistettynä 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa ruoan kanssa ja yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkäri saattaa sovittaa REYATAZ-annoksesi muun HIV-hoitosi mukaan.

Lapsille (6-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) lapsen lääkäri määrää oikean annoksen, joka perustuu lapsen painoon. REYATAZ-kapseleiden annos lapsille lasketaan painon perusteella ja annos otetaan kerran vuorokaudessa ruoan ja 100 mg ritonaviirin kanssa, kuten alla esitetään:

Kehonpaino (kg)	REYATAZ-annos kerran vuorokaudessa (mg)	Ritonaviiriannos* kerran vuorokaudessa (mg)
15–alle 35	200	100
vähintään 35	300	100

*Voidaan käyttää ritonaviirikapseleita, -tabletteja tai -oraaliliuosta.

REYATAZ-valmistetta on saatavilla myös jauheena vähintään 3 kuukauden ikäisille ja vähintään 5 kg:n painoisille lapsille. Lapsille, jotka ovat käyttäneet REYATAZ-jauhetta, suositellaan siirtymistä REYATAZ-kapseleiden käyttöön heti kun lapset voivat niellä toistuvasti kapseleita.

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen vaihdettaessa jauheesta kapseleihin. Lääkäri päättää sopivan annoksen lapsesi painoon perustuen.

REYATAZ-valmisteelle ei ole olemassa annossuosituksia alle 3 kuukauden ikäisille lapsipotilaille.

Ota REYATAZ-kapselit ruoan kanssa (aterian tai tukevan välipalan yhteydessä). Niele kapselit kokonaisuina. **Älä avaa kapseleita.**

Jos otat enemmän REYATAZ-kapseleita kuin sinun pitäisi

Ihon ja/tai silmien kellertämistä ja sydämen rytmihäiriöitä (QTc-ajan pidentyminen) voi esiintyä, jos otat tai lapsesi ottaa liikaa REYATAZ-valmistetta.

Jos olet vahingossa ottanut enemmän REYATAZ-kapseleita kuin lääkäri on suositellut, ota heti yhteyttä HIV-infektiotasi hoitavaan lääkäriin tai lähimpään sairaalaan ja pyydä ohjeita.

Jos unohdat ottaa REYATAZ-annoksesi

Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota unohtunut annos mahdollisimman pian ruoan kanssa ja ota sen jälkeen seuraava annos normaaliin aikaan. Jos seuraavan annoksen aika on jo lähellä, älä ota unohtunutta annosta. Odota ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. **Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.**

Jos lopetat REYATAZ-kapseleiden oton

Älä lopeta REYATAZ-kapseleiden ottoa keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. HIV-infektiota hoidettaessa ei ole aina helppoa erottaa, mitkä vaikutukset johtuvat REYATAZ-hoidosta, mitkä muista käyttämistäsi lääkkeistä ja mitkä itse HIV-infektiosta. Kerro lääkärille, jos havaitset muutoksia terveydentilassasi.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeri-arvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Ihottumaa ja vaikeaa kutinaa on ilmoitettu hoidon yhteydessä. Ihottuma yleensä häviää kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, eikä vaadi muutosta REYATAZ-hoitoosi. Vaikea ihottuma voi ilmaantua muiden, mahdollisesti vakavien oireiden yhteydessä. Lopeta REYATAZ-valmisteen käyttö välittömästi ja ota yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy flunssan kaltaisia oireita, rakkuloita, kuumetta, limakalvovaurioita suussa, lihas- tai nivelkipua, kasvojen turvotusta tai silmätulehdusta, joka aiheuttaa silmän punoitusta (konjunktiviitti), kivuliaita, lämpimiä tai punaisia patteja (noduleita).
- Ihon tai silmänvalkuaisen kellastumista on havaittu yleisesti hoidon aikana. Kellastuminen johtuu veren bilirubiinipitoisuuden suurentumisesta. Tämä haittavaikutus ei yleensä ole vaarallinen aikuisille ja yli kolmen kuukauden ikäisille lapsille, mutta saattaa olla oire vakavammasta sairaudesta. Jos ihosi tai silmäsi kellastuvat, kerro lääkärille välittömästi.
- Sydämensykkeeseesi saattaa tulla satunnaisesti muutoksia. Kerro lääkärille välittömästi jos sinua pyöryttää, huimaa tai jos yhtäkkiä pyörryt. Nämä saattavat olla vakavan sydänsairauden oireita.
- Maksao ongelmia saattaa ilmetä harvoin. Lääkäri määrää sinut verikokeisiin ennen REYATAZ-hoidon aloittamista ja sen aikana. Jos sinulla on maksasairaus, mukaan lukien B- tai C-hepatiitti, maksasairautesi saattaa vaikeutua. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tummaa (teen väristä) virtsaa, kutinaa, ihon tai silmän kellastumista, vatsan alueen kipua, vaaleita ulosteita tai pahoinvointia.
- Sappirakkoon liittyviä ongelmia ilmenee satunnaisesti REYATAZia käyttäjillä. Sappirakkoon liittyvien haittavaikutusten oireisiin kuuluu esim. kipu vatsan yläosalla tai yläosassa, pahoinvointi, oksentelu, kuume, ihon ja silmien kellastuminen.
- REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.
- Munuaiskiviä havaitaan satunnaisesti REYATAZin käyttäjillä. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on munuais kivien oireita, kuten alaselän tai alavatsan kipua, verta virtsassa tai kipua virtsatessa.

Muita haittavaikutuksia, joita REYATAZ-hoitoa saaneet potilaat ovat ilmoittaneet:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä):

- päänsärky
- oksentelu, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt
- uupumus (äärimmäinen väsymys)

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta):

- perifeerinen neuropatia (tunnottomuus, heikkous, kihelmöinti tai kipu käsivarsissa ja jaloissa)
- yliherkkyys (allerginen reaktio)
- astenia (epätavallinen väsymys tai heikotus)
- painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
- masennus, ahdistuneisuus, unihäiriöt
- desorientaatio (ajan ja paikan tajun hämärtyminen), muistinmenetys, huimaus, uneliaisuus, epänormaalit unet
- pyörtyminen, hypertensio (verenpaineen nousu)
- hengenahdistus
- haimatulehdus, gastriitti, suutulehdus ja aftat, makuaistin häiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen, vatsan pingotus
- angioedeema (vaikea iho- ja muu kudosturvotus, useimmiten huulissa tai silmäluomissa)
- hiustenlähtö, kutina
- lihasatrofia (lihasten surkastuminen), nivelkipu, lihaskipu

- interstitiaalinefriitti (munuaistulehdus), hematuria (verta virtsassa), proteinuria (proteiineja virtsassa), tiheä virtsaamistarve
- gynekomastia (rintojen suureneminen miehillä)
- rintakipu, yleinen sairauden tunne, kuume
- nukkumisvaikeudet

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä tuhannesta):

- kävelyvaikeudet
- turvotus
- hepatosplenomegalia (maksan ja pernan suureneminen)
- myopatia (lihassärky tai lihasten arkuus tai heikkous, ei liikunnan aiheuttama)
- munuaiskipu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. REYATAZ-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä, pahvipakkauksessa tai läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Säilytä alle 25 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä REYATAZ sisältää

- Vaikuttava aine on atatsanaviiri. Yksi kapseli sisältää 150 mg atatsanaviiria (sulfaattina).
- Muut aineet ovat krospovidoni, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti. Kapselin kuori ja painomuste sisältävät liivatetta, shellakkaa, ammoniumhydroksidia, simetikonaa, propyleeniglykolia, indigokarmiinia (E132) ja titaanidioksidia (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Yksi REYATAZ 150 mg kapseli sisältää 150 mg atatsanaviiria.

Läpinäkymätön sininen ja harmaansininen kapseli, jossa painatus valkoisella ja sinisellä musteella, ”BMS 150 mg” toisella puolella ja ”3624” toisella puolella kapselia.

REYATAZ 150 mg kovat kapselit ovat saatavana 60 kapselin pulloissa.

REYATAZ 150 mg kovat kapselit ovat saatavana myös 60 kapselin läpipainopakkauksena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

România

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

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

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {pvm}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/> ja Fimean (<http://www.fimea.fi/>) verkkosivulla.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

REYATAZ 200 mg kapseli, kova atatsanaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä REYATAZ on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta
3. Miten REYATAZ otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. REYATAZ-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä REYATAZ on ja mihin sitä käytetään

REYATAZ on viruslääke (antiretroviraalinen lääke). Se kuuluu lääkeaineryhmään, josta käytetään nimeä *proteaasin estäjät*. Nämä lääkkeet hidastavat HIV-infektion etenemistä pysäyttämällä HI-viruksen lisääntymiselle välttämättömän proteiinin toiminnan. Ne vähentävät HI-virusten määrää elimistössä ja tämä puolestaan vahvistaa immuunijärjestelmän toimintaa. Näiden vaikutusten kautta REYATAZ vähentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien vaaraa.

REYATAZ-kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille. Lääkäri on määrännyt sinulle REYATAZ-hoitoa, koska sinulla on todettu immuunikatoa eli AIDSia aiheuttava HIV. Valmistetta käytetään yleensä yhdessä muiden viruslääkkeiden kanssa. Lääkäri pohtii yhdessä sinun kanssasi, millainen lääkeyhdistelmä sopii sinulle parhaiten REYATAZ-hoidon kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta

Älä ota REYATAZ-valmistetta

- **jos olet allerginen** atatsanaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- **jos sinulla on kohtalainen tai vaikea maksasairaus.** Lääkäri arvioi, miten vaikea maksasairautesi on ennen kuin päättää, voitko käyttää REYATAZ-valmistetta
- **jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:** ks. myös Muut lääkevalmisteet ja REYATAZ
 - rifampisiini (tuberkuloosin hoidossa käytettävä antibiootti)
 - astemitsoli tai terfenadiini (käytetään yleensä allergisten oireiden hoitoon; näitä lääkkeitä saatetaan myydä myös ilman reseptiä), sisapridi (käytetään refluksitaudin hoitoon, kutsutaan joskus närästykseksi), pimotsidi (käytetään skitsofrenian hoitoon), kinidiini ja bepridiili (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon), ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, metyyliergonoviini (käytetään päänsäryn hoitoon) ja alfutsosiini (käytetään eturauhasen liikakasvun hoitoon)
 - ketiapiini (käytetään skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vaikean masennuksen hoitoon), lurasidoni (käytetään skitsofrenian hoitoon)
 - lääkkeet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste)

- triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään nukahtamislääkkeenä ja/tai ahdistuneisuuden lievittämiseen)
- simvastatiini ja lovastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- gratsopreviiria sisältävät valmisteet, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannosinen yhdistelmävalmiste ja glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävä kiinteäannosinen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon).

Älä käytä REYATAZ-valmisteen kanssa sildenafiliä, silloin kun tämä on tarkoitettu keuhkoverenpainetaudin hoitoon. Sildenafiliä käytetään myös erektiohäiriön hoitoon. Kerro lääkärillesi, jos käytät sildenafiliä erektiohäiriön hoitoon.

Kerro lääkärille heti, jos käytät jotakin näistä valmisteista.

Varoitukset ja varotoimet

REYATAZ ei paranna HIV-infektiota. Sinulle saattaa edelleen kehittyä HIV-infektioon liittyviä infektioita tai muita sairauksia. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Jotkut potilaat saattavat tarvita erityishuomiota ennen REYATAZ-hoitoa tai hoidon aikana. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta ja varmista, että lääkäri tietää:

- jos sinulla on hepatiitti B- tai C eli maksatulehdus
- jos sinulla ilmenee merkkejä tai oireita sappikivistä (kipua vatsan oikealla puolella)
- jos sinulla on A- tai B-tyypin hemofilia eli verenvuototauti
- jos saat hemodialyysihoitoa.

REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.

REYATAZ-hoitoa saavilla potilailla on esiintynyt munuaiskiviä. Ilmoita heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu munuaiskiviin viittaavia oireita (kylkikipua, verta virtsassa, kipua virtsatessa).

Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektioon liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyypisiä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihaskuivoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkiput (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

REYATAZ-valmistetta saavilla potilailla on esiintynyt hyperbilirubinemiaa (veren bilirubiinipitoisuuden nousua). Tämän oireita ovat kellertävä iho ja silmän valkuaiset. Jos huomaat jonkin näistä oireista, kerro siitä lääkärille.

REYATAZia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen vakavaa ihottumaa, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää. Jos sinulla ilmenee ihottumaa, kerro siitä heti lääkärille.

Jos havaitset muutoksen sydämen lyöntitiheydessä (sydämen rytmin muutoksia), kerro siitä lääkärille. REYATAZ-valmistetta käyttävät lapset saattavat tarvita sydänvalvontaa. Lapsesi lääkäri päättää tästä.

Lapset

Älä anna tätä lääkettä lapsille, jotka ovat alle 3 kuukauden ikäisiä ja alle 5 kg:n painoisia.

REYATAZin käyttöä ei ole tutkittu alle 3 kuukauden ikäisillä ja alle 5 kg:n painoisilla lapsilla vakavien haittojen riskistä johtuen.

Muut lääkevalmisteet ja REYATAZ

Älä käytä REYATAZ-valmistetta tiettyjen lääkkeiden kanssa. Nämä on listattu kohdassa Älä ota REYATAZ-valmistetta, osan 2 alussa.

On myös muita lääkkeitä, jotka eivät ehkä sovi yhteen REYATAZ-hoidon kanssa. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää ilmoittaa seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- muut HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. indinaviiri, nevirapiini ja efavirensi)
- bosepreviiri ja sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri (hepatiitti C:n hoitoon)
- sildenafili, vardenafiili tai tadalafiili (käytetään miesten impotenssin (erektiohäiriöiden) hoitoon)
- jos käytät ehkäisytabletteja ("**pillereit**") raskauden ehkäisyyn REYATAZin kanssa, varmista, että käytät sitä tarkasti lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti ja et unohda annoksen ottamista
- jos käytät jotain mahahaposta johtuvien sairauksien hoitoon käytettävistä lääkkeistä (esim. antasidemia, jotka otetaan 1 tunti ennen tai 2 tuntia REYATAZin ottamisen jälkeen, H₂-salpaajia kuten famotidiinia tai protonipumpun estäjiä kuten omepratsolia)
- verenpainelääkkeet, sydämen sykettä hidastavat lääkkeet tai rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, diltiatseemi, systeeminen lidokaiini, verapamiili)
- atorvastatiini, pravastatiini ja fluvastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- salmeteroli (astmalääke)
- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi (elimistön immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä)
- eräät antibiootit (rifabutiini, klaritromysiini)
- ketokonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli (sienilääkkeet)
- varfariini (veren hyytymistä estävä lääke, nk. "verenohennuslääke")
- karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali, lamotrigiini (epilepsialääkkeitä)
- irinotekaani (syöpälääke)
- rauhoittavat lääkkeet (esim. injektiona annettava midatsolaami)
- buprenorfiini (käytetään opiaattien vieroitusoireiden hoitoon ja kivun lievitykseen).

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa, jota otetaan yhdessä REYATAZin kanssa. On tärkeää kertoa lääkärille jos käytät flutikasoni- tai budesonidilääkitystä (näitä lääkkeitä käytetään allergiaoireiden tai astman hoitoon nenän kautta tai inhalaatioannosteluna).

REYATAZ ruuan ja juoman kanssa

On tärkeää, että otat REYATAZ-annoksesi ruoan kanssa (aterian tai tukevan välipalan yhteydessä), koska se helpottaa lääkeaineen imeytymistä elimistöön.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Atansaviiri, REYATAZin vaikuttava aine, erittyy ihmisen rintamaitoon. REYATAZ-hoidon aikana ei pitäisi imettää. HIV-tartunnan saaneiden naisten ei pitäisi imettää, sillä virus saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos tunnet huimausta tai pyörrytystä, älä aja tai käytä koneita, ja ota heti yhteyttä lääkäriin.

REYATAZ sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut sinulle, että et siedä joitakin sokerilajeja (sinulla on esim. laktoosi-intoleranssi), ota yhteyttä lääkäriin ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

3. Miten REYATAZ otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Näin voit varmistaa, että lääke tehoaa parhaalla mahdollisella tavalla, ja hidastat viruksen resistenssin kehittymistä lääkettä vastaan.

Suositeltu annos aikuisille on 300 mg REYATAZ-kapseleita kerran vuorokaudessa ja siihen yhdistettynä 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa ruoan kanssa ja yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkäri saattaa sovittaa REYATAZ-annoksesi muun HIV-hoitosi mukaan.

Lapsille (6-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) lapsen lääkäri määrää oikean annoksen, joka perustuu lapsen painoon. REYATAZ-kapseleiden annos lapsille lasketaan painon perusteella ja annos otetaan kerran vuorokaudessa ruoan ja 100 mg ritonaviirin kanssa, kuten alla esitetään:

Kehonpaino (kg)	REYATAZ-annos kerran vuorokaudessa (mg)	Ritonaviiriannos* kerran vuorokaudessa (mg)
15–alle 35	200	100
vähintään 35	300	100

*Voidaan käyttää ritonaviirikapseleita, -tabletteja tai -oraaliliuosta.

REYATAZ-valmistetta on saatavilla myös jauheena vähintään 3 kuukauden ikäisille ja vähintään 5 kg:n painoisille lapsille. Lapsille, jotka ovat käyttäneet REYATAZ-jauhetta, suositellaan siirtymistä REYATAZ-kapseleiden käyttöön heti kun lapset voivat niellä toistuvasti kapseleita.

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen vaihdettaessa jauheesta kapseleihin. Lääkäri päättää sopivan annoksen lapsesi painoon perustuen.

REYATAZ-valmisteelle ei ole olemassa annossuosituksia alle 3 kuukauden ikäisille lapsipotilaille.

Ota REYATAZ-kapselit ruoan kanssa (aterian tai tukevan välipalan yhteydessä). Niele kapselit kokonaisuina. **Älä avaa kapseleita.**

Jos otat enemmän REYATAZ-kapseleita kuin sinun pitäisi

Ihon ja/tai silmien kellertämistä ja sydämen rytmihäiriöitä (QTc-ajan pidentyminen) voi esiintyä, jos otat tai lapsesi ottaa liikaa REYATAZ-valmistetta.

Jos olet vahingossa ottanut enemmän REYATAZ-kapseleita kuin lääkäri on suositellut, ota heti yhteyttä HIV-infektiotasi hoitavaan lääkäriin tai lähimpään sairaalaan ja pyydä ohjeita.

Jos unohdat ottaa REYATAZ-annoksesi

Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota unohtunut annos mahdollisimman pian ruoan kanssa ja ota sen jälkeen seuraava annos normaaliin aikaan. Jos seuraavan annoksen aika on jo lähellä, älä ota unohtunutta annosta. Odota ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. **Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.**

Jos lopetat REYATAZ-kapseleiden oton

Älä lopeta REYATAZ-kapseleiden ottoa keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. HIV-infektiota hoidettaessa ei ole aina helppoa erottaa, mitkä vaikutukset johtuvat REYATAZ-hoidosta, mitkä muista käyttämistäsi lääkkeistä ja mitkä itse HIV-infektiosta. Kerro lääkärille, jos havaitset muutoksia terveydentilassasi.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeri-arvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Ihottumaa ja vaikeaa kutinaa on ilmoitettu hoidon yhteydessä. Ihottuma yleensä häviää kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, eikä vaadi muutosta REYATAZ-hoitoosi. Vaikea ihottuma voi ilmaantua muiden, mahdollisesti vakavien oireiden yhteydessä. Lopeta REYATAZ-valmisteen käyttö välittömästi ja ota yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy flunssan kaltaisia oireita, rakkuloita, kuumetta, limakalvovaurioita suussa, lihas- tai nivelkipua, kasvojen turvotusta tai silmätulehdusta, joka aiheuttaa silmän punoitusta (konjunktiviitti), kivuliaita, lämpimiä tai punaisia patteja (noduleita).
- Ihon tai silmänvalkuaisen kellastumista on havaittu yleisesti hoidon aikana. Kellastuminen johtuu veren bilirubiinipitoisuuden suurentumisesta. Tämä haittavaikutus ei yleensä ole vaarallinen aikuisille ja yli kolmen kuukauden ikäisille lapsille, mutta saattaa olla oire vakavammasta sairaudesta. Jos ihosi tai silmäsi kellastuvat, kerro lääkärille välittömästi.
- Sydämensykkeeseesi saattaa tulla satunnaisesti muutoksia. Kerro lääkärille välittömästi jos sinua pyörryttää, huimaa tai jos yhtäkkiä pyörryt. Nämä saattavat olla vakavan sydänsairauden oireita.
- Maksuongelmia saattaa ilmetä harvoin. Lääkäri määrää sinut verikokeisiin ennen REYATAZ-hoidon aloittamista ja sen aikana. Jos sinulla on maksasairaus, mukaan lukien B- tai C-hepatiitti, maksasairautesi saattaa vaikeutua. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tummaa (teen väristä) virtsaa, kutinaa, ihon tai silmän kellastumista, vatsan alueen kipua, vaaleita ulosteita tai pahoinvointia.
- Sappirakkoon liittyviä ongelmia ilmenee satunnaisesti REYATAZia käyttäjillä. Sappirakkoon liittyvien haittavaikutusten oireisiin kuuluu esim. kipu vatsan yläoikealla tai yläosassa, pahoinvointi, oksentelu, kuume, ihon ja silmien kellastuminen.
- REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.
- Munuaiskiviä havaitaan satunnaisesti REYATAZin käyttäjillä. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on munuais kivien oireita, kuten alaselän tai alavatsan kipua, verta virtsassa tai kipua virtsatessa.

Muita haittavaikutuksia, joita REYATAZ-hoitoa saaneet potilaat ovat ilmoittaneet:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä):

- päänsärky
- oksentelu, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt
- uupumus (äärimmäinen väsymys)

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta):

- perifeerinen neuropatia (tunnottomuus, heikkous, kihelmöinti tai kipu käsivarsissa ja jaloissa)
- yliherkkyys (allerginen reaktio)
- astenia (epätavallinen väsymys tai heikotus)
- painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
- masennus, ahdistuneisuus, unihäiriöt
- desorientaatio (ajan ja paikan tajun hämärtyminen), muistinmenetys, huimaus, uneliaisuus, epänormaalit unet
- pyörtyminen, hypertensio (verenpaineen nousu)
- hengenahdistus
- haimatulehdus, gastriitti, suutulehdus ja aftat, makuaistin häiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen, vatsan pingotus
- angioedeema (vaikea iho- ja muu kudosturvotus, useimmiten huulissa tai silmäluomissa)
- hiustenlähtö, kutina
- lihasatrofia (lihasten surkastuminen), nivelkipu, lihaskipu

- interstitiaalinefriitti (munuaistulehdus), hematuria (verta virtsassa), proteinuria (proteiineja virtsassa), tiheä virtsaamistarve
- gynekomastia (rintojen suureneminen miehillä)
- rintakipu, yleinen sairauden tunne, kuume
- nukkumisvaikeudet

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä tuhannesta):

- kävelyvaikeudet
- turvotus
- hepatosplenomegalia (maksan ja pernan suureneminen)
- myopatia (lihassärky tai lihasten arkuus tai heikkous, ei liikunnan aiheuttama)
- munuaiskipu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. REYATAZ-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä, pahvipakkauksessa tai läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Säilytä alle 25 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä REYATAZ sisältää

- Vaikuttava aine on atatsanaviiri. Yksi kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).
- Muut aineet ovat krospovidoni, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti. Kapselin kuori ja painomuste sisältävät liivatetta, shellakkaa, ammoniumhydroksidia, simetikonaa, propyleeniglykolia, indigokarmiinia (E132) ja titaanidioksidia (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Yksi REYATAZ 200 mg kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria.

Läpinäkymätön sininen kapseli, jossa painatus valkoisella musteella, ”BMS 200 mg” toisella puolella ja ”3631” toisella puolella kapselia.

REYATAZ 200 mg kovat kapselit ovat saatavana 60 kapselin pulloissa. Yhdessä ulkopakkauksessa on joko yksi tai kolme purkkia, joissa kussakin on 60 kovaa kapselia.

REYATAZ 200 mg kovat kapselit ovat saatavana myös 60 kapselin läpipainopakkauksena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {pvm}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/> ja Fimean (<http://www.fimea.fi/>) verkkosivulla.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

REYATAZ 300 mg kapseli, kova atatsanaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä REYATAZ on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta
3. Miten REYATAZ otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. REYATAZ-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä REYATAZ on ja mihin sitä käytetään

REYATAZ on viruslääke (antiretroviraalinen lääke). Se kuuluu lääkeaineryhmään, josta käytetään nimeä *proteaasin estäjät*. Nämä lääkkeet hidastavat HIV-infektion etenemistä pysäyttämällä HI-viruksen lisääntymiselle välttämättömän proteiinin toiminnan. Ne vähentävät HI-virusten määrää elimistössä ja tämä puolestaan vahvistaa immuunijärjestelmän toimintaa. Näiden vaikutusten kautta REYATAZ vähentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien vaaraa.

REYATAZ-kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille. Lääkäri on määrännyt sinulle REYATAZ-hoitoa, koska sinulla on todettu immuunikatoa eli AIDSia aiheuttava HIV. Valmistetta käytetään yleensä yhdessä muiden viruslääkkeiden kanssa. Lääkäri pohtii yhdessä sinun kanssasi, millainen lääkeyhdistelmä sopii sinulle parhaiten REYATAZ-hoidon kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta

Älä ota REYATAZ-valmistetta

- **jos olet allerginen** atatsanaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- **jos sinulla on kohtalainen tai vaikea maksasairaus.** Lääkäri arvioi, miten vaikea maksasairautesi on ennen kuin päättää, voitko käyttää REYATAZ-valmistetta
- **jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:** ks. myös Muut lääkevalmisteet ja REYATAZ
 - rifampisiini (tuberkuloosin hoidossa käytettävä antibiootti)
 - astemitsoli tai terfenadiini (käytetään yleensä allergisten oireiden hoitoon; näitä lääkkeitä saatetaan myydä myös ilman reseptiä), sisapridi (käytetään refluksitaudin hoitoon, kutsutaan joskus närästykseksi), pimotsidi (käytetään skitsofrenian hoitoon), kinidiini ja bepridiili (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon), ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, metyyliergonoviini (käytetään päänsäryn hoitoon) ja alfutsosiini (käytetään eturauhasen liikakasvun hoitoon)
 - ketiapiini (käytetään skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vaikean masennuksen hoitoon), lurasidoni (käytetään skitsofrenian hoitoon)
 - lääkkeet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste)

- triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään nukahtamislääkkeenä ja/tai ahdistuneisuuden lievittämiseen)
- simvastatiini ja lovastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- gratsopreviiria sisältävät valmisteet, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannosinen yhdistelmävalmiste ja glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävä kiinteäannosinen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon).

Älä käytä REYATAZ-valmisteen kanssa sildenafiliä, silloin kun tämä on tarkoitettu keuhkoverenpainetaudin hoitoon. Sildenafiliä käytetään myös erektiohäiriön hoitoon. Kerro lääkärillesi, jos käytät sildenafiliä erektiohäiriön hoitoon.

Kerro lääkärille heti, jos käytät jotakin näistä valmisteista.

Varoitukset ja varotoimet

REYATAZ ei paranna HIV-infektiota. Sinulle saattaa edelleen kehittyä HIV-infektioon liittyviä infektioita tai muita sairauksia. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Jotkut potilaat saattavat tarvita erityishuomiota ennen REYATAZ-hoitoa tai hoidon aikana. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta ja varmista, että lääkäri tietää:

- jos sinulla on hepatiitti B- tai C eli maksatulehdus
- jos sinulla ilmenee merkkejä tai oireita sappikivistä (kipua vatsan oikealla puolella)
- jos sinulla on A- tai B-tyypin hemofilia eli verenvuototauti
- jos saat hemodialyysihoitoa.

REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.

REYATAZ-hoitoa saavilla potilailla on esiintynyt munuaiskiviä. Ilmoita heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu munuaiskiviin viittaavia oireita (kylkikipua, verta virtsassa, kipua virtsatessa).

Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektioon liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehduksellisia oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihaskuivoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkiput (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

REYATAZ-valmistetta saavilla potilailla on esiintynyt hyperbilirubinemiaa (veren bilirubiinipitoisuuden nousua). Tämän oireita ovat kellertävä iho ja silmän valkuaiset. Jos huomaat jonkin näistä oireista, kerro siitä lääkärille.

REYATAZia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen vakavaa ihottumaa, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää. Jos sinulla ilmenee ihottumaa, kerro siitä heti lääkärille.

Jos havaitset muutoksen sydämen lyöntitiheydessä (sydämen rytmin muutoksia), kerro siitä lääkärille. REYATAZ-valmistetta käyttävät lapset saattavat tarvita sydänvalvontaa. Lapsesi lääkäri päättää tästä.

Lapset

Älä anna tätä lääkettä lapsille, jotka ovat alle 3 kuukauden ikäisiä ja alle 5 kg:n painoisia.

REYATAZin käyttöä ei ole tutkittu alle 3 kuukauden ikäisillä ja alle 5 kg:n painoisilla lapsilla vakavien haittojen riskistä johtuen.

Muut lääkevalmisteet ja REYATAZ

Älä käytä REYATAZ-valmistetta tiettyjen lääkkeiden kanssa. Nämä on listattu kohdassa Älä ota REYATAZ-valmistetta, osan 2 alussa.

On myös muita lääkkeitä, jotka eivät ehkä sovi yhteen REYATAZ-hoidon kanssa. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää ilmoittaa seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- muut HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. indinaviiri, nevirapiini ja efavirensi)
- bosepreviiri ja sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri (hepatiitti C:n hoitoon)
- sildenafili, vardenafiili tai tadalafiili (käytetään miesten impotenssin (erektiohäiriöiden) hoitoon)
- jos käytät ehkäisytabletteja ("**pillereit**") raskaudenehkäisyyn REYATAZin kanssa, varmista, että käytät sitä tarkasti lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti ja et unohda annoksen ottamista
- jos käytät jotain mahahaposta johtuvien sairauksien hoitoon käytettävistä lääkkeistä (esim. antasideja, jotka otetaan 1 tunti ennen tai 2 tuntia REYATAZin ottamisen jälkeen, H₂-salpaajia kuten famotidiinia tai protonipumpun estäjiä kuten omepratsolia)
- verenpainelääkkeet, sydämen sykettä hidastavat lääkkeet tai rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, diltiatseemi, systeeminen lidokaiini, verapamiili)
- atorvastatiini, pravastatiini ja fluvastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- salmeteroli (astmalääke)
- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi (elimistön immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä)
- eräät antibiootit (rifabutiini, klaritromysiini)
- ketokonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli (sienilääkkeet)
- varfariini (veren hyytymistä estävä lääke, nk. "verenohennuslääke")
- karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali, lamotrigiini (epilepsialääkkeitä)
- irinotekaani (syöpälääke)
- rauhoittavat lääkkeet (esim. injektiona annettava midatsolaami)
- buprenorfiini (käytetään opiaattien vieroitusoireiden hoitoon ja kivun lievitykseen).

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa, jota otetaan yhdessä REYATAZin kanssa. On tärkeää kertoa lääkärille jos käytät flutikasoni- tai budesonidilääkitystä (näitä lääkkeitä käytetään allergiaoireiden tai astman hoitoon nenän kautta tai inhalaatioannosteluna).

REYATAZ ruuan ja juoman kanssa

On tärkeää, että otat REYATAZ-annoksesi ruoan kanssa (aterian tai tukevan välipalan yhteydessä), koska se helpottaa lääkeaineen imeytymistä elimistöön.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Atansaviiri, REYATAZin vaikuttava aine, erittyy ihmisen rintamaitoon. REYATAZ-hoidon aikana ei pitäisi imettää. HIV-tartunnan saaneiden naisten ei pitäisi imettää, sillä virus saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos tunnet huimausta tai pyörrytystä, älä aja tai käytä koneita, ja ota heti yhteyttä lääkäriin.

REYATAZ sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut sinulle, että et siedä joitakin sokerilajeja (sinulla on esim. laktoosi-intoleranssi), ota yhteyttä lääkäriin ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

3. Miten REYATAZ otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Näin voit varmistaa, että lääke tehoaa parhaalla mahdollisella tavalla, ja hidastat viruksen resistenssin kehittymistä lääkettä vastaan.

Suositeltu annos aikuisille on 300 mg REYATAZ-kapseleita kerran vuorokaudessa ja siihen yhdistettynä 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa ruoan kanssa ja yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkäri saattaa sovittaa REYATAZ-annoksesi muun HIV-hoitosi mukaan.

Lapsille (6-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) lapsen lääkäri määrää oikean annoksen, joka perustuu lapsen painoon. REYATAZ-kapseleiden annos lapsille lasketaan painon perusteella ja annos otetaan kerran vuorokaudessa ruoan ja 100 mg ritonaviirin kanssa, kuten alla esitetään:

Kehonpaino (kg)	REYATAZ-annos kerran vuorokaudessa (mg)	Ritonaviiriannos* kerran vuorokaudessa (mg)
15–alle 35	200	100
vähintään 35	300	100

*Voidaan käyttää ritonaviirikapseleita, -tabletteja tai -oraaliliuosta.

REYATAZ-valmistetta on saatavilla myös jauheena vähintään 3 kuukauden ikäisille ja vähintään 5 kg:n painoisille lapsille. Lapsille, jotka ovat käyttäneet REYATAZ-jauhetta, suositellaan siirtymistä REYATAZ-kapseleiden käyttöön heti kun lapset voivat niellä toistuvasti kapseleita.

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen vaihdettaessa jauheesta kapseleihin. Lääkäri päättää sopivan annoksen lapsesi painoon perustuen.

REYATAZ-valmisteelle ei ole olemassa annossuosituksia alle 3 kuukauden ikäisille lapsipotilaille.

Ota REYATAZ-kapselit ruoan kanssa (aterian tai tukevan välipalan yhteydessä). Niele kapselit kokonaisuina. **Älä avaa kapseleita.**

Jos otat enemmän REYATAZ-kapseleita kuin sinun pitäisi

Ihon ja/tai silmien kellertämistä ja sydämen rytmihäiriöitä (QTc-ajan pidentyminen) voi esiintyä, jos otat tai lapsesi ottaa liikaa REYATAZ-valmistetta.

Jos olet vahingossa ottanut enemmän REYATAZ-kapseleita kuin lääkäri on suositellut, ota heti yhteyttä HIV-infektiotasi hoitavaan lääkäriin tai lähimpään sairaalaan ja pyydä ohjeita.

Jos unohdat ottaa REYATAZ-annoksesi

Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota unohtunut annos mahdollisimman pian ruoan kanssa ja ota sen jälkeen seuraava annos normaaliin aikaan. Jos seuraavan annoksen aika on jo lähellä, älä ota unohtunutta annosta. Odota ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. **Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.**

Jos lopetat REYATAZ-kapseleiden oton

Älä lopeta REYATAZ-kapseleiden ottoa keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. HIV-infektiota hoidettaessa ei ole aina helppoa erottaa, mitkä vaikutukset johtuvat REYATAZ-hoidosta, mitkä muista käyttämistäsi lääkkeistä ja mitkä itse HIV-infektiosta. Kerro lääkärille, jos havaitset muutoksia terveydentilassasi.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Ihottumaa ja vaikeaa kutinaa on ilmoitettu hoidon yhteydessä. Ihottuma yleensä häviää kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, eikä vaadi muutosta REYATAZ-hoitoosi. Vaikea ihottuma voi ilmaantua muiden, mahdollisesti vakavien oireiden yhteydessä. Lopeta REYATAZ-valmisteen käyttö välittömästi ja ota yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy flunssan kaltaisia oireita, rakkuloita, kuumetta, limakalvovaurioita suussa, lihas- tai nivelkipua, kasvojen turvotusta tai silmätulehdusta, joka aiheuttaa silmän punoitusta (konjunktiviitti), kivuliaita, lämpimiä tai punaisia patteja (noduleita).
- Ihon tai silmänvalkuaisen kellastumista on havaittu yleisesti hoidon aikana. Kellastuminen johtuu veren bilirubiinipitoisuuden suurentumisesta. Tämä haittavaikutus ei yleensä ole vaarallinen aikuisille ja yli kolmen kuukauden ikäisille lapsille, mutta saattaa olla oire vakavammasta sairaudesta. Jos ihosi tai silmäsi kellastuvat, kerro lääkärille välittömästi.
- Sydämensykkeeseesi saattaa tulla satunnaisesti muutoksia. Kerro lääkärille välittömästi jos sinua pyörryttää, huimaa tai jos yhtäkkiä pyörryt. Nämä saattavat olla vakavan sydänsairauden oireita.
- Maksao ongelmia saattaa ilmetä harvoin. Lääkäri määrää sinut verikokeisiin ennen REYATAZ-hoidon aloittamista ja sen aikana. Jos sinulla on maksasairaus, mukaan lukien B- tai C-hepatiitti, maksasairautesi saattaa vaikeutua. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tummaa (teen väristä) virtsaa, kutinaa, ihon tai silmän kellastumista, vatsan alueen kipua, vaaleita ulosteita tai pahoinvointia.
- Sappirakkoon liittyviä ongelmia ilmenee satunnaisesti REYATAZia käyttäjillä. Sappirakkoon liittyvien haittavaikutusten oireisiin kuuluu esim. kipu vatsan yläoikealla tai yläosassa, pahoinvointi, oksentelu, kuume, ihon ja silmien kellastuminen.
- REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.
- Munuaiskiviä havaitaan satunnaisesti REYATAZin käyttäjillä. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on munuais kivien oireita, kuten alaselän tai alavatsan kipua, verta virtsassa tai kipua virtsatessa.

Muita haittavaikutuksia, joita REYATAZ-hoitoa saaneet potilaat ovat ilmoittaneet:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä):

- päänsärky
- oksentelu, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt
- uupumus (äärimmäinen väsymys).

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta):

- perifeerinen neuropatia (tunnottomuus, heikkous, kihelmöinti tai kipu käsivarsissa ja jaloissa)
- yliherkkyys (allerginen reaktio)
- astenia (epätavallinen väsymys tai heikotus)
- painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
- masennus, ahdistuneisuus, unihäiriöt
- desorientaatio (ajan ja paikan tajun hämärtyminen), muistinmenetys, huimaus, uneliaisuus, epänormaalit unet
- pyörtyminen, hypertensio (verenpaineen nousu)
- hengenahdistus
- haimatulehdus, gastriitti, suutulehdus ja aftat, makuaistin häiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen, vatsan pingotus
- angioedeema (vaikea iho- ja muu kudosturvotus, useimmiten huulissa tai silmäluomissa)
- hiustenlähtö, kutina
- lihasatrofia (lihasten surkastuminen), nivelkipu, lihaskipu

- interstitiaalinefriitti (munuaistulehdus), hematuria (verta virtsassa), proteinuria (proteiineja virtsassa), tiheä virtsaamistarve
- gynekomastia (rintojen suureneminen miehillä)
- rintakipu, yleinen sairauden tunne, kuume
- nukkumisvaikeudet

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä tuhannesta):

- kävelyvaikeudet
- turvotus
- hepatosplenomegalia (maksan ja pernan suureneminen)
- myopatia (lihassärky tai lihasten arkuus tai heikkous, ei liikunnan aiheuttama)
- munuaiskipu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. REYATAZ-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä, pahvipakkauksessa tai läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Säilytä alle 25 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä REYATAZ sisältää

- Vaikuttava aine on atatsanaviiri. Yksi kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).
- Muut aineet ovat krospovidoni, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti. Kapselin kuori ja painomuste sisältävät liivatetta, shellakkaa, ammoniumhydroksidia, simetikonia, punaista rautaoksidia, mustaa rautaoksidia, keltaista rautaoksidia, propyleeniglykolia, indigokarmiinia (E132) ja titaanidioksidia (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Yksi REYATAZ 300 mg kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria.

Läpinäkymätön punainen ja sininen kapseli, jossa valkoisella musteella, ”BMS 300 mg” toisella puolella ja ”3622” toisella puolella kapselia.

REYATAZ 300 mg kovat kapselit ovat saatavana 30 kapselin pulloissa. Joko yksi tai kolme purkkia, joissa kussakin on 30 kovaa kapselia.

REYATAZ 300 mg kovat kapselit ovat saatavana myös 30 kapselin läpipainopakkauksena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {pvm}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/> ja Fimean (<http://www.fimea.fi/>) verkkosivulla.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

REYATAZ 50 mg jauhe atatsanaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä REYATAZ on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta
3. Miten REYATAZ otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. REYATAZ-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä REYATAZ on ja mihin sitä käytetään

REYATAZ on viruslääke (antiretroviraalinen lääke). Se kuuluu lääkeaineryhmään, josta käytetään nimeä *proteaasin estäjät*. Nämä lääkkeet hidastavat HIV-infektion etenemistä pysäyttämällä HI-viruksen lisääntymiselle välttämättömän proteiinin toiminnan. Ne vähentävät HI-virusten määrää elimistössä ja tämä puolestaan vahvistaa immuunijärjestelmän toimintaa. Näiden vaikutusten kautta REYATAZ vähentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien vaaraa.

REYATAZ-jauhetta voidaan käyttää vähintään 3 kuukauden ikäisille ja vähintään 5 kg:n painoisille lapsille (ks. kohta 3, Miten REYATAZ otetaan). Lääkäri on määrännyt sinulle REYATAZ-hoitoa, koska sinulla on todettu immuunikatoa eli AIDSia aiheuttava HIV. Valmistetta pitää käyttää aina yhdessä pienen ritonaviiriannoksen ja muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkäri pohtii yhdessä sinun kanssasi, millainen lääkeyhdistelmä sopii sinulle parhaiten REYATAZ-hoidon kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta

Älä ota REYATAZ-valmistetta

- **jos olet allerginen** atatsanaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- **jos sinulla on kohtalainen tai vaikea maksasairaus.** Lääkäri arvioi, miten vaikea maksasairautesi on ennen kuin päättää, voitko käyttää REYATAZ-valmistetta
- **jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:** ks. myös Muut lääkevalmisteet ja REYATAZ
 - rifampisiini (tuberkuloosin hoidossa käytettävä antibiootti)
 - astemitsoli tai terfenadiini (käytetään yleensä allergisten oireiden hoitoon; näitä lääkkeitä saatetaan myydä myös ilman reseptiä), sisapridi (käytetään refluksitaudin hoitoon, kutsutaan joskus närästyksiksi), pimotsidi (käytetään skitsofrenian hoitoon), kinidiini ja bepridiili (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon), ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, metyyliergonoviini (käytetään päänsäryn hoitoon) ja alfutsosiini (käytetään eturauhasen liikakasvun hoitoon)
 - ketiapiini (käytetään skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vaikean masennuksen hoitoon), lurasidoni (käytetään skitsofrenian hoitoon)

- lääkkeet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste)
- triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään nukahtamislääkkeenä ja/tai ahdistuneisuuden lievittämiseen)
- simvastatiini ja lovastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- gratsopreviiria sisältävät valmisteet, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksen yhdistelmävalmiste ja glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävä kiinteäannoksen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon).

Älä käytä REYATAZ-valmisteen kanssa sildenafiliä, silloin kun tämä on tarkoitettu keuhkoverenpainetaudin hoitoon. Sildenafiliä käytetään myös erektiohäiriön hoitoon. Kerro lääkärillesi, jos käytät sildenafiliä erektiohäiriön hoitoon.

Kerro lääkärille heti, jos käytät jotakin näistä valmisteista.

Varoitukset ja varotoimet

REYATAZ ei paranna HIV-infektiota. Sinulle saattaa edelleen kehittyä HIV-infektioon liittyviä infektioita tai muita sairauksia. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Jotkut potilaat saattavat tarvita erityishuomiota ennen REYATAZ-hoitoa tai hoidon aikana. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat REYATAZ-valmistetta. Varmista, että lääkäri tietää:

- jos sinulla on hepatiitti B- tai C eli maksatulehdus
- jos sinulla ilmenee merkkejä tai oireita sappikivistä (kipua vatsan oikealla puolella)
- jos sinulla on A- tai B-tyypin hemofilia eli verenvuototauti
- jos saat hemodialyysihoidoa.

REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.

REYATAZ-hoitoa saavilla potilailla on esiintynyt munuaiskiviä. Ilmoita heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu munuaiskiviin viittaavia oireita (kylkikipua, verta virtsassa, kipua virtsatessa).

Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektioon liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyypisiä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihaskuivoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkiput (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

REYATAZ-valmistetta saavilla potilailla on esiintynyt hyperbilirubinemiaa (veren bilirubiinipitoisuuden nousua). Tämän oireita ovat kellertävä iho ja silmän valkuaiset. Jos huomaat jonkin näistä oireista, kerro siitä lääkärille.

REYATAZia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen vakavaa ihottumaa, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää. Jos sinulla ilmenee ihottumaa, kerro siitä heti lääkärille.

Jos havaitset muutoksen sydämen lyöntitiheydessä (sydämen rytmin muutoksia), kerro siitä lääkärille. REYATAZ-valmistetta käyttävät lapset saattavat tarvita sydänvalvontaa. Lapsesi lääkäri päättää tästä.

Lapset

Älä anna tätä lääkettä lapsille, jotka ovat alle 3 kuukauden ikäisiä ja alle 5 kg:n painoisia.

REYATAZin käyttöä ei ole tutkittu alle 3 kuukauden ikäisillä ja alle 5 kg:n painoisilla lapsilla vakavien haittojen riskistä johtuen.

Muut lääkevalmisteet ja REYATAZ

Älä käytä REYATAZ-valmistetta tiettyjen lääkkeiden kanssa. Nämä on listattu kohdassa Älä ota REYATAZ-valmistetta, osan 2 alussa.

On myös muita lääkkeitä, jotka eivät ehkä sovi yhteen REYATAZ-hoidon kanssa. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää ilmoittaa seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- muut HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. indinaviiri, nevirapiini ja efavirensi)
- bosepreviiri ja sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri (hepatiitti C:n hoitoon)
- sildenafili, vardenafiili tai tadalafili (käytetään miesten impotenssin (erektiohäiriöiden) hoitoon)
- jos käytät ehkäisytabletteja ("**pillereit**") raskaudenehkäisyyn REYATAZin kanssa, varmista, että käytät sitä tarkasti lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti ja et unohda annoksen ottamista
- jos käytät jotain mahahaposta johtuvien sairauksien hoitoon käytettävistä lääkkeistä (esim. antasidemia, jotka otetaan 1 tunti ennen tai 2 tuntia REYATAZin ottamisen jälkeen, H₂-salpaajia kuten famotidiinia tai protonipumpun estäjiä kuten omepratsolia)
- verenpainelääkkeet, sydämen sykettä hidastavat lääkkeet tai rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, diltiatseemi, systeeminen lidokaiini, verapamiili)
- atorvastatiini, pravastatiini ja fluvastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- salmeteroli (astmalääke)
- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi (elimistön immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä)
- eräät antibiootit (rifabutiini, klaritromysiini)
- ketokonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli (sienilääkkeet)
- varfariini (veren hyytymistä estävä lääke, nk. "verenohennuslääke")
- karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali, lamotrigiini (epilepsialääkkeitä)
- irinotekaani (syöpälääke)
- rauhoittavat lääkkeet (esim. injektiona annettava midatsolaami)
- buprenorfiini (käytetään opiaattien vieroitusoireiden hoitoon ja kivun lievitykseen).

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa, jota otetaan yhdessä REYATAZin kanssa. On tärkeää kertoa lääkärille jos käytät flutikasoni- tai budesonidilääkitystä (näitä lääkkeitä käytetään allergiaoireiden tai astman hoitoon nenän kautta tai inhalaatioannosteluna).

REYATAZ ruuan ja juoman kanssa

Ks. kohta 3, Miten REYATAZ otetaan.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Atansaviiri, REYATAZin vaikuttava aine, erittyy ihmisen rintamaitoon. REYATAZ-hoidon aikana ei pitäisi imettää. HIV-tartunnan saaneiden naisten ei pitäisi imettää, sillä virus saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos tunnet huimausta tai pyörrytystä, älä aja tai käytä koneita, ja ota heti yhteyttä lääkäriin.

REYATAZ-jauhe sisältää:

- 63 mg aspartaamia yhtä annospussia kohden. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa fenyylialaniinia kertyy elimistöön, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä riittävästi.
- 1,3 g sakkaroosia yhtä annospussia kohden. Jos lääkäri on kertonut, että lapsellasi on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin annat tätä lääkevalmistetta lapsellesi.

3. Miten REYATAZ otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Näin voit varmistaa, että lääke tehoaa parhaalla mahdollisella tavalla, ja hidastat viruksen resistenssin kehittymistä lääkettä vastaan.

Lapsille (vähintään 3 kuukauden ikäisille ja vähintään 5 kg:n painoisille) lapsen lääkäri määrää oikean annoksen, joka perustuu lapsen painoon. REYATAZ-jauheen annos lapsille lasketaan painon perusteella ja annos otetaan kerran vuorokaudessa ruoan ja 100 mg ritonaviirin kanssa, kuten alla esitetään:

Kehonpaino (kg)	REYATAZ-annos kerran vuorokaudessa (mg)	Ritonaviiriannos* kerran vuorokaudessa (mg)
vähintään 5, alle 15	200 mg (4 annospussia ^a)	80 mg ^b
vähintään 15, alle 35	250 mg (5 annospussia ^a)	80 mg ^b
vähintään 35	300 mg (6 annospussia ^a)	100 mg ^c

^aYksi annospussi sisältää 50 mg REYATAZ-jauhetta
^bRitonaviiri-oraaliliuos
^cRitonaviiri-oraaliliuos tai kapselit/tabletit

REYATAZ-valmistetta on saatavilla myös kapselina vähintään 6 vuoden ikäisille lapsille, jotka painavat vähintään 15 kg ja jotka voivat niellä kapsleita. Lapsille, jotka ovat käyttäneet REYATAZ-jauhetta, suositellaan siirtymistä REYATAZ-kapseleiden käyttöön heti kun lapset voivat niellä toistuvasti kapsleita.

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen vaihdettaessa jauheesta kapselisiin. Lääkäri päättää sopivan annoksen lapsesi painoon perustuen.

REYATAZ-valmisteelle ei ole olemassa annossuosituksia alle 3 kuukauden ikäisille lapsipotilaille.

Ohjeet REYATAZ-jauheen käyttöön:

- REYATAZ-jauhe pitää ottaa/antaa ruoan tai juoman kanssa pikkulapsille, jotka osaavat juoda kupista. Jos REYATAZ-jauhe sekoitetaan veteen, lapsen pitää syödä myös ruokaa lääkkeen annon yhteydessä.
- Lapsille jotka eivät voi syödä kiinteää ruokaa tai juoda kupista, REYATAZ-jauhe pitää sekoittaa äidinmaidonkorvikkeeseen ja antaa suuhun ruiskulla. Kysy apteekkihenkilökunnalta ruiskua. Älä käytä tuttipulloa REYATAZin ja äidinmaidonkorvikkeen antamiseen.
- Katso Käyttöohjeista tämän pakkausselosteen lopusta kuinka valmistat ja annat REYATAZ-jauheannoksen.
- REYATAZ-jauhe pitää antaa 60 minuutin kuluttua sen jälkeen, kun jauheannos on sekoitettu valmiiksi.

Jos otat enemmän REYATAZ-kapseleita kuin sinun pitäisi

Ihon ja/tai silmien kellertämistä ja sydämen rytmihäiriöitä (QTc-ajan pidentyminen) voi esiintyä, jos otat tai lapsesi ottaa liikaa REYATAZ-valmistetta.

Jos olet vahingossa ottanut enemmän REYATAZ-kapseleita kuin lääkäri on suositellut, ota heti yhteyttä HIV-infektiotasi hoitavaan lääkäriin tai lähimpään sairaalaan ja pyydä ohjeita.

Jos unohtat ottaa REYATAZ-annoksesi

Jos unohtat ottaa yhden annoksen tai unohtat antaa lapsellesi yhden annoksen, ota tai anna unohtunut annos mahdollisimman pian ruoan kanssa ja ota tai anna sen jälkeen seuraava annos normaaliin aikaan. Jos seuraavan annoksen aika on jo lähellä, älä ota tai anna unohtunutta annosta. Odota ja ota tai anna seuraava annos normaaliin aikaan. **Älä ota tai anna kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.**

Jos lopetat REYATAZ-kapseleiden oton

Älä lopeta REYATAZ-kapseleiden ottoa keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. HIV-infektiota hoidettaessa ei ole aina helppoa erottaa, mitkä vaikutukset johtuvat REYATAZ-hoidosta, mitkä muista käyttämistäsi lääkkeistä ja mitkä itse HIV-infektiosta. Kerro lääkärille, jos havaitset muutoksia terveydentilassasi.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Ihottumaa ja vaikeaa kutinaa on ilmoitettu hoidon yhteydessä. Ihottuma yleensä häviää kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, eikä vaadi muutosta REYATAZ-hoitoosi. Vaikea ihottuma voi ilmaantua muiden, mahdollisesti vakavien oireiden yhteydessä. Lopeta REYATAZ-valmisteen käyttö välittömästi ja ota yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy flunssan kaltaisia oireita, rakkuloita, kuumetta, limakalvovaurioita suussa, lihas- tai nivelkipua, kasvojen turvotusta tai silmätulehdusta, joka aiheuttaa silmän punoitusta (konjunktiviitti), kivuliaita, lämpimiä tai punaisia patteja (noduleita).
- Ihon tai silmänvalkuaisen kellastumista on havaittu yleisesti hoidon aikana. Kellastuminen johtuu veren bilirubiinipitoisuuden suurenemisesta. Tämä haittavaikutus ei yleensä ole vaarallinen aikuisille ja yli kolmen kuukauden ikäisille lapsille, mutta saattaa olla oire vakavammasta sairaudesta. Jos ihosi tai silmäsi kellastuvat, kerro lääkärille välittömästi.
- Sydämensykeeseesi saattaa tulla satunnaisesti muutoksia. Kerro lääkärille välittömästi jos sinua pyöryttää, huimaa tai jos yhtäkkiä pyörryt. Nämä saattavat olla vakavan sydänsairauden oireita.
- Maksongelmia saattaa ilmetä harvoin. Lääkäri määrää sinut verikokeisiin ennen REYATAZ-hoidon aloittamista ja sen aikana. Jos sinulla on maksasairaus, mukaan lukien B- tai C-hepatiitti, maksasairautesi saattaa vaikeutua. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tummaa (teen väristä) virtsaa, kutinaa, ihon tai silmän kellastumista, vatsan alueen kipua, vaaleita ulosteita tai pahoinvointia.
- Sappirakkoon liittyviä ongelmia ilmenee satunnaisesti REYATAZia käyttäjillä. Sappirakkoon liittyvien haittavaikutusten oireisiin kuuluu esim. kipu vatsan yläoikealla tai yläosassa, pahoinvointi, oksentelu, kuume, ihon ja silmien kellastuminen.
- REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.
- Munuaiskiviä havaitaan satunnaisesti REYATAZin käyttäjillä. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on munuais kivien oireita, kuten alaselän tai alavatsan kipua, verta virtsassa tai kipua virtsatessa.

Muita haittavaikutuksia, joita REYATAZ-hoitoa saaneet potilaat ovat ilmoittaneet:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä):

- päänsärky
- oksentelu, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt
- uupumus (äärimmäinen väsymys)

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta):

- perifeerinen neuropatia (tunnottomuus, heikkous, kihelmöinti tai kipu käsivarsissa ja jaloissa)
- yliherkkyys (allerginen reaktio)
- astenia (epätavallinen väsymys tai heikotus)
- painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
- masennus, ahdistuneisuus, unihäiriöt
- desorientaatio (ajan ja paikan tajun hämärtyminen), muistinmenetys, huimaus, uneliaisuus, epänormaalit unet
- pyörtyminen, hypertensio (verenpaineen nousu)
- hengenahdistus
- haimatulehdus, gastriitti, suutulehdus ja aftat, makuaistin häiriöt, ilmavaivat, suun kuivuminen, vatsan pingotus
- angioedeema (vaikea iho- ja muu kudosturvotus, useimmiten huulissa tai silmäluomissa)
- hiustenlähtö, kutina
- lihasatrofia (lihasten surkastuminen), nivelkipu, lihaskipu
- interstitiaalfriitti (munuaistulehdus), hematuria (verta virtsassa), proteinuria (proteiineja virtsassa), tiheä virtsaamistarve
- gynekomastia (rintojen suureneminen miehillä)
- rintakipu, yleinen sairauden tunne, kuume
- nukkumisvaikeudet

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä tuhannesta):

- kävelyvaikeudet
- turvotus
- hepatosplenomegalia (maksan ja pernan suureneminen)
- myopatia (lihassärky tai lihasten arkuus tai heikkous, ei liikunnan aiheuttama)
- munuaiskipu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. REYATAZ-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvipakkauksessa tai annospussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Avaa annospussi vasta juuri ennen käyttöä.

Kun jauhe on sekoitettu ruokaan tai juomaan, seosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 30 °C) enintään 1 tunnin ajan.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä REYATAZ sisältää

- Vaikuttava aine on atatsanaviiri. Yksi annospussi sisältää 50 mg atatsanaviiria (sulfaattina).
- Muut aineet ovat aspartaami (E951), sakkaroosi ja appelsiini/vanilja-aromi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Yksi annospussi REYATAZ 50 mg jauhetta sisältää 50 mg atatsanaviiria.

Pakkauskoko: 1 pahvikotelo, jossa on 30 annospussia.

Myyntiluvan haltija

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

United Kingdom

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {pvm}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/> ja Fimean (<http://www.fimea.fi/>) verkkosivulla.

Käyttöohjeet

Näissä ohjeissa kerrotaan miten valmistat ja annat lapselle REYATAZ-jauhetta. Varmista että olet lukenut ja ymmärtänyt ohjeet ennen kuin annat tätä lääkettä lapsellesi. Lapsesi lääkäri määrää oikean annoksen lapsesi iästä ja painosta riippuen.

Anna aina lääke lapsellesi tunnin sisällä sekoittamisesta.

Ennen kuin annat lääkkeen

1. Selvitä tarvittava annos ja REYATAZ-annospussien lukumäärä (ks. kohta 3 Miten REYATAZ otetaan).
2. Napauta annospussia ennen käyttöä. Leikkaa kukin annospussi auki katkoviivaa pitkin.
3. Valitse alla listatuista vaihtoehdoista lapsellesi sopiva. Myös isompaa määrää äidinmaidonkorviketta, juomaa tai ruokaa voi käyttää. Varmista että lapsi juo tai syö koko jauheen sisältävän äidinmaidonkorvikkeen, juoman tai ruuan.

Lääkkeen valmistaminen äidinmaidonkorvikkeeseen sekoitettuna pienessä annosmitassa tai muussa astiassa sekä annostelu ruiskulla (pyydä ruisku apteekista):

1. Ota annosmitta tai muu pieni astia ja tyhjennä annospussien sisältö siihen.
2. Lisää 10 ml valmista äidinmaidonkorviketta ja sekoita lusikalla.
3. Laita ruiskun pää seokseen ja vedä määntää kunnes koko seos on vedetty ruiskuun.
4. Aseta ruisku lapsesi suuhun poskea vasten ja anna lääke työntämällä mäntä pohjaan asti.
5. Kaada toiset 10 ml äidinmaidonkorviketta käyttämäsi annosmittaan tai muuhun astiaan ja huuhtelee jäljelle jäänyt jauhe.
6. Laita ruiskun pää seokseen ja vedä mäntää kunnes koko seos on vedetty ruiskuun.
7. Aseta ruisku lapsesi suuhun poskea vasten ja anna lääke työntämällä mäntä pohjaan asti.
8. Anna lapsellesi hänelle määrätty annos ritonaviiria välittömästi REYATAZ-annoksen antamisen jälkeen.

Lääkkeen valmistaminen ja antaminen juomaan sekoitettuna

1. Tyhjennä annospussien sisältö pieneen juomalasiin
2. Lisää 30 ml juomaa ja sekoita lusikalla.
3. Juota liuos lapselle.
4. Lisää ylimääräiset 15 ml juomaa, sekoita ja juota liuos lapselle.
5. Jos käytät juomana vettä, anna myös ruokaa samalla kertaa.

Lääkkeen valmistaminen ja antaminen ruokaan sekoitettuna

1. Tyhjennä annospussien sisältö pieneen astiaan.
2. Lisää astiaan vähintään yksi ruokalusikallinen ruokaa ja sekoita.
3. Syötä seos lapselle.
4. Lisää astiaan toinen ruokalusikallinen ruokaa, sekoita ja syötä tämäkin seos lapselle.

Jos sinulla on kysyttävää REYATAZ-jauheen valmistamisesta tai käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.