

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

REYATAZ 100 mg hårda kapslar
REYATAZ 150 mg hårda kapslar
REYATAZ 200 mg hårda kapslar
REYATAZ 300 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

REYATAZ 100 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 100 mg atazanavir (som sulfat).

Hjälpämne med känd effekt: 54,79 mg laktos per kapsel.

REYATAZ 150 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 150 mg atazanavir (som sulfat).

Hjälpämne med känd effekt: 82,18 mg laktos per kapsel.

REYATAZ 200 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 200 mg atazanavir (som sulfat).

Hjälpämne med känd effekt: 109,57 mg laktos per kapsel.

REYATAZ 300 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 300 mg atazanavir (som sulfat).

Hjälpämne med känd effekt: 164,36 mg laktos per kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

REYATAZ 100 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig blå och vit kapsel märkt med vit och blå tryckfärg, med "BMS 100 mg" på ena halvan och med "3623" på andra halvan.

REYATAZ 150 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig blå och ljusblå kapsel märkt med vit och blå tryckfärg med "BMS 150 mg" på ena halvan och med "3624" på andra halvan.

REYATAZ 200 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig blå kapsel märkt med vit tryckfärg, med "BMS 200 mg" på ena halvan och med "3631" på andra halvan.

REYATAZ 300 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig röd och blå kapsel märkt med vit tryckfärg, med "BMS 300 mg" på ena halvan och med "3622" på andra halvan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna

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

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

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

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

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

^a Ritonavir kapslar, tabletter eller oral lösning.

Pediatrika patienter (minst 3 månader gamla och som väger minst 5 kg): REYATAZ oralt pulver är tillgängligt för pediatrika patienter som är minst 3 månader gamla och som väger minst 5 kg. (Se produktresumén för REYATAZ oralt pulver). Byte till REYATAZ kapslar från Reyataz oralt pulver uppmuntras så fort patienter är benägna att svälja kapslar.

Vid byte mellan beredningsformer kan en dosändring behövas. Stäm av med doseringstabellen för den specifika beredningsformen (se produktresumén för REYATAZ oralt pulver).

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Graviditet och postpartum.

Under andra och tredje trimestern av graviditeten:

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

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

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

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

Under postpartum:

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

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

Pediatrika patienter (yngre än 3 månader)

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

Administreringssätt

För oral användning. Kapslarna skall sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

Samtidig administrering med rifampicin (se avsnitt 4.5).

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

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

Samtidig användning med produkter som innehåller grazoprevir, inklusive fast doskombination av elbasvir och grazoprevir (se avsnitt 4.5).

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Patienter med annan samtidig sjukdom

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

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

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

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

Hemofilipatienter: Det har förekommit rapporter om ökad blödning, inklusive spontana hudblödningar och hemartrosor, hos patienter med hemofili typ A och B som behandlats med proteashämmare. Till vissa patienter gavs ytterligare faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsattes

behandlingen med proteashämmare eller återinsattes igen om behandlingen hade avbrutits. Ett orsakssamband har föreslagits även om verkningsmekanismen inte har klarlagts. Hemofilpatienter bör därför uppmärksammas på risk för ökad blödningsbeägenhet.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubningar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

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

Hyperbilirubinemi

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

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

Utsättning av ritonavir endast under restriktiva villkor

Den rekommenderade standardbehandlingen är REYATAZ bostrad med ritonavir, vilket garanterar optimala farmakokinetiska parametrar och graden av virologisk suppression.

Utsättandet av ritonavir från den bostrade behandlingsregimen av REYATAZ rekommenderas inte, men kan övervägas hos vuxna patienter med en dos på 400 mg en gång dagligen med föda endast under följande kombinerade restriktiva villkor:

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

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

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

Kolelitiatis

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

Kronisk njursjukdom

Kronisk njursjukdom hos HIV-infekterade patienter som behandlats med atazanavir, med eller utan ritonavir, har rapporterats efter det att läkemedlet kommit ut på marknaden. En stor prospektiv observationsstudie har visat ett samband mellan en ökad förekomst av kronisk njursjukdom och kumulativ exponering för atazanavir/ritonavir-innehållande regimer hos HIV-infekterade patienter

med en initialt normal eGFR. Detta samband observerades oberoende av exponering för tenofoviridisoproxil. Regelbunden övervakning av njurfunktionen hos patienter bör bibehållas under hela behandlingsperioden (se avsnitt 4.8).

Nefrolitiasis

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Osteonekros

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

Hudutslag och relaterade syndrom

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

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

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

Interaktioner med andra läkemedel

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

Samtidig administrering av REYATAZ och nevirapin eller efavirenz rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Om samtidig användning av REYATAZ och en NNRTI är nödvändig kan dosökning övervägas för både REYATAZ och ritonavir till 400 mg respektive 200 mg, i kombination med efavirenz tillsammans med noggrann klinisk övervakning.

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

PDE5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion: särskild försiktighet ska iaktas vid förskrivning av PDE5-hämmare (sildenafil, tadalafil eller vardenafil) för behandling av erektil dysfunktion hos patienter som får REYATAZ. Samtidig administrering av REYATAZ med dessa

läkemedel förväntas väsentligt öka deras koncentrationer och kan resultera i PDE5-associerade biverkningar såsom hypotension, synförändringar och priapism (se avsnitt 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population

Säkerhet

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

Effekt

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

Hjälpämnen

Laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Samtidig administrering av REYATAZ med produkter som innehåller grazoprevir, inklusive fast doskombination av elbasvir och grazoprevir är kontraindicerat på grund av ökade plasmakoncentrationer av grazoprevir och elbasvir samt potentiellt ökad risk för ALAT-stegring i samband med ökade grazoprevirkoncentrationer (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av REYATAZ med fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir är kontraindicerad på grund av en potentiellt ökad risk för ALAT-stegring i samband med signifikant ökade plasmakoncentrationer av glecaprevir och pibrentasvir (se avsnitt 4.3).

Övriga interaktioner

Interaktioner mellan atazanavir och andra läkemedel är listade i tabellen nedan (ökning indikeras som ”↑”, minskning som ”↓”, ingen ändring som ”↔”). Om tillgängligt, visas 90% konfidensintervall (CI) inom parenteser. Studierna som presenteras i tabell 2 utfördes på friska frivilliga om inget annat anges. Viktigt att betona är att många studier genomfördes med oboostat atazanavir som inte är den rekommenderade behandlingsregimen för atazanavir (se avsnitt 4.4).

Om utsättande av ritonavir är medicinskt motiverat under restriktiva villkor (se avsnitt 4.4), bör särskild uppmärksamhet ägnas åt atazanavir interaktioner som kan skilja sig i frånvaro av ritonavir (se information nedan i tabell 2).

Tabell 2: Interaktioner mellan REYATAZ och andra läkemedel

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

<p>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg endos* (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Ingen farmakokinetisk interaktion i intervallet 70-143%</p> <p>Effekten av atazanavir och ritonavir exponering har inte studerats. Förväntat: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Interaktionsmekanismen mellan REYATAZ/ritonavir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir är hämning av OATP1B, P-gp, och CYP3A.</p>	<p>Samtidig administrering av REYATAZ med produkter som innehåller voxilaprevir förväntas öka koncentrationen av voxilaprevir. Samtidig administrering av REYATAZ med regimer som innehåller voxilaprevir rekommenderas inte.</p>
<p>Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg QD (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Effekter på atazanavir och ritonavir efter första dosen av glecaprevir och pibrentasvir har rapporterats.</p>	<p>Samtidig administrering av REYATAZ med fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir är kontraindicerad på grund av en potentiellt ökad risk för ALAT-stegring i samband med signifikant ökade plasmakoncentrationer av glecaprevir och pibrentasvir (se avsnitt 4.3).</p>
<p>ANTIRETROVIRALA MEDEL</p>		
<p><i>Proteashämmare:</i> Samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir och andra proteashämmare har inte studerats, men kan förväntas öka exponeringen för andra proteashämmare. Sådan kombinationsbehandling rekommenderas därför inte.</p>		

<p>Ritonavir 100 mg QD (atazanavir 300 mg QD)</p> <p>Studier genomförda på hiv-infekterade patienter</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C_{min}: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* I en kombinerad analys jämfördes atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg (n=33) med atazanavir 400 mg utan ritonavir (n=28). Interaktionsmekanismen mellan atazanavir och ritonavir är CYP3A4 hämning</p>	<p>Ritonavir 100 mg en gång per dag används som booster av atazanavirs farmakokinetik.</p>
<p>Indinavir</p>	<p>Indinavir är associerat med indirekt okonjugerad hyperbilirubinemi på grund av hämning av UGT.</p>	<p>Samtidig administrering av REYATAZ och indinavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).</p>
<p><i>Nukleosid/nukleotid omvänt transkriptashämmare (NRTI:er)</i></p>		
<p>Lamivudin 150 mg BID + zidovudin 300 mg BID (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Ingen signifikant effekt på lamivudin- och zidovudinkoncentrationen observerades.</p>	<p>Baserat på dessa data och eftersom ritonavir inte förväntas ha en signifikant påverkan på NRTI:ernas farmakokinetik, förväntas samtidig administrering av dessa läkemedel och REYATAZ inte signifikant ändra exponeringen av de samtidigt administrerade läkemedlen.</p>
<p>Abakavir</p>	<p>Samtidig administrering av abakavir och REYATAZ förväntas inte att signifikant ändra exponeringen av abakavir.</p>	
<p>Didanosin (buffrade tabletter) 200 mg/stavudin 40 mg, båda endos (atazanavir 400 mg endos)</p>	<p>Atazanavir, samtidig administrering med ddI+d4T (fastande) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, doserat 1 h efter ddI+d4T (fastande) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Atazanavirkoncentrationen minskade kraftigt vid samtidig administrering med didanosin (buffrade tabletter) och stavudin. Interaktionsmekanismen är reducerad löslighet av atazanavir med ökat pH som beror på närvaron av antisyrmedel hos didanosin buffrade tabletter.</p> <p>Ingen signifikant effekt på didanosin- och stavudinkoncentrationen observerades.</p>	<p>Didanosin bör tas på fastande mage 2 timmar efter REYATAZ taget med föda. Den simultiga administreringen av stavudin med REYATAZ förväntas inte att signifikant ändra exponeringen av stavudin.</p>

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

<p>Efavirenz 600 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 200 mg QD)</p>	<p>Atazanavir (eftermiddag): alla administrerade med föda Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Vid jämförelse med REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg en gång per dag till kvällen utan efavirenz. Denna minskning av atazanavir C_{min} kan påverka effekten av atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen mellan efavirenz/atazanavir är CYP3A4 induktion. ** baserat på historisk jämförelse.</p>	
<p>Nevirapin 200 mg BID (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Studie genomförd på hiv-infekterade patienter</p>	<p>Nevirapin AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapin C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapin C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanavir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanavir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>* Vid jämförelse med REYATAZ 300 mg och ritonavir 100 mg utan nevirapin. Denna minskning av atazanavir C_{min} kan påverka effekten av atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen av nevirapin/atazanavir är CYP3A4 induktion.</p>	<p>Samtidig administrering av nevirapin och REYATAZ rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)</p>
<p><i>Integrashämmare</i></p>		
<p>Raltegravir 400 mg BID (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑41% Raltegravir C_{max} ↑24% Raltegravir C_{12hr} ↑77%</p> <p>Mekanismen är hämning av UGT1A1.</p>	<p>Ingen dosjustering krävs för raltegravir.</p>

HCV Protease Inhibitors

Boceprevir 800 mg TID
(atazanavir 300 mg/ritonavir
100 mg OD)

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

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

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

Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir med boceprevir resulterade i minskad exponering av atazanavir vilket kan vara förenad med minskad effekt och försämrad HIV-kontroll. Samtidig administrering kan övervägas från fall till fall om det bedöms som nödvändigt hos patienter med nedtryckt HIV-virusmängd och med HIV-virusstammar utan någon misstänkt resistens mot HIV-behandlingen. Ökad klinisk och laboratoriemässig övervakning av nedtryckt HIV är berättigad.

ANTIBIOTIKA		
<p>Klaritromycin 500 mg BID (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Klaritromycin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromycin C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromycin C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klaritromycin 14-OH klaritromycin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromycin C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromycin C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>En dosreduktion av klaritromycin kan resultera i subterapeutiska koncentrationer av 14-OH klaritromycin. Interaktionsmekanismen mellan klaritromycin/atazanavir är CYP3A4 hämning.</p>	<p>Ingen rekommendation beträffande dosreduktion kan ges; försiktighet bör därför iaktas om REYATAZ kombineras med klaritromycin.</p>
ANTIMYKOTIKA		
<p>Ketokonazol 200 mg QD (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades.</p>	<p>Ketokonazol och itrakonazol ska användas med försiktighet med REYATAZ/ ritonavir, höga doser av ketokonazol och itrakonazol (>200 mg/dag) rekommenderas inte.</p>
<p>Itrakonazol</p>	<p>Itrakonazol är liksom ketokonazol både en potent hämmare och ett substrat av CYP3A4.</p>	
	<p>Baserat på data från andra bostrade proteashämmare och ketokonazol, där ketokonazol AUC visade 3-faldig ökning, förväntas REYATAZ/ritonavir öka ketokonazol- eller itrakonazolkoncentrationen.</p>	

<p>Vorikonazol 200 mg BID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Personer med minst en funktionell CYP2C19-allel.</p>	<p>Vorikonazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazol C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazol C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C_{min} ↓ 20 % (↓28 % ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Hos majoriteten av patienterna med minst en funktionell CYP2C19-allel, förväntas en minskad exponering av både vorikonazol och atazanavir.</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol och REYATAZ med ritonavir rekommenderas inte, såvida inte en bedömning av patientens nytta/risk motiverar användandet av vorikonazol (se avsnitt 4.4).</p> <p>När vorikonazolbehandling är nödvändig bör, om möjligt, patientens CYP2C19- genotyp bestämmas.</p> <p>Därför, om kombinationen är oundviklig, rekommenderas följande baserat på CYP2C19 status:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hos patienter med minst en funktionell CYP2C19-allel rekommenderas noggrann klinisk övervakning av minskad effekt både för vorikonazol (kliniska tecken) och atazanavir (virologiskt svar). - hos patienter utan en funktionell CYP2C19 -allel rekommenderas noggrann klinisk och laboratorisk övervakning av vorikonazolassocierade biverkningar. <p>Om genotypning inte är möjlig bör komplett övervakning av säkerhet och effekt utföras.</p>
<p>Vorikonazol 50 mg BID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Personer utan funktionell CYP2C19-allel.</p>	<p>Vorikonazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonazol C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazol C_{min} ↑765% (↑571% ↑1020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C_{min} ↓ 31 % (↓46 % ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Hos en liten andel patienter utan funktionell CYP2C19-allel, förväntas signifikant ökad vorikonazolexponering.</p>	<p>Ingen dosjustering är nödvändig för flukonazol och REYATAZ.</p>
<p>Flukonazol 200 mg QD (atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Atazanavir- och flukonazolkoncentrationerna ändrades inte signifikant när REYATAZ/ritonavir administrerades samtidigt som flukonazol.</p>	<p>Ingen dosjustering är nödvändig för flukonazol och REYATAZ.</p>

ANTIMYCOBAKTERIELLA MEDEL		
<p>Rifabutin 150 mg två gånger per vecka (atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutin C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutin C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** I jämförelse med enbart rifabutin 150 mg QD. Total rifabutin och 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>I tidigare studier påverkades inte atazanavirs farmakokinetik av rifabutin.</p>	<p>Vid samtidig administrering med REYATAZ är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg 3 gånger per vecka på bestämda dagar (exempelvis måndag-onsdag-fredag). Ökad uppföljning av rifabutin-associerade biverkningar, inklusive neutropeni och uveit är berättigat på grund av en förväntad ökning av exponeringen för rifabutin. Ytterligare dosreduktion av rifabutin till 150 mg två gånger i veckan på bestämda dagar rekommenderas för patienter där 150 mg 3 gånger per vecka inte tolereras. Man bör ha i åtanke att doseringen 150 mg två gånger i veckan eventuellt inte ger en optimal exponering för rifabutin vilket föranleder risk för rifamycinresistens och behandlingssvikt. Ingen dosjustering är nödvändig för REYATAZ.</p>
<p>Rifampicin</p>	<p>Rifampicin är en stark CYP3A4-inducerare och har visats orsaka en minskning av AUC för atazanavir med 72% vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling. Vid försök att kompensera den minskade exponeringen, genom att öka dosen av REYATAZ eller andra proteashämmare med ritonavir, har en hög frekvens av leverpåverkan observerats.</p>	<p>Kombinationen rifampicin och REYATAZ är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).</p>
ANTIPSYKOTIKA		
<p>Quetiapin</p>	<p>På grund av CYP3A4 hämning av REYATAZ förväntas quetiapinkoncentrationer öka.</p>	<p>Samtidig administrering av quetiapin med REYATAZ är kontraindicerat då REYATAZ kan öka quetiapinrelaterad toxicitet. Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin kan leda till koma (se avsnitt 4.3).</p>
<p>Lurasidon</p>	<p>REYATAZ förväntas öka plasmanivåerna av lurasidon på grund av CYP3A4-hämning.</p>	<p>Samtidig administrering av lurasidon med REYATAZ är kontraindicerat då det kan öka lurasidonrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.3).</p>

SYRAREducerande medel		
<i>H₂-Receptorantagonister</i>		
Utan Tenofovir		
Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den rekommenderade dosen på 300/100 mg QD		För patienter som inte behandlas med tenofovir , om REYATAZ 300 mg med ritonavir 100 mg administreras i kombination med H ₂ -receptorantagonister, bör dosen av H ₂ -receptorantagonister inte överskrida en dos jämförbar med famotidin 20 mg BID. Om en högre dos av H ₂ -receptorantagonist krävs (t.ex. famotidin 40 mg BID eller motsvarande), kan en ökning av en dos från 300/100 mg till 400/100 mg av REYATAZ/ritonavir övervägas.
Famotidin 20 mg BID	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
Hos friska frivilliga som behandlas med atazanavir/ritonavir i en ökad dos på 400/100 mg QD		
Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Med Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg QD (motsvarande 245 mg tenofovirdisoproxil)		
Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den rekommenderade dosen på 300/100 mg QD		För patienter som behandlas med tenofovirdisoproxilfumarat , om REYATAZ/ritonavir administreras samtidigt som både tenofovirdisoproxilfumarat och en H ₂ -receptorantagonist, rekommenderas ökning av dosen av REYATAZ till 400 mg med 100 mg ritonavir. Dosering motsvarande famotidin 40 mg BID bör inte överskridas.
Famotidin 20 mg BID	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%)*	
Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den förhöjda dosen på 400/100 mg QD		
Famotidin 20 mg BID	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*	

Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↔ 2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} ↔ 5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C _{min} ↔ 1,3% (↓10% ↑15%)*	
	* I jämförelse med atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD och tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg, allt givet som en engångsdos med föda. I jämförelse med atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg <i>utan tenofovirdisoproxilfumarat</i> , förväntas koncentrationerna av atazanavir att minska ytterligare med 20%. Interaktionsmekanismen är minskad löslighet av atazanavir eftersom magsäckens pH ökar med H ₂ -blockerare.	
<i>Protonpumpshämmare</i>		
Omeprazol 40 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (förmiddag): 2 h efter omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	Samtidig administrering REYATAZ med ritonavir och protonpumpshämmare rekommenderas inte. Om kombinationen bedöms oundviklig, rekommenderas noggrann övervakning i kombination med en ökad dos av REYATAZ till 400 mg med 100 mg ritonavir; doser av protonpumpshämmare jämförbara med 20 mg omeprazol ska inte överskridas (se avsnitt 4.4).
Omeprazol 20 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (förmiddag): 1 h efter omeprazol Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir C _{max} ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir C _{min} ↓31% (↓46% ↓12%)* * Vid jämförelse med atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD. Sänkningen av AUC, C _{max} , och C _{min} minskade inte när en ökad dos av REYATAZ/ritonavir (400/100 mg en gång dagligen) tillfälligt gavs skilt från omeprazol med 12 timmars intervall. Även om det inte studerats, är liknande resultat att förvänta med andra protonpumpshämmare. Denna sänkning av atazanavirexponering kan ha en negativ påverkan på atazanavirs effekt. Interaktionsmekanismen är minskad löslighet av atazanavir eftersom magsäckens pH ökar med protonpumpshämmare.	
<i>Antacida</i>		

Antacida och läkemedel som innehåller buffert	Minskad plasmakoncentration av atazanavir kan bli följden av ökat pH i magsäcken om antacida, inklusive buffrade läkemedel, administreras tillsammans med REYATAZ.	REYATAZ bör administreras 2 timmar före eller 1 timme efter buffrade läkemedel.
ALFA 1-ADRENORECEPTORANTAGONIST		
Alfuzosin	Potentiell risk för förhöjda koncentrationer av alfuzosin som kan resultera i hypotension. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av REYATAZ och/eller ritonavir.	Samtidig administrering av alfuzosin med REYATAZ är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Samtidig administrering med REYATAZ kan tänkas öka eller minska koncentrationerna av warfarin.	Det rekommenderas att International Normalised Ratio (INR) övervakas noggrant under behandling med REYATAZ, särskilt vid behandlingens början.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin	REYATAZ kan öka plasmanivåerna av karbamazepin på grund av CYP3A4-hämning. På grund av karbamazepin inducerande effekt, kan en minskning av REYATAZ exponering inte uteslutas.	Karbamazepin ska användas med försiktighet i kombination med REYATAZ. Om nödvändigt, övervaka serumkoncentrationerna av karbamazepin och justera dosen därefter. Noggrann övervakning av patientens virologiska svar bör iaktas.
Fenytoin, fenobarbital	Ritonavir kan minska plasmanivåerna av fenytoin och/eller fenobarbital på grund av CYP2C9- och CYP2C19-induktion. På grund av fenytoin/fenobarbital inducerande effekt, kan en minskning av REYATAZ exponering inte uteslutas	Fenobarbital och fenytoin bör användas med försiktighet i kombination med REYATAZ/ritonavir. När REYATAZ/ritonavir ges samtidigt med antingen fenytoin eller fenobarbital, kan en dosjustering av fenytoin eller fenobarbital krävas. Noggrann övervakning av patientens virologiska svar bör iaktas.
Lamotrigin	Samtidig administrering av lamotrigin och REYATAZ/ritonavir kan minska plasmakoncentrationer av lamotrigin på grund av UGT1A4-induktion.	Lamotrigin bör användas med försiktighet i kombination med REYATAZ/ritonavir. Om nödvändigt, övervaka lamotriginkoncentrationerna och justera dosen därefter.
ANTINEOPLASTIKUM OCH IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
<i>Antineoplastikum</i>		

Irinotecan	Atazanavir hämmar UGT och kan störa metabolismen av irinotecan, vilket kan resultera i ökad irinotekantoxicitet.	Om REYATAZ administreras samtidigt med irinotecan bör patienterna noggrant övervakas för biverkningar relaterade till irinotecan.
<i>Immunsuppressiva medel</i>		
Cyklosporin Takrolimus Sirolimus	Koncentrationer av dessa immunsuppressiva läkemedel kan ökas vid samtidig administrering med REYATAZ på grund av CYP3A4 hämning.	Mer frekvent bestämning av läkemedels-koncentrationer av dessa läkemedel rekommenderas tills plasmanivåerna har stabiliserats.
HJÄRT-OCH KÄRLMEDEL		
<i>Anti-arytmiska medel</i>		
Amiodaron, systemisk lidokain, kinidin	Koncentrationerna av dessa anti-arytmiska medel kan öka när de administreras samtidigt med REYATAZ. Interaktionsmekanismen hos amiodaron eller systemisk lidokain/atazanavir är CYP3A hämning. Kinidin har ett smalt terapeutiskt fönster och är kontraindicerat på grund av potential CYP3A hämning av REYATAZ.	Försiktighet bör iaktas och terapeutisk bestämning av koncentrationen rekommenderas vid tillgänglighet. Samtidig användning av kinidin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
<i>Kalciumkanalblockerare</i>		
Bepriidil	REYATAZ bör inte användas i kombination med läkemedel som är CYP3A4 substrat och har ett smalt terapeutiskt index.	Samtidig administrering med bepriidil är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Diltiazem 180 mg QD (atazanavir 400 mg QD)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C _{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C _{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Desacetyl-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetyl-diltiazem C _{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetyl-diltiazem C _{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades. En ökning av det maximala PR-intervallet sågs jämfört med enbart atazanavir. Samtidig administrering av diltiazem och REYATAZ/ritonavir har inte studerats. Interaktionsmekanismen mellan diltiazem/atazanavir är CYP3A4 hämning.	En initial dosminskning av diltiazem med 50% rekommenderas, med efterföljande titrering vid behov och EKG-övervakning.
Verapamil	Verapamils serumkoncentration kan ökas av REYATAZ på grund av CYP3A4 hämning.	Försiktighet bör iaktas när verapamil kombineras med REYATAZ.

KORTIKOSTEROIDER		
Flutikasonpropionat intranasalt 50 µg 4 gånger dagligen under 7 dagar (ritonavir 100 mg kapslar BID)	Plasmanivåerna för flutikason-propionat ökade signifikant, medan nivåerna på det egna kortisolet sänktes med ungefär 86% (90% konfidensintervall 82 – 89%). Större effekter kan förväntas då flutikason-propionat inhaleras. Systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikason-propionat; detta kan också inträffa med andra kortikosteroider som metaboliseras via cytokrom P450 3A t.ex. budesonid. Hur plasmanivån av ritonavir påverkas av en hög systemisk flutikasonexponering är ännu inte känt. Interaktionsmekanismen är CYP3A4 hämning.	Samtidig administrering av REYATAZ/ ritonavir och dessa glukokortikoider rekommenderas inte såvida inte nyttan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dosreducering av glukokortikoiden skall övervägas med noggrann övervakning av lokal- och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid, vilken inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason). Dessutom, om utsättning av glukokortikoider skall ske, kan det behöva ske successivt under en längre period.
EREKTIL DYSFUNKTION		
<i>PDE-hämmare</i>		
Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Sildenafil, tadalafil och vardenafil metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering med REYATAZ kan resultera i ökade koncentrationer av PDE5-hämmaren och en ökning av PDE5-associerade biverkningar, inklusive hypotension, synförändringar och priapism. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning.	Patienter bör varnas för dessa möjliga biverkningar vid användning av PDE5-hämmare för erektil dysfunktion med REYATAZ (se avsnitt 4.4). Se även PULMONELL ARTERIELL HYPERTENSION i denna tabell för ytterligare information om samtidig administrering av REYATAZ med sildenafil.
ÖRTPREPARAT		
Johannesört (<i>hypericum perforatum</i>)	Samtidig administrering av johannesört med REYATAZ kan förväntas resultera i en signifikant minskning av plasmanivåerna för atazanavir. Denna effekt kan bero på induktion av CYP3A4. Det föreligger risk för förlust av behandlingseffekt och utveckling av resistens (se avsnitt 4.3).	Samtidig administrering av REYATAZ med produkter som innehåller johannesört är kontraindicerat.

HORMONELLA PREVENTIVMEDEL

Etinylestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	<p>Etinylestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinylestradiol C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etinylestradiol C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Medan koncentrationen av etinylestradiol ökade med samtidig administrering av enbart atazanavir, på grund av att både UGT och CYP3A4 hämmas av atazanavir, blir nettoeffekten av atazanavir/ritonavir en minskning av etinylestradiolkoncentrationen på grund av den inducerande effekten av ritonavir.</p> <p>Ökningen av progestin-exponeringen kan leda till relaterade biverkningar (t.ex. insulinresistens, dyslipidemi, akne och spotting), vilket eventuellt kan påverka följsamheten till behandlingen.</p>	Om perorala preventivmedel administreras samtidigt med REYATAZ/ritonavir, rekommenderas att preventivmedlet innehåller minst 30 µg av etinylestradiol och att patienten blir uppmanad att iaktta strikt följsamhet med detta preventivmedels dosering. Samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir med andra hormonella preventivmedel eller preventivmedel innehållande progestogener förutom norgestimat har inte studerats och bör därför undvikas. En alternativ säker preventivmetod rekommenderas.
Etinylestradiol 35 µg + noretisteron (atazanavir 400 mg QD)	<p>Etinylestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Etinylestradiol C_{max} ↑15% (↓1% ↑32%) Etinylestradiol C_{min} ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretisteron AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Noretisteron C_{max} ↑67% (↑42% ↑196%) Noretisteron C_{min} ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Ökningen av progestin-exponeringen kan leda till relaterade biverkningar (t.ex. insulinresistens, dyslipidemi, akne och spotting), vilket eventuellt kan påverka följsamheten till behandlingen.</p>	

LIPIDSÄNKANDE MEDEL*HMG-CoA reduktashämmare*

Simvastatin Lovastatin	Simvastatin och lovastatin är synnerligen beroende av CYP3A4 för sin metabolism och samtidig administrering med REYATAZ kan resultera i ökade koncentrationer.	Samtidig administrering av simvastatin eller lovastatin med REYATAZ är kontraindicerad på grund av en ökad risk för myopati inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.3).
Atorvastatin	Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan också öka med atorvastatin som också metaboliseras av CYP3A4.	Samtidig administrering av atorvastatin och REYATAZ rekommenderas inte. Om användning av atorvastatin bedöms absolut nödvändig ska lägsta möjliga dos av atorvastatin användas under noggrann säkerhetsövervakning (se avsnitt 4.4).
Pravastatin Fluvastatin	Även om inte studerat så föreligger en potentiell risk för ökad exponering av pravastatin eller fluvastatin vid samtidig administrering med proteashämmare. Pravastatin metaboliseras inte av CYP3A4. Fluvastatin metaboliseras delvis av CYP2C9.	Försiktighet bör iakttas.
INHALERADE BETA-AGONISTER		
Salmeterol	Samtidig administrering med REYATAZ kan resultera i förhöjda koncentrationer av salmeterol och en ökning av salmeterol-associerade biverkningar. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	Samtidig administrering av salmeterol med REYATAZ rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
OPIOIDER		
Buprenorfin, QD, stabil underhållsdos (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Buprenorfin AUC ↑67% Buprenorfin C _{max} ↑37% Buprenorfin C _{min} ↑69% Norbuprenorfin AUC ↑105% Norbuprenorfin C _{max} ↑61% Norbuprenorfin C _{min} ↑101% Interaktionsmekanismen är CYP3A4 och UGT1A1 hämning. Atazanavirkoncentrationen (när det ges tillsammans med ritonavir) blev inte signifikant påverkad.	Samtidig administrering med REYATAZ tillsammans med ritonavir kräver klinisk övervakning av sedation och kognitiva effekter. En dosreduktion av buprenorfin kan övervägas.
Metadon, stabil underhållsdos (atazanavir 400 mg QD)	Ingen signifikant effekt på metadonkoncentrationen observerades. Med tanke på att låg dos av ritonavir (100 mg två gånger dagligen) inte har haft någon signifikant effekt på metadonkoncentrationen förväntas ingen interaktion om metadon administreras samtidigt med REYATAZ.	Ingen dosjustering är nödvändig om metadon administreras samtidigt med REYATAZ.

PULMONELL ARTERIELL HYPERTENSION		
<i>PDE5-hämmare</i>		
Sildenafil	Samtidig administrering med REYATAZ kan resultera i förhöjda koncentrationer av PDE5-hämmaren och en ökning av biverkningar associerade med PDE5-hämmare. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	En säker och effektiv dos för sildenafil i kombination med REYATAZ har inte fastställts vid behandling av pulmonell arteriell hypertension. Sildenafil är kontraindicerat för behandling av pulmonell arteriell hypertension (se avsnitt 4.3).
LUGNANDE MEDEL		
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam och triazolam metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4. Samtidig administrering med REYATAZ kan orsaka en stor koncentrationsökning av dessa bensodiazepiner. Ingen interaktionsstudie has genomförts av samtidig administrering av REYATAZ med bensodiazepiner. Baserat på data från andra CYP3A4- hämmare förväntas plasmakoncentrationen av midazolam bli signifikant högre när midazolam administreras oralt. Data från samtidig användning av andra proteashämmare tyder på en möjlig 3-4 faldig ökning av midazolams plasmanivåer.	Samtidig administrering av REYATAZ med triazolam eller midazolam som ges oralt är kontraindicerad (se avsnitt 4.3), medan försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av REYATAZ och midazolam givet parenteralt. Om REYATAZ administreras samtidigt med parenteralt midazolam bör det ske på en intensivvårdsavdelning (IVA) eller en liknande miljö som garanterar noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk behandling vid eventuell andningsdepression och/ eller förlängd sedering. Dosjustering för midazolam bör övervägas, speciellt om mer än en engångsdos av midazolam ges.

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

Samma rekommendationer kring läkemedelsinteraktioner gäller förutom att:

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattad säkerhetsprofil

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

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

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

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

Tabulerad lista med biverkningar

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

<i>Immunsystemet:</i>	mindre vanliga: överkänslighet
<i>Metabolism och nutrition:</i>	mindre vanliga: viktninskning, viktökning, anorexi, aptitökning
<i>Psykiska störningar:</i>	mindre vanliga: depression, desorientering, oro, sömnlöshet, sömnstörningar, onormala drömmar
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	vanliga: huvudvärk; mindre vanliga: perifer neuropati, synkope, minnesförlust, yrsel, sömnighet, dysgeusi
<i>Ögon:</i>	vanliga: okulär gulsot
<i>Hjärtat:</i>	mindre vanliga: torsades de pointes ^a sällsynta: QTc förlängning ^a , ödem, palpitation
<i>Blodkärl:</i>	mindre vanliga: hypertension
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	mindre vanliga: dyspné
<i>Magtarmkanalen:</i>	vanliga: kräkningar, diarré, magont, illamående, dyspepsi; mindre vanliga: pankreatit, gastrit, abdominal utspändhet aftös stomatit, flatulens, muntorrhet
<i>Lever och gallvägar:</i>	vanliga: gulsot; mindre vanliga: hepatit, kolelitis ^a , kolestas ^a ; sällsynta: hepatosplenomegali, kolecystit ^a
<i>Hud- och subkutan vävnad:</i>	vanliga: hudutslag; mindre vanliga: erythema multiforme ^{a,b} , toxiska hudutslag ^{a,b} , DRESS syndrom (läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom) ^{a,b} , angioödem ^a , nässelutslag, alopeci, klåda;

	sällsynta: Stevens-Johnson syndrom ^{a,b} , vesikubullösa utslag, eksem, kärlutvidgning
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	mindre vanliga: muskelatrofi, artralgi, myalgi; sällsynta: myopati
<i>Njurar och urinvägar:</i>	mindre vanliga: nefrolitiasis ^a , hematuri, proteinuri, pollakisuri, interstitiell nefrit, kronisk njursjukdom ^a ; sällsynta: njursmärtor
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	mindre vanliga: gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	vanliga: trötthet; mindre vanliga: bröstorgsmärtor, sjukdomskänsla, pyrexia, asteni; sällsynta: gångrubbning

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

^b Se beskrivning av utvalda biverkningar för ytterligare upplysningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

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

Metabola parametrar

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

Hudutslag och relaterade syndrom

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

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

Avvikelse i laboratorievärden

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

Andra betydande kliniska avvikelser i laboratorievärden (grad 3 eller 4) som rapporterades för $\geq 2\%$ av de patienter som fick kombinationer innehållande REYATAZ och en eller flera NRTI:er

inkluderade: förhöjt kreatinkinas (7%), förhöjt ALAT (5%), lågt antal neutrofiler (5%), förhöjt ASAT (3%) och förhöjt lipas (3%).

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

Pediatrik population

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

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

Andra speciella populationer

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Resistens

Antiretroviralt behandlingsnaiva vuxna patienter

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

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

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

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

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

Antiretroviralt behandlingserfarna vuxna patienter

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

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

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

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

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

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

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

Kliniska resultat

Hos antiretroviralt behandlingsnaiva vuxna patienter

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

Analys av data efter 96 veckors behandling visade varaktig antiviral aktivitet. (Tabell 5).

Tabell 5: Effekresultat i studie 138^a

Parameter	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg en gång per dag) n=440		lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg två gånger dagligen) n=443	
	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96
hiv RNA <50 kopior/ml, %				
Alla patienter ^d	78	74	76	68
Uppskattad differens [95% KI] ^d	Vecka 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Vecka 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Per protocol-analys ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Uppskattad differens ^e [95% KI]	Vecka 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Vecka 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
hiv RNA <50 kopior/ml, % enligt utgångskaraktäristika^d				
hiv RNA				
<100 000 kopior/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kopior/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4-tal				
<50 celler/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 till <100 celler/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 till <200 celler/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 celler/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
hiv RNA medelförändring från utgångsvärdet, log₁₀ kopior/ml				
Alla patienter	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³				
Alla patienter	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³ enligt utgångskaraktäristika				
hiv RNA				
<100 000 kopior/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kopior/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

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

^b REYATAZ/RTV med tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin (fast dos 300 mg/200 mg tabletter en gång dagligen),

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

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

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

^f Antal utvärderingsbara patienter.

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

Studie 136 (INDUMA)

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

Elva patienter (13%) i den oboostade REYATAZ-gruppen och 6 (7%) i REYATAZ + ritonavir-gruppen fick virologiskt återfall. Fyra patienter i den oboostade REYATAZ-gruppen och två i REYATAZ + ritonavir-gruppen hade hiv-RNA >500 kopior/ml under underhållsfasen. Ingen patient i någon av grupperna visade framträdande resistensutveckling mot proteashämmare. M184V substitutionen i omvänt transkriptas, som ger resistens mot lamivudin och emtricitabin, upptäcktes hos 2 patienter i den oboostade REYATAZ- och 1 patient i REYATAZ + ritonavir-gruppen.

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

Hos antiretroviralt behandlingserfarna vuxna patienter

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

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

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

Parameter	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg en gång dagligen) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg två gånger dagligen) n=123		medelskillnad med tiden (”time-averaged difference”) ATV/RTV- LPV/RTV [97,5% KI ^d]	
	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96
hiv RNA medelförändring från utgångsvärdet, log₁₀ kopior/ml						
Alla patienter	-1,93 (n=90 ^e)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV RNA <50 kopior/ml, %^f (svarande/utvärderbara)						
Alla patienter	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV RNA <50 kopior/ml enligt utvalda PI substitutioner vid studiestart, ^{f, g} % (svarande/utvärderbara)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³						
Alla patienter	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

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

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

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

^d Konfidensintervall.

^e Antal utvärderingsbara patienter.

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

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

NA = icke tillämplig.

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

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

Kombinationen REYATAZ + saquinavir visade sig vara underlägsen lopinavir + ritonavir.

Pediatrik population

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

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

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

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

Parameter	Behandlingsnaiva REYATAZ Kapsel/ritonavir (300 mg/100 mg en gång dagligen) n=16	Behandlingserfarna REYATAZ Kapslar/ritonavir (300 mg/100 mg en gång dagligen) n=25
HIV RNA <50 kopior/ml, %^a		
Alla patienter	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA <400 kopior/ml, %^a		
Alla patienter	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³		
Alla patienter	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
HIV RNA <50 kopior/ml enligt utvalda PI substitutioner vid studiestart,^c % (svarande/utvärderbara^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥4	NA	0 (0/3)

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

^b Antal utvärderingsbara patienter.

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

^d Inkluderar patienter med resistensdata vid studiestart.

NA = icke tillämplig.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption: hos HIV-infekterade patienter (n= 33, kombinerade studier), gav upprepade doser av REYATAZ 300 mg en gång per dag med ritonavir 100 mg en gång per dag med föda, ett geometriskt genomsnittligt värde (CV%) av atazanavir C_{max} på 4466 (42%) ng/ml, tid till C_{max} cirka 2,5 timmar. Det geometriska genomsnittliga värdet (CV%) för atazanavir C_{min} och AUC var 654 (76%) ng/ml respektive 44185 (51%) ng/ml.

Hos HIV-infekterade patienter (n =13), gav upprepade dosering av REYATAZ 400 mg (utan ritonavir) en gång dagligen med föda ett geometriskt medelvärde (CV%) för atazanavir C_{max} på 2298 (71) ng/ml, med tid till C_{max} på cirka 2,0 timmar. Det geometriska medelvärdet (CV%) för atazanavir C_{min} och AUC var 120 (109) ng/ml och 14874 (91) ng • h/ml, respektive.

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

5,0 timmar. Administreringen av REYATAZ med ritonavir med antingen en lätt måltid eller måltid med hög fetthalt minskade variabiliteten hos AUC och C_{max} med ungefär 25% jämfört med fastande tillstånd. För att höja biotillgängligheten och minimera variabiliteten skall REYATAZ tas med föda.

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

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

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

Speciella populationer

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

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

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

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

Graviditet

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

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

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

^a Toppvärden för koncentration och AUC för atazanavir var ungefär 26-40% högre i perioden efter förlossning (4-12 veckor) jämfört med det som observerats historiskt i hiv-infekterade icke-gravida patienter. Dalkoncentrationen i plasma för atazanavir var ungefär 2 gånger högre i perioden efter förlossning jämfört med det som observerats historiskt i hiv-infekterade icke-gravida patienter.

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

Pediatrisk population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

I en studie på råtta med avseende på fertilitet och tidig fosterutveckling, påverkade atazanavir östruscykeln utan några effekter på parning eller fertilitet. Inga teratogena effekter observerades hos råtta eller kanin vid doser som var toxiska för moderdjuret. Hos dräktiga kaniner observerades synliga skador i mage och tarmar i döda eller döende honor vid doser, givna till modern, som var 2 till 4 gånger den högsta dosen som administrerades i den definitiva embryoutvecklingsstudien. Vid bedömning av pre- och postnatal utveckling på råtta såg en övergående minskning av kroppsvikten hos

avkomman vid en för modern toxisk dos av atazanavir. Systemisk exponering för atazanavir vid doser som resulterade i toxicitet för modern var åtminstone lika med eller en aning högre än den som observerades hos människor som fått 400 mg en gång per dag.

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

REYATAZ 100 mg hårda kapslar

Kapslarna innehåller: Krospovidon, Laktosmonohydrat, Magnesiumstearat

Kapselns ytterhölje: Gelatin, Indigokarmin (E132), Titandioxid (E171)

Blå tryckfärg innehållande: Shellack, Propylenglykol, Ammoniumhydroxid, Indigokarmin (E132)

Vitt bläck innehållande: Shellack, Titandioxid (E171), Ammoniumhydroxid, Propylenglykol, Simetikon

REYATAZ 150 mg hårda kapslar

Kapslarna innehåller: Krospovidon, Laktosmonohydrat, Magnesiumstearat

Kapselns ytterhölje: Gelatin, Indigokarmin (E132), Titandioxid (E171)

Blå tryckfärg innehållande: Shellack, Propylenglykol, Ammoniumhydroxid, Indigokarmin (E132)

Vitt bläck innehållande: Shellack, Titandioxid (E171), Ammoniumhydroxid, Propylenglykol, Simetikon

REYATAZ 200 mg hårda kapslar

Kapslarna innehåller: Krospovidon, Laktosmonohydrat, Magnesiumstearat

Kapselns ytterhölje: Gelatin, Indigokarmin (E132), Titandioxid (E171)

Vitt bläck innehållande: Shellack, Titandioxid (E171), Ammoniumhydroxid, Propylenglykol, Simetikon

REYATAZ 300 mg hårda kapslar

Kapslarna innehåller: Krospovidon, Laktosmonohydrat, Magnesiumstearat

Kapselns ytterhölje: Gelatin, Röd järnoxid, Svart järnoxid, Gul järnoxid, Indigokarmin (E132), Titandioxid (E171)

Vitt bläck innehållande: Shellack, Titandioxid (E171), Ammoniumhydroxid, Propylenglykol, Simetikon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

REYATAZ 100 mg hårda kapslar

Varje kartong innehåller en HDPE-burk med barnsäker polypropenförslutning. Varje burk innehåller 60 hårda kapslar.

Varje kartong innehåller 60 x 1 kapslar; 10 blisterkartor med 6 x1 kapslar var i perforerade Alu/Alu endosblister.

REYATAZ 150 mg hårda kapslar

Varje kartong innehåller en HDPE-burk med barnsäker polypropenförslutning. Varje burk innehåller 60 hårda kapslar.

Varje kartong innehåller 60 x 1 kapslar; 10 blisterkartor med 6 x1 kapslar var i perforerade Alu/Alu endosblister.

REYATAZ 200 mg hårda kapslar

Varje kartong innehåller en HDPE-burk eller tre HDPE-burkar med barnsäker polypropenförslutning. Varje burk innehåller 60 hårda kapslar.

Varje kartong innehåller 60 x 1 kapslar; 10 blisterkartor med 6 x1 kapslar var i perforerade Alu/Alu endosblister.

REYATAZ 300 mg hårda kapslar

Varje kartong innehåller en HDPE-burk eller tre HDPE-burkar med barnsäker polypropenförslutning. Varje burk innehåller 30 hårda kapslar.

Varje kartong innehåller 30 x 1 kapslar; 5 blisterkartor med 6 x1 kapslar var i perforerade Alu/Alu endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 02 mars 2004
Datum för förnyat godkännande: 02 mars 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

REYATAZ 50 mg oralt pulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dospåse 1,5 g oralt pulver innehåller 50 mg atazanavir (som sulfat).

Hjälpämnen med känd effekt: 63 mg aspartam; 1305,15 mg sackaros per dospåse (1,5 g oralt pulver).

För en fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oralt pulver.

Benvitt till svagt gult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

REYATAZ oralt pulver tillsammans med en låg dos av ritonavir används för behandling av HIV-1 infekterade pediatrika patienter som är minst 3 månader gamla och som väger minst 5 kg i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.2).

Baserat på tillgängliga virologiska och kliniska data från vuxna patienter förväntas ingen nytta av behandlingen hos patienter med virusstammar som är resistent mot flera proteashämmare (≥ 4 PI mutationer). Valet av REYATAZ för behandlingserfarna vuxna och pediatrika patienter skall baseras på resistenstestning och behandlingshistorik (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Pediatrika patienter (3 månader eller äldre och som väger minst 5 kg)

Doserna för både atazanavir oralt pulver och ritonavir vid behandling av pediatrika patienter är baserade på kroppsvikt enligt Tabell 1. REYATAZ oralt pulver måste tas tillsammans med ritonavir, och med föda.

Tabell 1: Dosering för REYATAZ oralt pulver till pediatrika patienter^a (3 månader eller äldre och som väger minst 5 kg)

Kroppsvikt (kg)	REYATAZ dos, en gång dagligen	ritonavir dos, en gång dagligen
≥ 5 till < 15	200 mg (4 dospåsar ^b)	80 mg ^c
≥ 15 till < 35	250 mg (5 dospåsar ^b)	80 mg ^c
≥ 35	300 mg (6 dospåsar ^b)	100 mg ^d

^a Samma rekommendationer för tidsanpassning och maxdoser vid samtidig behandling med protonpumpshämmare och H₂-receptor antagonist hos vuxna gäller också för pediatrika patienter (se avsnitt 4.5).

^b En dospåse innehåller 50 mg atazanavir.

^c Ritonavir oral lösning

^d Ritonavir oral lösning eller kapsel/tablett.

REYATAZ kapslar finns tillgängliga för pediatrika patienter från 6 års ålder, som väger minst 15 kg och som kan svälja kapslar (se produktresumén för REYATAZ kapslar). Byte till REYATAZ kapslar från REYATAZ oralt pulver uppmuntras så fort patienter är benägna att svälja kapslar.

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

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Graviditet och postpartum

Under andra och tredje trimestern av graviditeten:

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

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

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

Under postpartum:

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

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

Pediatrika patienter (yngre än 3 månader)

REYATAZ har inte studerats hos barn yngre än 3 månader och rekommenderas därför ej på grund av den potentiella risken för kärnikterus.

Administrationssätt

För oral användning.

REYATAZ oralt pulver bör tas/ges tillsammans med föda (t.ex äppelmos eller yogurt) eller dryck (t.ex mjölk, modersmjölksersättning eller vatten) för spädbarn som kan dricka från ett glas. För spädbarn yngre än sex månader som inte kan äta fast föda eller dricka från ett glas bör REYATAZ oralt pulver blandas med modersmjölksersättning och ges med hjälp av en doseringsspruta som kan erhållas på ett apotek. Administrering av REYATAZ med modersmjölksersättning med en nappflaska rekommenderas ej på grund av att hela dosen kanske inte intas.

För detaljer kring beredning och administrering av REYATAZ oralt pulver samt bruksanvisning, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Patienter med måttlig till svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

Samtidig administrering med rifampicin med lågdos ritonavir (se avsnitt 4.5).

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

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

Samtidig användning med produkter som innehåller grazoprevir, inklusive fast doskombination av elbasvir och grazoprevir (se avsnitt 4.5).

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Patienter med annan samtidig sjukdom

Nedsatt leverfunktion

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

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion. REYATAZ med ritonavir rekommenderas dock inte till patienter som får hemodialys (se avsnitt 4.2 och 5.2).

QT-prolongering

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

Hemofilipatienter

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

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

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

Hyperbilirubinemi

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

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

Kolelitiasis

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

Kronisk njursjukdom

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

Nefrolitiasis

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Osteonekros

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

Hudutslag och relaterade syndrom

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

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

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

Interaktioner med andra läkemedel

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

Samtidig administrering av REYATAZ och nevirapin eller efavirenz rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Om samtidig användning av REYATAZ och en NNRTI är nödvändig kan dosökning övervägas för både REYATAZ och ritonavir till 400 mg respektive 200 mg, i kombination med efavirenz tillsammans med noggrann klinisk övervakning.

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

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

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

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

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

Samtidig användning av salmeterol och REYATAZ/ritonavir kan resultera i en ökning av kardiovaskulära biverkningar associerade med salmeterol. Samtidig administrering av salmeterol och REYATAZ rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Pediatrik population

Säkerhet

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

Effekt

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

Hjälpämnen

Fenylketonuri

REYATAZ oralt pulver innehåller sötningsmedlet aspartam. Aspartam utgör en källa för fenylalanin och är därför inte lämplig för personer med fenylketonuri.

Patienter med diabetes

REYATAZ oralt pulver innehåller 1305,15 mg sackaros per dospåse. Den rekommenderade pediatrika dosen REYATAZ oralt pulver innehåller 3915,45 mg sackaros per 150 mg atazanavir,

5220,60 mg sackaros per 200 mg atazanavir, 6525,75 mg sackaros per 250 mg atazanavir, och 7830,90 mg sackaros per 300 mg atazanavir. Detta måste tas i beaktande hos patienter med diabetes mellitus. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Atazanavir metaboliseras i levern via CYP3A4. Det hämmar CYP3A4. REYATAZ ihop med ritonavir är därför kontraindicerat i kombination med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och har ett smalt terapeutiskt index: quetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, oralt administrerat midazolam och ergotalkaloider, särskilt ergotamin och dihydroergotamin (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av REYATAZ med produkter som innehåller grazoprevir, inklusive fast doskombination av elbasvir och grazoprevir är kontraindicerat på grund av ökade plasmakoncentrationer av grazoprevir och elbasvir samt potentiellt ökad risk för ALAT-stegring i samband med ökade grazoprevirkoncentrationer (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av REYATAZ med fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir är kontraindicerat på grund av en potentiellt ökad risk för ALAT-stegring i samband med signifikant ökade plasmakoncentrationer av glecaprevir och pibrentasvir (se avsnitt 4.3).

Övriga interaktioner

Interaktioner mellan atazanavir/ritonavir och proteashämmare, antiretrovirala läkemedel utöver proteashämmare samt andra icke antiretrovirala läkemedel är listade i tabellen nedan (ökning indikeras som ”↑”, minskning som ”↓”, ingen ändring som ”↔”). Om tillgängligt, visas 90% konfidensintervall (CI) inom parenteser. Studierna som presenteras i tabell 2 utfördes på friska frivilliga om inget annat anges. Viktigt att betona är att många studier genomfördes med obostrat atazanavir som inte är den godkända behandlingsregimen för atazanavir.

Tabell 2: Interaktioner mellan REYATAZ och andra läkemedel

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
MEDEL MOT HEPATIT C		
Grazoprevir 200 mg QD (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)	<p>Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C_{min} ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C_{max}: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C_{min}: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Grazoprevirkoncentrationerna ökade kraftigt vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir.</p>	<p>Samtidig administrering av REYATAZ och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerat på grund av den signifikanta ökningen av plasmakoncentrationerna av grazoprevir och den potentiellt associerade riskökningen för ALAT-stegringar (se avsnitt 4.3).</p>

<p>Elbasvir 50 mg QD (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C_{max} ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C_{min} ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C_{max}: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C_{min}: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Elbasvirkoncentrationerna ökade vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir.</p>	
<p>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg endos* (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Ingen farmakokinetisk interaktion i intervallet 70-143%</p> <p>Effekten av atazanavir och ritonavir exponering har inte studerats. Förväntat: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Interaktionsmekanismen mellan REYATAZ/ritonavir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir är hämning av OATP1B, P-gp, och CYP3A.</p>	<p>Samtidig administrering av REYATAZ med produkter som innehåller voxilaprevir förväntas öka koncentrationen av voxilaprevir. Samtidig administrering av REYATAZ med regimer som innehåller voxilaprevir rekommenderas inte.</p>
<p>Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg QD (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Effekter på atazanavir och ritonavir efter första dosen av glecaprevir och pibrentasvir har rapporterats.</p>	<p>Samtidig administrering av REYATAZ med fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir är kontraindicerad på grund av en potentiellt ökad risk för ALAT-stegring i samband med signifikant ökade plasmakoncentrationer av glecaprevir och pibrentasvir (se avsnitt 4.3).</p>
<p>ANTIRETROVIRALA MEDEL</p>		

Proteashämmare: Samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir och andra proteashämmare har inte studerats, men kan förväntas öka exponeringen för andra proteashämmare. Sådan kombinationsbehandling rekommenderas därför inte.

<p>Ritonavir 100 mg QD (atazanavir 300 mg QD)</p> <p>Studier genomförda på hiv-infekterade patienter</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C_{min}: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* I en kombinerad analys jämfördes atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg (n=33) med atazanavir 400 mg utan ritonavir (n=28). Interaktionsmekanismen mellan atazanavir och ritonavir är CYP3A4 hämning</p>	<p>Ritonavir 100 mg en gång per dag används som booster av atazanavirs farmakokinetik.</p>
<p>Indinavir</p>	<p>Indinavir är associerat med indirekt okonjugerad hyperbilirubinemi på grund av hämning av UGT.</p>	<p>Samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir och indinavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).</p>
<p><i>Nukleosid/nukleotid omvänt transkriptashämmare (NRTI:er)</i></p>		
<p>Lamivudin 150 mg BID + zidovudin 300 mg BID (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Ingen signifikant effekt på lamivudin- och zidovudinkoncentrationen observerades.</p>	<p>Baserat på dessa data och eftersom ritonavir inte förväntas ha en signifikant påverkan på NRTI:ernas farmakokinetik, förväntas samtidig administrering av dessa läkemedel och REYATAZ/ritonavir inte signifikant ändra exponeringen av de samtidigt administrerade läkemedlen.</p>
<p>Abakavir</p>	<p>Samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir med abakavir förväntas inte att signifikant ändra exponeringen av abakavir.</p>	

<p>Didanosin (buffrade tabletter) 200 mg/stavudin 40 mg, båda endos (atazanavir 400 mg endos)</p>	<p>Atazanavir, samtidig administrering med ddI+d4T (fastande) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, doserat 1 h efter ddI+d4T (fastande) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Atazanavirkoncentrationen minskade kraftigt vid samtidig administrering med didanosin (buffrade tabletter) och stavudin. Interaktionsmekanismen är reducerad löslighet av atazanavir med ökat pH som beror på närvaron av antisyramedel hos didanosin buffrade tabletter. Ingen signifikant effekt på didanosin- och stavudinkoncentrationen observerades.</p>	<p>Didanosin bör tas på fastande mage 2 timmar efter REYATAZ/ritonavir intaget med föda. Den simultana administreringen av REYATAZ/ritonavir med stavudin förväntas inte att signifikant ändra exponeringen av stavudin.</p>
<p>Didanosin (enterokapslar) 400 mg endos (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Didanosin (med föda) Didanosin AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosin C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosin C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades vid samtidig administrering med didanosin enterokapslar, men administrering med föda minskade didanosinkoncentrationen.</p>	
<p>Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg QD (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p> <p>300 mg tenofovirdisoproxilfumarat motsvarar 245 mg tenofovirdisoproxil.</p> <p>Studier genomförda på hiv-infekterade patienter</p>	<p>Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanavir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%) *</p> <p>* I en kombinerad analys från ett flertal kliniska studier jämfördes atazanavir/ritonavir 300/100 mg, administrerat tillsammans med tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg (n=39), med atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33).</p> <p>Effekten av REYATAZ/ritonavir i kombination med tenofovirdisoproxilfumarat till behandlingserfarna patienter har visats i klinisk studie 045 och för behandlingsnaiva patienter i studie 138 (se avsnitt 4.8 och 5.1). Interaktionsmekanismen mellan atazanavir och tenofovirdisoproxilfumarat är okänd.</p>	

<p>Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg QD (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p> <p>300 mg tenofovirdisoproxilfumarat motsvarar 245 mg tenofovirdisoproxil.</p>	<p>Tenofovirdisoproxilfumarat AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovirdisoproxilfumarat C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovirdisoproxilfumarat C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Patienter bör övervakas noggrant för tenofovirdisoproxil-associerade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen.</p>
<p><i>Icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI:er)</i></p>		
<p>Efavirenz 600 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Atazanavir (eftermiddag): alla administrerade med föda Atazanavir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Samtidig administrering av efavirenz och REYATAZ/ritonavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)</p>
<p>Efavirenz 600 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 200 mg QD)</p>	<p>Atazanavir (eftermiddag): alla administrerade med föda Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%)* ** Atazanavir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%)* ** Atazanavir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%)* ** * Vid jämförelse med REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg en gång per dag till kvällen utan efavirenz. Denna minskning av atazanavir C_{min} kan påverka effekten av atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen mellan efavirenz/atazanavir är CYP3A4 induktion. ** baserat på historisk jämförelse.</p>	
<p>Nevirapin 200 mg BID (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Studie genomförd på hiv-infekterade patienter</p>	<p>Nevirapin AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapin C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapin C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanavir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanavir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%)*</p> <p>* Vid jämförelse med REYATAZ 300 mg och ritonavir 100 mg utan nevirapin. Denna minskning av atazanavir C_{min} kan påverka effekten av atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen av nevirapin/atazanavir är CYP3A4 induktion.</p>	<p>Samtidig administrering av nevirapin och REYATAZ/ritonavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)</p>
<p><i>Integrashämmare</i></p>		
<p>Raltegravir 400 mg BID (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑41% Raltegravir C_{max} ↑24% Raltegravir C_{12hr} ↑77%</p> <p>Mekanismen är hämning av UGT1A1.</p>	<p>Ingen dosjustering krävs för raltegravir.</p>
<p><i>HCV Protease Inhibitors</i></p>		

<p>Boceprevir 800 mg TID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD)</p>	<p>boceprevir AUC ↔5% boceprevir C_{max} ↔7% boceprevir C_{min} ↔18%</p> <p>atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C_{max} ↓ 25% atazanavir C_{min} ↓ 49%</p> <p>ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C_{max} ↓ 27% ritonavir C_{min} ↓ 45%</p>	<p>Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir med boceprevir resulterade i minskad exponering av atazanavir vilket kan vara förenad med minskad effekt och försämrad HIV-kontroll. Samtidig administrering kan övervägas från fall till fall om det bedöms som nödvändigt hos patienter med nedtryckt HIV-virusmängd och med HIV-virusstammar utan någon misstänkt resistens mot HIV-behandlingen. Ökad klinisk och laboratoriemässig övervakning av nedtryckt HIV är berättigad.</p>
ANTIBIOTIKA		
<p>Klaritromycin 500 mg BID (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Klaritromycin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromycin C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromycin C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klaritromycin 14-OH klaritromycin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromycin C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromycin C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>En dosreduktion av klaritromycin kan resultera i subterapeutiska koncentrationer av 14-OH klaritromycin. Interaktionsmekanismen mellan klaritromycin/atazanavir är CYP3A4 hämning.</p>	<p>Ingen rekommendation beträffande dosreduktion kan ges; försiktighet bör därför iaktas om REYATAZ/ritonavir kombineras med klaritromycin.</p>
ANTIMYKOTIKA		
<p>Ketokonazol 200 mg QD (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades.</p>	<p>Ketokonazol och itraconazol ska användas med försiktighet med REYATAZ/ritonavir, höga doser av ketokonazol och itraconazol (>200 mg/dag) rekommenderas inte.</p>
<p>Itraconazol</p>	<p>Itraconazol är liksom ketokonazol både en potent hämmare och ett substrat av CYP3A4.</p>	

	Baserat på data från andra boostade proteashämmare och ketokonazol, där ketokonazol AUC visade 3-faldig ökning, förväntas REYATAZ/ritonavir öka ketokonazol- eller itraconazolkoncentrationen.	
<p>Vorikonazol 200 mg BID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD)</p> <p>Personer med minst en funktionell CYP2C19-allel.</p>	<p>Vorikonazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazol C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazol C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C_{min} ↓ 20 % (↓28 % ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Hos majoriteten av patienterna med minst en funktionell CYP2C19-allel, förväntas en minskad exponering av både vorikonazol och atazanavir.</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol och REYATAZ/ritonavir rekommenderas inte, såvida inte en bedömning av patientens nytta/risk motiverar användandet av vorikonazol (se avsnitt 4.4).</p> <p>När vorikonazolbehandling är nödvändig bör, om möjligt, patientens CYP2C19- genotyp bestämmas.</p> <p>Därför, om kombinationen är oundviklig, rekommenderas följande baserat på CYP2C19 status:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hos patienter med minst en funktionell CYP2C19-allel rekommenderas noggrann klinisk övervakning av minskad effekt både för vorikonazol (kliniska tecken) och atazanavir (virologiskt svar). - hos patienter utan en funktionell CYP2C19 -allel rekommenderas noggrann klinisk och laboratorisk övervakning av vorikonazolassocierade biverkningar. <p>Om genotypning inte är möjlig bör komplett övervakning av säkerhet och effekt utföras.</p>
<p>Vorikonazol 50 mg BID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Personer utan funktionell CYP2C19-allel.</p>	<p>Vorikonazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonazol C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazol C_{min} ↑765% (↑571% ↑1020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C_{min} ↓ 31 % (↓46 % ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Hos en liten andel patienter utan funktionell CYP2C19-allel, förväntas signifikant ökad vorikonazolexponering.</p>	<p>- hos patienter utan en funktionell CYP2C19 -allel rekommenderas noggrann klinisk och laboratorisk övervakning av vorikonazolassocierade biverkningar.</p> <p>Om genotypning inte är möjlig bör komplett övervakning av säkerhet och effekt utföras.</p>
<p>Flukonazol 200 mg QD (atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Atazanavir- och flukonazolkoncentrationerna ändrades inte signifikant när REYATAZ/ritonavir administrerades samtidigt som flukonazol.</p>	<p>Ingen dosjustering är nödvändig för REYATAZ/ritonavir och flukonazol.</p>
ANTIMYCOBAKTERIELLA MEDEL		

<p>Rifabutin 150 mg två gånger per vecka (atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutin C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutin C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetyl-rifabutin C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** I jämförelse med enbart rifabutin 150 mg QD. Total rifabutin och 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>I tidigare studier påverkades inte atazanavirs farmakokinetik av rifabutin.</p>	<p>Vid samtidig administrering med REYATAZ/ritonavir är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg 3 gånger per vecka på bestämda dagar (exempelvis måndag-onsdag-fredag). Ökad uppföljning av rifabutin-associerade biverkningar, inklusive neutropeni och uveit är berättigat på grund av en förväntad ökning av exponeringen för rifabutin. Ytterligare dosreduktion av rifabutin till 150 mg två gånger i veckan på bestämda dagar rekommenderas för patienter där 150 mg 3 gånger per vecka inte tolereras. Man bör ha i åtanke att doseringen 150 mg två gånger i veckan eventuellt inte ger en optimal exponering för rifabutin vilket föranleder risk för rifamycinresistens och behandlingssvikt. Ingen dosjustering är nödvändig för REYATAZ/ritonavir.</p>
<p>Rifampicin</p>	<p>Rifampicin är en stark CYP3A4-inducerare och har visats orsaka en minskning av AUC för atazanavir med 72% vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling. Vid försök att kompensera den minskade exponeringen, genom att öka dosen av REYATAZ eller andra proteashämmare med ritonavir, har en hög frekvens av leverpåverkan observerats.</p>	<p>Kombinationen rifampicin och REYATAZ tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).</p>
<p>ANTIPSYKOTIKA</p>		
<p>Quetiapin</p>	<p>På grund av CYP3A4 hämning av REYATAZ förväntas quetiapinkoncentrationer öka.</p>	<p>Samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir med quetiapin är kontraindicerat då REYATAZ kan öka quetiapinrelaterad toxicitet. Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin kan leda till koma (se avsnitt 4.3).</p>
<p>Lurasidon</p>	<p>REYATAZ förväntas öka plasmanivåerna av lurasidon på grund av CYP3A4-hämning.</p>	<p>Samtidig administrering av lurasidon med REYATAZ är kontraindicerat då det kan öka lurasidonrelaterad toxicitet (se avsnitt 4.3).</p>
<p>SYRAREDCERANDE MEDEL</p>		
<p><i>H₂-Receptorantagonister</i></p>		
<p>Utan Tenofovir</p>		

Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den rekommenderade dosen på 300/100 mg QD		För patienter som inte behandlas med tenofovir , om REYATAZ 300 mg med ritonavir 100 mg administreras i kombination med H ₂ -receptorantagonister, bör dosen av H ₂ -receptorantagonister inte överskrida en dos jämförbar med famotidin 20 mg BID. Om en högre dos av H ₂ -receptorantagonist krävs (t.ex. famotidin 40 mg BID eller motsvarande), kan en ökning av en dos från 300/100 mg till 400/100 mg av REYATAZ/ritonavir övervägas.
Famotidin 20 mg BID	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
Hos friska frivilliga som behandlas med atazanavir/ritonavir i en ökad dos på 400/100 mg QD		
Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Med Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg QD (motsvarande 245 mg tenofovirdisoproxil)		
Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den rekommenderade dosen på 300/100 mg QD		För patienter som behandlas med tenofovirdisoproxilfumarat , om REYATAZ/ritonavir administreras samtidigt som både tenofovirdisoproxil och en H ₂ -receptorantagonist, rekommenderas ökning av dosen av REYATAZ till 400 mg med 100 mg ritonavir. Dosering motsvarande famotidin 40 mg BID bör inte överskridas.
Famotidin 20 mg BID	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanavir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanavir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%) * Atazanavir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanavir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%) *	
Hos hiv-infekterade patienter som behandlas med atazanavir/ritonavir i den förhöjda dosen på 400/100 mg QD		
Famotidin 20 mg BID	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Famotidin 40 mg BID	Atazanavir AUC ↔ 2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} ↔ 5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C _{min} ↔ 1,3% (↓10% ↑15%)*	
* I jämförelse med atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD och tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg, allt givet som en engångsdos med föda. I jämförelse med atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg <i>utan tenofovir</i> , förväntas koncentrationerna av atazanavir att minska ytterligare med 20%.		
Interaktionsmekanismen är minskad löslighet av atazanavir eftersom magsäckens pH ökar med H ₂ -blockerare.		

<i>Protonpumpshämmare</i>		
Omeprazol 40 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (förmiddag): 2 h efter omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	Samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir med en protonpumpshämmare rekommenderas inte. Om kombinationen bedöms oundviklig, rekommenderas noggrann övervakning i kombination med en ökad dos av REYATAZ till 400 mg med 100 mg ritonavir; doser av protonpumpshämmare jämförbara med 20 mg omeprazol ska inte överskridas (se avsnitt 4.4).
Omeprazol 20 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (förmiddag): 1 h efter omeprazol Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir C _{max} ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir C _{min} ↓31% (↓46% ↓12%)* * Vid jämförelse med atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD. Sänkningen av AUC, C _{max} , och C _{min} minskade inte när en ökad dos av REYATAZ/ritonavir (400/100 mg en gång dagligen) tillfälligt gavs skilt från omeprazol med 12 timmars intervall. Även om det inte studerats, är liknande resultat att förvänta med andra protonpumpshämmare. Denna sänkning av atazanavirexponering kan ha en negativ påverkan på atazanavirs effekt. Interaktionsmekanismen är minskad löslighet av atazanavir eftersom magsäckens pH ökar med protonpumpshämmare.	
<i>Antacida</i>		
Antacida och läkemedel som innehåller buffert	Minskad plasmakoncentration av atazanavir kan bli följden av ökat pH i magsäcken om antacida, inklusive buffrade läkemedel, administreras tillsammans med REYATAZ/ritonavir.	REYATAZ/ritonavir bör administreras 2 timmar före eller 1 timme efter buffrade läkemedel.
ALFA 1-ADRENORECEPTORANTAGONIST		
Alfuzosin	Potentiell risk för förhöjda koncentrationer av alfuzosin som kan resultera i hypotension. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir/ritonavir.	Samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir med alfuzosin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Samtidig administrering med REYATAZ/ritonavir kan leda till en minskning eller mer sällan en ökning av INR (International Normalised Ratio).	Det rekommenderas att International Normalised Ratio (INR) övervakas noggrant under behandling med REYATAZ/ritonavir, särskilt vid behandlingens början.
ANTIEPILEPTIKA		

Karbamazepin	REYATAZ/ritonavir kan öka plasmanivåerna av karbamazepin på grund av CYP3A4-hämning. På grund av karbamazepin inducerande effekt, kan en minskning av REYATAZ/ritonavir exponering inte uteslutas.	Karbamazepin ska användas med försiktighet i kombination med REYATAZ/ritonavir. Om nödvändigt, övervaka serumkoncentrationerna av karbamazepin och justera dosen därefter. Noggrann övervakning av patientens virologiska svar bör iaktas.
Fenytoin, fenobarbital	Ritonavir kan minska plasmanivåerna av fenytoin och/eller fenobarbital på grund av CYP2C9- och CYP2C19-induktion. På grund av fenytoin/fenobarbital inducerande effekt, kan en minskning av REYATAZ exponering inte uteslutas	Fenobarbital och fenytoin bör användas med försiktighet i kombination med REYATAZ/ritonavir. När REYATAZ/ritonavir ges samtidigt med antingen fenytoin eller fenobarbital, kan en dosjustering av fenytoin eller fenobarbital krävas. Noggrann övervakning av patientens virologiska svar bör iaktas.
Lamotrigin	Samtidig administrering av lamotrigin och REYATAZ/ritonavir kan minska plasmakoncentrationer av lamotrigin på grund av UGT1A4-induktion.	Lamotrigin bör användas med försiktighet i kombination med REYATAZ/ritonavir. Om nödvändigt, övervaka lamotriginkoncentrationerna och justera dosen därefter.
ANTINEOPLASTIKUM OCH IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
<i>Antineoplastikum</i>		
Irinotecan	Atazanavir hämmar UGT och kan störa metaboliseringen av irinotecan, vilket kan resultera i ökad irinotekantoxicitet.	Om REYATAZ/ritonavir administreras samtidigt med irinotecan bör patienterna noggrant övervakas för biverkningar relaterade till irinotecan.
<i>Immunsuppressiva medel</i>		
Cyklosporin Takrolimus Sirolimus	Koncentrationer av dessa immunsuppressiva läkemedel kan ökas vid samtidig administrering med REYATAZ/ritonavir på grund av CYP3A4 hämning.	Mer frekvent bestämning av läkemedels-koncentrationer av dessa läkemedel rekommenderas tills plasmanivåerna har stabiliserats.
HJÄRT-OCH KÄRLMEDEL		
<i>Anti-arytmiska medel</i>		

Amiodaron, systemisk lidokain, kinidin	Koncentrationerna av dessa anti-arytmiska medel kan öka när de administreras samtidigt med REYATAZ/ritonavir. Interaktionsmekanismen hos amiodaron eller systemisk lidokain/atazanavir är CYP3A hämning. Kinidin har ett smalt terapeutiskt fönster och är kontraindicerat på grund av potential CYP3A hämning av REYATAZ/ritonavir.	Försiktighet bör iaktas och terapeutisk bestämning av koncentrationen rekommenderas vid tillgänglighet. Samtidig användning av kinidin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
<i>Kalciumkanalblockerare</i>		
Bepriidil	REYATAZ/ritonavir bör inte användas i kombination med läkemedel som är CYP3A4 substrat och har ett smalt terapeutiskt index.	Samtidig administrering med bepriidil är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Diltiazem 180 mg QD (atazanavir 400 mg QD)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C _{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C _{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Desacetyl-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetyl-diltiazem C _{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetyl-diltiazem C _{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades. En ökning av det maximala PR-intervallet sågs jämfört med enbart atazanavir. Samtidig administrering av diltiazem och REYATAZ/ritonavir har inte studerats. Interaktionsmekanismen mellan diltiazem/atazanavir är CYP3A4 hämning.	En initial dosminskning av diltiazem med 50% rekommenderas, med efterföljande titrering vid behov och EKG-övervakning.
Verapamil	Verapamils serumkoncentration kan ökas av REYATAZ/ritonavir på grund av CYP3A4 hämning.	Försiktighet bör iaktas när verapamil kombineras med REYATAZ/ritonavir.
KORTIKOSTEROIDER		

<p>Flutikasonpropionat intranasalt 50 µg 4 gånger dagligen under 7 dagar (ritonavir 100 mg kapslar BID)</p>	<p>Plasmanivåerna för flutikasonpropionat ökade signifikant, medan nivåerna på det egna kortisolet sänktes med ungefär 86% (90% konfidensintervall 82 – 89%). Större effekter kan förväntas då flutikasonpropionat inhaleras. Systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikasonpropionat; detta kan också inträffa med andra kortikosteroider som metaboliseras via cytokrom P450 3A t.ex. budesonid. Hur plasmanivån av ritonavir påverkas av en hög systemisk flutikasonexponering är ännu inte känt. Interaktionsmekanismen är CYP3A4 hämning.</p>	<p>Samtidig administrering av REYATAZ/ ritonavir och dessa glukokortikoider rekommenderas inte såvida inte nyttan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dosreducering av glukokortikoiden skall övervägas med noggrann övervakning av lokal- och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid, vilken inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason). Dessutom, om utsättning av glukokortikoider skall ske, kan det behöva ske successivt under en längre period.</p>
<p>EREKTIL DYSFUNKTION</p>		
<p><i>PDE-hämmare</i></p>		
<p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>Sildenafil, tadalafil och vardenafil metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering med REYATAZ/ritonavir kan resultera i ökade koncentrationer av PDE5-hämmaren och en ökning av PDE5-associerade biverkningar, inklusive hypotension, synförändringar och priapism. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning.</p>	<p>Patienter bör varnas för dessa möjliga biverkningar vid användning av PDE5-hämmare för erektil dysfunktion med REYATAZ/ritonavir (se avsnitt 4.4). Se även PULMONELL ARTERIELL HYPERTENSION i denna tabell för ytterligare information om samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir med sildenafil.</p>
<p>ÖRTPREPARAT</p>		
<p>Johannesört (<i>hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Samtidig administrering av johannesört med REYATAZ/ritonavir kan förväntas resultera i en signifikant minskning av plasmanivåerna för atazanavir. Denna effekt kan bero på induktion av CYP3A4. Det föreligger risk för förlust av behandlingseffekt och utveckling av resistens (se avsnitt 4.3).</p>	<p>Samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir med produkter som innehåller johannesört är kontraindicerat.</p>
<p>HORMONELLA PREVENTIVMEDEL</p>		

<p>Etinylestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Etinylestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinylestradiol C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etinylestradiol C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Medan koncentrationen av etinylestradiol ökade med samtidig administrering av enbart atazanavir, på grund av att både UGT och CYP3A4 hämmas av atazanavir, blir nettoeffekten av atazanavir/ritonavir en minskning av etinylestradiolkoncentrationen på grund av den inducerande effekten av ritonavir.</p> <p>Ökningen av progestin-exponeringen kan leda till relaterade biverkningar (t.ex. insulinresistens, dyslipidemi, akne och spotting), vilket eventuellt kan påverka följsamheten till behandlingen.</p>	<p>Om perorala preventivmedel administreras samtidigt med REYATAZ/ritonavir, rekommenderas att preventivmedlet innehåller minst 30 µg av etinylestradiol och att patienten blir uppmanad att iaktta strikt följsamhet med detta preventivmedels dosering. Samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir med andra hormonella preventivmedel eller preventivmedel innehållande progestogener förutom norgestimat har inte studerats och bör därför undvikas. En alternativ säker preventivmetod rekommenderas.</p>
<p>LIPIDSÄNKANDE MEDEL</p>		
<p><i>HMG-CoA reductashämmare</i></p>		
<p>Simvastatin Lovastatin</p>	<p>Simvastatin och lovastatin är synnerligen beroende av CYP3A4 för sin metabolism och samtidig administrering med REYATAZ/ritonavir kan resultera i ökade koncentrationer.</p>	<p>Samtidig administrering av simvastatin eller lovastatin med REYATAZ är kontraindicerad på grund av en ökad risk för myopati inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.3).</p>
<p>Atorvastatin</p>	<p>Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan också öka med atorvastatin som också metaboliseras av CYP3A4.</p>	<p>Samtidig administrering av atorvastatin och REYATAZ rekommenderas inte. Om användning av atorvastatin bedöms absolut nödvändig ska lägsta möjliga dos av atorvastatin användas under noggrann säkerhetsövervakning (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Pravastatin Fluvastatin</p>	<p>Även om inte studerat så föreligger en potentiell risk för ökad exponering av pravastatin eller fluvastatin vid samtidig administrering med proteashämmare. Pravastatin metaboliseras inte av CYP3A4. Fluvastatin metaboliseras delvis av CYP2C9.</p>	<p>Försiktighet bör iakttas.</p>
<p>INHALERADE BETA-AGONISTER</p>		

Salmeterol	Samtidig administrering med REYATAZ/ritonavir kan resultera i förhöjda koncentrationer av salmeterol och en ökning av salmeterol-associerade biverkningar. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir/ritonavir.	Samtidig administrering av salmeterol med REYATAZ/ritonavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
OPIOIDER		
Buprenorfin, QD, stabil underhållsdos (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Buprenorfin AUC ↑67% Buprenorfin C _{max} ↑37% Buprenorfin C _{min} ↑69% Norbuprenorfin AUC ↑105% Norbuprenorfin C _{max} ↑61% Norbuprenorfin C _{min} ↑101% Interaktionsmekanismen är CYP3A4 och UGT1A1 hämning. Atazanavirkoncentrationen (när det ges tillsammans med ritonavir) blev inte signifikant påverkad.	Samtidig administrering kräver klinisk övervakning av sedation och kognitiva effekter. En dosreduktion av buprenorfin kan övervägas.
Metadon, stabil underhållsdos (atazanavir 400 mg QD)	Ingen signifikant effekt på metadonkoncentrationen observerades. Med tanke på att låg dos av ritonavir (100 mg två gånger dagligen) inte har haft någon signifikant effekt på metadonkoncentrationen förväntas ingen interaktion om metadon administreras samtidigt med REYATAZ och ritonavir..	Ingen dosjustering är nödvändig om metadon administreras samtidigt med REYATAZ och ritonavir.
PULMONELL ARTERIELL HYPERTENSION		
<i>PDE5-hämmare</i>		
Sildenafil	Samtidig administrering med REYATAZ/ritonavir kan resultera i förhöjda koncentrationer av PDE5-hämmaren och en ökning av biverkningar associerade med PDE5-hämmare. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	En säker och effektiv dos för sildenafil i kombination med REYATAZ/ritonavir har inte fastställts vid behandling av pulmonell arteriell hypertension. Sildenafil är kontraindicerat för behandling av pulmonell arteriell hypertension (se avsnitt 4.3).
LUGNANDE MEDEL		
<i>Benzodiazepiner</i>		

Midazolam Triazolam	Midazolam och triazolam metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4. Samtidig administrering med REYATAZ/ritonavir kan orsaka en stor koncentrationsökning av dessa bensodiazepiner. Ingen interaktionsstudie has genomförts av samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir med bensodiazepiner. Baserat på data från andra CYP3A4- hämmare förväntas plasmakoncentrationen av midazolam bli signifikant högre när midazolam administreras oralt. Data från samtidig användning av andra proteashämmare tyder på en möjlig 3-4 faldig ökning av midazolams plasmanivåer.	REYATAZ/ritonavir ska ej ges samtidigt med triazolam eller oralt midazolam (se avsnitt 4.3), medan försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir och parenteralt midazolam . Om REYATAZ administreras samtidigt med parenteralt midazolam bör det ske på en intensivvårdsavdelning (IVA) eller en liknande miljö som garanterar noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk behandling vid eventuell andningsdepression och/ eller förlängd sedering. Dosjustering för midazolam bör övervägas, speciellt om mer än en engångsdos av midazolam ges.
--------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattad säkerhetsprofil

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

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

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

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

Tabulerad lista med biverkningar

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

<i>Immunsystemet:</i>	mindre vanliga: överkänslighet
<i>Metabolism och nutrition:</i>	mindre vanliga: viktninskning, viktökning, anorexi, aptitökning
<i>Psykiska störningar:</i>	mindre vanliga: depression, desorientering, oro, sömnlöshet, sömnstörningar, onormala drömmar
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	vanliga: huvudvärk; mindre vanliga: perifer neuropati, synkope, minnesförlust, yrsel, sömnhet, dysgeusi
<i>Ögon:</i>	vanliga: okulär gulsot

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

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

^b Se beskrivning av utvalda biverkningar för ytterligare upplysningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

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

Metabola parametrar

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

Hudutslag och relaterade syndrom

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

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

Avvikelser i laboratorievärden

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

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

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

Pediatrik population

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

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

Andra speciella populationer

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

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

som uppkom under behandlingen eller transaminasförhöjningar hos patienter med annan samtidig infektion var jämförbar mellan REYATAZ och jämförelsebehandlingarna (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Resistens

Antiretroviralt behandlingsnaiva vuxna patienter

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

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

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

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

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

Antiretroviralt behandlingserfarna vuxna patienter

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

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

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

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

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

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

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

Kliniska resultat

Hos antiretroviralt behandlingsnaiva vuxna patienter

Studie 138 är en internationell, randomiserad, öppen, prospektiv, multicenterprövning med 883 antiretroviralt behandlingsnaiva patienter, där REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg en gång per dag) jämförs med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg två gånger dagligen). Var och en av de båda kombinationerna administrerades med en fast dos av tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin (300 mg/200 mg tabletter en gång per dag). REYATAZ/ritonavirgruppen visade liknande (inte sämre än) antiviral effekt jämfört med lopinavir/ritonavirgruppen bedömt på andelen patienter med hiv RNA < 50 kopior/ ml vid vecka 48 (Tabell 5).

Analys av data efter 96 veckors behandling visade varaktig antiviral aktivitet. (Tabell 5).

Det genomsnittliga CD4-talet vid baseline var 214 celler/mm³ (intervall: 2 till 810 celler/mm³) och den genomsnittliga mängden HIV-1 RNA i plasma vid baseline var 4,94 log₁₀ kopior/ml (intervall: 2,6 till 5,88 log₁₀ kopior/ml). REYATAZ/ritonavirgruppen har en jämförbar (non-inferior) antiviral effekt jämfört med lopinavir/ritonavirgruppen, mätt som från andelen patienter med HIV RNA <50 kopior/ml vid vecka 48: 78% av patienter på REYATAZ/ritonavir jämfört med 76% på lopinavir/ritonavir (uppskattad differens AtV/RTV-LPV/RTV: 1,7% [95% CI, -3,8%, 7,1%] enligt definitionen, CVR (Confirmed Virologic Response) Non-completer = Failure (NC = F)).

I en per protokoll-analys som exkluderade non-completers (det vill säga patienter som avbröt innan HIV RNA utvärderingen vecka 48) och patienter med stora protokollavvikelser så var andelen patienter med HIV RNA <50 kopior/ml efter 48 veckors behandling 86% (338/392) för REYATAZ/ritonavir och 89% (332/372) för lopinavir/ritonavir (differensuppskattning för ATV/RTV-LPV/RTV: -3% [95%CI, -7,6% 1,5%]).

Tabell 5: Effektergebnat i studie 138^a

Parameter	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg en gång per dag) n=440		lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg två gånger dagligen) n=443	
	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96
hiv RNA <50 kopior/ml, %				
Alla patienter ^d	78	74	76	68
Uppskattad differens [95% KI] ^d	Vecka 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Vecka 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Per protocol-analys ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Uppskattad differens ^e [95% KI]	Vecka 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Vecka 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
hiv RNA <50 kopior/ml, % enligt utgångskaraktistika^d				
hiv RNA				
<100 000 kopior/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kopior/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4-tal				
<50 celler/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 till <100 celler/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 till <200 celler/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 celler/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
hiv RNA medelförändring från utgångsvärdet, log₁₀ kopior/ml				
Alla patienter	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³				
Alla patienter	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³ enligt utgångskaraktistika				
hiv RNA				
<100 000 kopior/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kopior/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

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

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

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

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

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

^f Antal utvärderingsbara patienter.

Hos antiretroviralt behandlingserfarna vuxna patienter

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

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

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

Parameter	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg en gång dagligen) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg två gånger dagligen) n=123		medelskillnad med tiden (”time-averaged difference”) ATV/RTV- LPV/RTV [97,5% KI ^d]	
	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96
HIV RNA medelförändring från utgångsvärdet, log₁₀ kopior/ml						
Alla patienter	-1,93 (n=90 ^e)	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV RNA <50 kopior/ml, %^f (svarande/utvärderbara)						
Alla patienter	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV RNA <50 kopior/ml enligt utvalda PI substitutioner vid studiestart, ^{f, g} % (svarande/utvärderbara)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³						
Alla patienter	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

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

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

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

^d Konfidensintervall.

^e Antal utvärderingsbara patienter.

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

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

NA = icke tillämplig.

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

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

Kombinationen REYATAZ + saquinavir visade sig vara underlägsen lopinavir + ritonavir.

Pediatrisk population

Pediatriska studier med REYATAZ kapslar

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

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

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

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

Parameter	Behandlingsnaiva REYATAZ Kapslar/ritonavir (300 mg/100 mg en gång dagligen) n=16	Behandlingserfarna REYATAZ Kapslar/ritonavir (300 mg/100 mg en gång dagligen) n=25
HIV RNA <50 kopior/ml, %^a		
Alla patienter	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA <400 kopior/ml, %^a		
Alla patienter	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³		
Alla patienter	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
HIV RNA <50 kopior/ml enligt utvalda PI substitutioner vid studiestart,^c % (svarande/utvärderbara^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥4	NA	0 (0/3)

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

^b Antal utvärderingsbara patienter.

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

^d Inkluderar patienter med resistensdata vid studiestart.

NA = icke tillämplig.

Pediatrika studier för REYATAZ oralt pulver.

Utvärdering av farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och virologisk respons för REYATAZ oralt pulver baserades på data från två öppna, kliniska multicenterstudier.

- A1424-397 (PRINCE I): Inkluderande pediatrika patienter i åldrar mellan 3 månader till < 6 år.
- A1424-451 (PRINCE II): Inkluderande pediatrika patienter i åldrar mellan 3 månader till < 11 år.

I dessa studier fick 155 patienter (59 antiretroviralnaiva och 96 antiretroviralerfarna) en gång dagligen REYATAZ oralt pulver och ritonavir i kombination med två stycken NRTI.

För båda studierna krävdes att behandlingsnaiva patienter hade virus med genotypisk känslighet mot REYATAZ och två stycken NRTI, samt att behandlingserfarna patienter hade virus med en dokumenterad genotypisk och fenotypisk känslighet vid screening mot REYATAZ och minst två stycken NRTI. Patienter som endast exponerats för antiretrovirala läkemedel *in utero* eller intrapartum betraktades som behandlingsnaiva. Patienter som fått REYATAZ eller REYATAZ/ritonavir innan inklusion i studien, eller som hade en historia av behandlingssvikt med en eller flera proteashämmare, resistens mot proteashämmare eller tecken på redan existerande hjärtfel exkluderades från studien. Proteashämmarresistens definierades som genotypisk resistens mot atazanavir eller någon del av den lokala NRTI backbone-regimen på grundval av kriterierna 1) Primära mutationer: I50L, I84V, N88S och 2) Två eller fler av följande sekundära eller korsresistens-mutationer: M46I / L, G48V, I54L / V / M / T / A, V82A / T / FI, L90M, V32I.

Vid vecka 48 utvärderades effekten hos 134 pediatrika patienter mellan åldrarna 3 månader och < 11 år som fått REYATAZ oralt pulver ihop med ritonavir. Dessa data finns presenterade i Tabell 8. Hos behandlingsnaiva pediatrika patienter var det genomsnittliga CD4-talet 930 celler/mm³ (intervall: 46 till 2291 celler/mm³) och den genomsnittliga mängden HIV-1 RNA i plasma 4,81 log₁₀ kopior/ml (intervall: 3,4 till 5,9 log₁₀ kopior/ml) vid baseline. Hos behandlingserfarna pediatrika patienter var CD4-talet 1441 celler/mm³ (intervall: 84 till 5703 celler/mm³) och den genomsnittliga mängden HIV-1 RNA i plasma 4,67 log₁₀ kopior/ml (intervall: 2,0 till 5,9 log₁₀ kopior/ml) vid baseline.

Tabell 8: Behandlingsresultat vid vecka 48 för oralt pulver (pediatrika patienter minst 3 år och som väger minst 5 kg). (Studerna AI424-397 och AI424-451)

Parameter	Behandlingsnaiva REYATAZ pulver/ritonavir n=52	Behandlingserfarna REYATAZ pulver/ritonavir n=82
HIV RNA <50 kopior/ml, %^a		
5 till < 10 kg (REYATAZ 150 och 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
10 till < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
15 till < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
25 till < 35 kg	-	50,0 (1/2)
HIV RNA <400 kopior/ml, %^a		
5 till < 10 kg (REYATAZ 150 och 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
10 till < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
15 till < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
25 till < 35 kg	-	50,0 (1/2)
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³		
5 till < 10 kg (REYATAZ 150 och 200 mg)	293 (n=7)	63 (n=16)
10 till < 15 kg	293 (n=11)	307 (n=8)
15 till < 25 kg	305 (n=9)	374 (n=12)
25 till < 35 kg	-	213 (n=1)

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: hos hiv-infekterade patienter (n= 33, kombinerade studier), gav upprepade doser av REYATAZ 300 mg en gång per dag med ritonavir 100 mg en gång per dag med föda, ett geometriskt genomsnittligt värde (CV%) av atazanavir C_{max} på 4466 (42%) ng/ml, tid till C_{max} cirka 2,5 timmar. Det geometriska genomsnittliga värdet (CV%) för atazanavir C_{min} och AUC var 654 (76%) ng/ml respektive 44185 (51%) ng/ml.

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

Distribution: atazanavir var till cirka 86% bundet till humanserumproteiner över ett koncentrationsintervall på 100 till 10000 ng/ml. Atazanavir binds till både alfa-1-syraglykoprotein (AAG) och albumin i liknande omfattning (89% respektive 86% vid 1000 ng/ml). I en studie med

upprepad dosering till hiv-infekterade patienter som fick 400 mg atazanavir en gång per dag med en lätt måltid i 12 veckor, kunde atazanavir detekteras i cerebrospinalvätska och semen.

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

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

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

Speciella populationer

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

Nedsatt leverfunktion: atazanavir metaboliseras och elimineras primärt av levern. Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för atazanavir efter en 300 mg dos med ritonavir har inte studerats. Koncentrationerna av atazanavir med eller utan ritonavir väntas öka hos patienter med måttlig eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

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

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

Graviditet

Farmakokinetiska data från hiv-infekterade gravida kvinnor som får REYATAZ kapslar med ritonavir presenteras i Tabell 9.

Tabell 9: Steady-state farmakokinetik, atazanavir med ritonavir i hiv-infekterade gravida kvinnor efter födointag

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

^a Toppvärden för koncentration och AUC för atazanavir var ungefär 26-40% högre i perioden efter förlossning (4-12 veckor) jämfört med det som observerats historiskt i hiv-infekterade icke-gravida patienter. Dalkoncentrationen i plasma för atazanavir var ungefär 2 gånger högre i perioden efter förlossning jämfört med det som observerats historiskt i hiv-infekterade icke-gravida patienter.

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

Pediatrik population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

som resulterade i toxicitet för modern var åtminstone lika med eller en aning högre än den som observerades hos människor som fått 400 mg en gång per dag.

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aspartam (E951)
Sackaros
Apelsin- och vaniljsmakämnen

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter att oralt pulver blandats med mat eller dryck kan blandningen förvaras vid högst 30°C i upp till 1 timme.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar för detta läkemedel.

REYATAZ oralt pulver förvaras i original dospåsen som inte öppnas förrän det orala pulvret skall användas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter utblandning finns i avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåse av Polyesterfilm/Aluminium/Polyetylenfilm.

En kartong innehåller 30 dospåsar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning:

Dosen och antalet dospåsar REYATAZ oralt pulver som erfordras baseras på vikt. (se avsnitt 4.2).

1. Innan utblandning, slå lätt på dospåsen så att pulvret lägger sig. Använd en ren sax för att klippa dospåsen längs den markerade linjen.
2. Välj lämpligt alternativ för utblandning och administrering från listan nedan; antingen modersmjölksersättning, mat eller dryck. Större volymer eller mängder modersmjölksersättning, mat eller dryck kan användas för dosering. Det bör emellertid säkerställas att patienten äter eller dricker upp all modersmjölksersättning, mat eller dryck som innehåller pulvret.

A: För att blanda det rekommenderade antalet REYATAZ oralt pulver dospåsar med modersmjölksersättning i en liten läkemedelskopp eller en liten behållare och administrera med en doseringsspruta (som kan erhållas på apoteket):

- Använd en sked för att blanda innehållet från ett lämpligt antal dospåsar (4 eller 5 dospåsar beroende på barnets vikt) med 10 ml beredd modersmjölksersättning i en doseringskopp eller liten behållare. All lösning dras sedan upp i doseringssprutan och administreras i barnets vänstra eller högra inre kindhåla. Ytterligare 10 ml av modersmjölksersättning hålls i doseringskoppen eller behållaren för att fånga eventuella rester av REYATAZ oralt pulver. Restblandningen dras upp i doseringssprutan och administreras in i barnets antingen vänstra eller högra inre kindhåla.

B: För att blanda det rekommenderade antalet REYATAZ oralt pulver dospåsar med en dryck som t.ex mjölk eller vatten i en liten kopp:

- En sked används för att blanda innehållet i dospåsarna med 30 ml av drycken. Barnet skall dricka blandningen. Ytterligare 15 ml av drycken tillsätts i koppen för att skölja koppen och fånga upp eventuella pulverrester. Barnet skall dricka upp hela restblandningen.
- Om vatten används bör mat ätas samtidigt.

C: För att blanda det rekommenderade antalet REYATAZ oralt pulver dospåsar med mat som t.ex äppelmos eller yogurt i en liten behållare.

- En matsked mat används för att blanda innehållet i dospåsarna. Blandningen ges till spädbarnet eller det lilla barnet. Ytterligare en matsked mat tillsätts till behållaren för att fånga upp eventuella pulverrester. Hela denna restblandning ges till barnet.

3. Hela dosen REYATAZ oralt pulver (blandad antingen med modersmjölksersättning, mat eller dryck) ska administreras inom en timme efter tillredningen (blandningen kan förvaras i rumstemperatur vid högst 30°C under den här tiden).
4. Ytterligare modersmjölksersättning, mat eller dryck kan ges efter att hela blandningen har intagits.
5. Ritonavir administreras omedelbart efter att REYATAZ oralt pulver har administrerats.

För ytterligare detaljer om beredning och administrering av REYATAZ oralt pulver se Bruksanvisningen i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/267/012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 02 mars 2004

Datum för förnyat godkännande: 02 mars 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn på och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

▪ Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

▪ Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG (BURK OCH BLISTERFÖRPACKNING) OCH ETIKETT FÖR BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

REYATAZ 100 mg hårda kapslar
atazanavir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje kapsel innehåller 100 mg atazanavir (som sulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Kartong och etikett för burk (1 burk): 60 hårda kapslar

Blisterförpackning: 60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Kapslarna skall sväljas hela. Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Burk:
Förvaras vid högst 25 °C.

Blisterförpackning:

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Burk:
60 hårda kapslar: EU/1/03/267/001

Blisterförpackning:
60 hårda kapslar: EU/1/03/267/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Kartong: REYATAZ 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING– I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
<NN>:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

REYATAZ 100 mg hårda kapslar
atazanavir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG (BURK OCH BLISTERFÖRPACKNING) OCH ETIKETT FÖR BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

REYATAZ 150 mg hårda kapslar
atazanavir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje kapsel innehåller 150 mg atazanavir (som sulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Kartong och etikett för burk (1 burk): 60 hårda kapslar

Blisterförpackning: 60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Kapslarna skall sväljas hela. Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Burk:
Förvaras vid högst 25 °C.

Blisterförpackning:

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Burk:
60 hårda kapslar: EU/1/03/267/003

Blisterförpackning:
60 hårda kapslar: EU/1/03/267/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Kartong: REYATAZ 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING– I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
<NN>:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

REYATAZ 150 mg hårda kapslar
atazanavir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG (BURK OCH BLISTERFÖRPACKNING) OCH ETIKETT FÖR BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

REYATAZ 200 mg hårda kapslar
atazanavir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje kapsel innehåller 200 mg atazanavir (som sulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Kartong för burk (1 burk): 60 hårda kapslar

Kartong för burk (3 burkar): 3 x 60 hårda kapslar (3 burkar med 60 hårda kapslar)

Etikett för burk: 60 hårda kapslar

Blisterförpackning: 60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Kapslarna skall sväljas hela. Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Burk:

Förvaras vid högst 25 °C.

Blisterförpackning:

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Burk:

60 hårda kapslar: EU/1/03/267/005

3 x 60 hårda kapslar: EU/1/03/267/011

Blisterförpackning:

60 hårda kapslar: EU/1/03/267/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Kartong: REYATAZ 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING– I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
<NN>:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

REYATAZ 200 mg hårda kapslar
atazanavir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG (BURK OCH BLISTERFÖRPACKNING) OCH ETIKETT FÖR BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

REYATAZ 300 mg hårda kapslar
atazanavir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje kapsel innehåller 300 mg atazanavir (som sulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Kartong för burk (1 burk): 30 hårda kapslar

Kartong för burk (3 burkar): 3 x 30 hårda kapslar (3 burkar med 30 hårda kapslar)

Etikett för burk: 30 hårda kapslar

Blisterförpackning: 30 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Kapslarna skall sväljas hela. Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Burk:

Förvaras vid högst 25 °C.

Blisterförpackning:

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Burk:

30 hårda kapslar: EU/1/03/267/008

3 x 30 hårda kapslar: EU/1/03/267/010

Blisterförpackning:

30 hårda kapslar: EU/1/03/267/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Kartong: REYATAZ 300 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING– I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
<NN>:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

REYATAZ 300 mg hårda kapslar
atazanavir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

REYATAZ 50 mg oralt pulver
atazanavir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje dospåse innehåller 50 mg atazanavir (som sulfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller aspartam och sukros. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oralt pulver
30 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln innan användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/267/012

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Kartong: REYATAZ 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING– I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
<NN>:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

REYATAZ 50 MG ORALT PULVER - FOLIEDOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

REYATAZ 50 mg oralt pulver
Atazanavir
Oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln innan användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

REYATAZ 100 mg hårda kapslar atazanavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra.
Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad REYATAZ är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar REYATAZ
3. Hur du tar REYATAZ
4. Eventuella biverkningar
5. Hur REYATAZ ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad REYATAZ är och vad det används för

REYATAZ är en antiviral (eller antiretroviral) medicin. Den tillhör en grupp som kallas *proteashämmare*, som kontrollerar humant immunbristvirus (hiv)-infektionen genom att blockera ett protein som hiv-viruset behöver för att föröka sig. De verkar genom att minska antalet hiv-virus i blodet och detta i sin tur stärker ditt immunsystem. På detta sätt minskar REYATAZ risken för att sjukdomar, som är förknippade med hiv, ska utvecklas.

REYATAZ kapslar kan användas av vuxna och barn från 6 år och äldre. Din läkare har ordinerat REYATAZ åt dig eftersom du infekterats av hiv som kan orsaka förvärvat immunbristsyndrom (AIDS). Den ordinerar vanligtvis tillsammans med andra anti-hiv-mediciner. Din läkare kommer att diskutera med dig vilka kombinationer av dessa mediciner som tillsammans med REYATAZ är bäst för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar REYATAZ

Ta inte REYATAZ

- om du är allergisk (överkänslig) mot atazanavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har måttliga till svåra leverproblem. Din läkare kommer att bedömma hur allvarlig din leversjukdom är innan beslut tas om du kan ta REYATAZ.
- om du tar några av dessa mediciner: se även *Användning av andra läkemedel med REYATAZ*
 - Rifampicin, (ett antibiotikum som används för att behandla tuberkulos)
 - astemizol eller terfenadin (används ofta för att behandla allergiska symtom, dessa mediciner kan vara receptfria); cisaprid (används för att behandla sura uppstötningar (halsbränna)); pimoqid (används för att behandla schizofreni); kinidin eller bepridil (används för att korrigera hjärtrytmen); ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (används för att behandla huvudvärk) och alfuzosin (används för att behandla prostataförstoring)
 - quetiapin (används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom och svår depression); lurasidon (används för att behandla schizofreni)
 - mediciner som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*, ett naturläkemedel)

- triazolam och oralt (tas via munnen) midazolam (används som sömnmedel och/eller för att minska oro).
- simvastatin och lovastatin (används för att sänka kolesterolnivån i blodet)
- produkter som innehåller grazoprevir, inklusive fast doskombination av elbasvir och grazoprevir, samt fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir (används för att behandla kronisk hepatit C-infektion)

Ta inte sildenafil med REYATAZ när sildenafil används för att behandla pulmonell arteriell hypertension. Sildenafil används också för att behandla erektil dysfunktion. Tala om för din läkare om du använder sildenafil för behandling av erektil dysfunktion.

Tala genast om för din läkare om detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

REYATAZ är inte något botemedel mot hiv-infektion. Du kan fortsätta att utveckla infektioner eller sjukdomar som är förknippade med hiv. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

För vissa människor kan speciell hänsyn behöva tas innan eller när man tar REYATAZ. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar REYATAZ och se till att din läkare känner till följande:

- om du har hepatit B eller C
- om du utvecklar tecken eller symtom på gallsten (smärta på höger sida av din mage)
- om du har blödarsjuka A eller B
- om du behöver hemodialys

REYATAZ kan påverka hur väl dina njurar fungerar.

Njursten har rapporterats hos patienter som tar REYATAZ. Informera din läkare omedelbart om du utvecklar tecken och symtom på njursten (smärta i sidan, blod i urinen, smärta när du kissar).

Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner (infektioner som uppträder på grund av att immunförsvaret är nedsatt), kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvår, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv- infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Ökad mängd av gallfärgämne i blodet (hyperbilirubinemi) har inträffat hos patienter som får REYATAZ. Tecken på detta kan vara en mild gulfärgning av hud eller ögon. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Allvarliga hudutslag inklusive Stevens-Johnson syndrom har rapporterats hos patienter som tar REYATAZ. Informera din läkare omedelbart om du utvecklar hudutslag.

Om du upplever att ditt hjärta slår annorlunda (förändringar i hjärtrytmen), tala om det för din läkare. Barn som får REYATAZ kan behöva få sitt hjärta övervakat. Detta bestäms av ditt barns läkare.

Barn

Ge inte detta läkemedel till barn som är yngre än 3 månader och som väger mindre än 5 kg. Användning av REYATAZ hos barn yngre än 3 månader och som väger mindre än 5 kg har inte studerats på grund av risken för allvarliga komplikationer.

Andra läkemedel och REYATAZ

Du får inte ta REYATAZ tillsammans med vissa mediciner. Dessa står listade under Ta inte REYATAZ, vid början av avsnitt 2.

Det finns andra mediciner som kanske inte bör tas tillsammans med REYATAZ. Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är speciellt viktigt att nämna dessa:

- andra mediciner för att behandla hiv-infektion (t.ex. indinavir, nevirapin och efavirenz).
- boceprevir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (används för att behandla hepatit C)
- silfenadil, vardenafil eller tadalafil (används av män för att behandla impotens (erektil dysfunktion))
- om du tar preventivmedel (**p-piller**) med REYATAZ för att förhindra graviditet ska du ta det exakt enligt de instruktioner du får av din läkare och inte missa någon dos
- mediciner som används för behandling av sjukdomar som har samband med syran i magsäcken (t.ex. syraneutraliserande medel som ska tas 1 timme innan eller två timmar efter administrering av REYATAZ, H₂-blockerare som t.ex. famotidin och protonpumpshämmare som t.ex. omeprazol)
- mediciner som sänker blodtrycket, minskar hjärtfrekvensen eller påverkar hjärtrytmen (amiodaron, diltiazem, systemiskt lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin och fluvastatin (används för att sänka kolesterolnivån i blodet)
- salmeterol (används för att behandla astma)
- cyklosporin, takrolimus, och sirolimus (mediciner som minskar effekter av kroppens immunsystem)
- vissa antibiotika (rifabutin, klaritromycin)
- ketokonazol, itrakonazol och vorikonazol (svampmedel)
- warfarin (antikoagulantia, används för att förhindra uppkomsten av blodproppar)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin (används för att behandla epilepsi)
- irinotekan (används för att behandla cancer)
- lugnande medel (t.ex. midazolam givet som injektion)
- buprenorfin (används för att behandla opioidmissbruk och smärta).

Vissa mediciner kan påverkas av ritonavir, en medicin som tas tillsammans med REYATAZ. Det är viktigt att tala om för din läkare om du tar flutikason eller budesonid (ges via näsan eller inhaleras för att behandla allergiska symptom eller astma).

REYATAZ med mat och dryck

Det är viktigt att du tar REYATAZ med mat (en måltid eller ett rejält mellanmål) då detta hjälper kroppen att ta upp medicinen.

Graviditet och amning

Om du är gravid, ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du använder detta läkemedel. Atazanavir, den aktiva substansen i REYATAZ, utsöndras i bröstmjölk. Patienter ska inte amma när de tar REYATAZ. Kvinnor som infekterats av hiv rekommenderas att inte amma eftersom viruset kan överföras genom bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Framför ej fordon och använd ej maskiner om du känner dig yr eller svimfärdig och kontakta din läkare omedelbart.

REYATAZ innehåller laktos

Om du har fått veta att du är överkänslig mot vissa sockerarter (t.ex. laktos) bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar REYATAZ

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. På så sätt kan du vara säker på att du får full effekt av din medicin och minskar risken för att viruset utvecklar resistens mot behandlingen.

Rekommenderad dos för vuxna av REYATAZ är 300 mg en gång dagligen tillsammans med 100 mg ritonavir och tillsammans med föda och i kombination med andra anti-hiv-mediciner. Läkaren kan justera dosen av REYATAZ beroende på den anti-hiv-behandling du har.

För barn (från 6 till mindre än 18 år) avgör ditt barns läkare dosen baserat på ditt barns vikt. Dosen REYATAZ kapslar för barn beräknas utifrån kroppsvikten och tas en gång per dag tillsammans med föda och 100 mg ritonavir som visas nedan:

Kroppsvikt (kg)	REYATAZ dos en gång per dag (mg)	Ritonavir dos* en gång per dag (mg)
15- mindre än 35	200	100
Minst 35	300	100

*Ritonavir kapslar, tablett eller oral lösning kan användas.

REYATAZ finns också tillgängligt som oralt pulver för användning hos barn som är minst 3 månader gamla och väger minst 5 kg. Byte till REYATAZ kapslar från REYATAZ oralt pulver uppmuntras så fort patienten är benägen att svälja kapslar.

En dosändring kan vara nödvändig vid byte mellan oralt pulver och kapslar. Din läkare avgör den rätta dosen baserat på ditt barns vikt.

Det finns inga dosrekommendationer för REYATAZ hos barn som är yngre än 3 månader.

Ta REYATAZ kapslar med mat (en måltid eller ett rejält mellanmål). Svälj kapslarna hela. **Öppna inte kapslarna.**

Om du har tagit för stor mängd av REYATAZ

Gulfärgning av huden och/eller ögonen (gulsot) och oregelbunden hjärtrytm (QTc-förlängning) kan inträffa om du eller ditt barn tar för mycket REYATAZ.

Om du av misstag råkar ta fler REYATAZ kapslar än rekommenderat, kontakta omedelbart din hiv-läkare eller kontakta närmaste sjukhus för råd.

Om du har glömt att ta REYATAZ

Om du glömmet att ta en dos skall du ta den så snart som möjligt tillsammans med mat och sedan ta nästa dos på vanlig tid. Om det nästan är dags för din nästa dos, ta inte den glömda dosen. Vänta och tag nästa dos på vanlig tid. **Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.**

Om du slutar att ta REYATAZ

Sluta ej att ta REYATAZ innan du talat med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan REYATAZ orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hiv-infektion är det svårt att veta vilka biverkningar som orsakas av REYATAZ, av de andra mediciner du tar eller av själva hiv-infektionen. Tala om för din läkare om du märker någonting ovanligt med din hälsa.

Under hiv behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Tala omedelbart med din läkare om du utvecklar någon av följande allvarliga biverkningar:

- Hudutslag, klåda som ibland kan vara svår har rapporterats. Utslagen försvinner oftast inom 2 veckor utan någon ändring i din REYATAZ behandling. Svåra utslag kan utvecklas tillsammans med andra symtom som kan vara allvarliga. Sluta ta REYATAZ och tala med din läkare omedelbart om du får svåra utslag eller utslag med influensaliknande sjukdomssymptom, blåsor, feber, munsår, muskel- eller ledvärk, svullnad i ansiktet, inflammation i ögat som orsakar rodnad (konjunktivit), smärtsamma, varma, eller röda knölar (noduli).
- Gulfärgning av huden eller den vita delen av dina ögon som orsakas av höga nivåer av bilirubin i blodet har rapporterats som vanligt förekommande. Denna biverkning är oftast inte farlig hos vuxna och barn äldre än 3 månader; men skulle kunna vara ett symptom på ett allvarligt problem. Om din hud eller den vita delen av dina ögon blir gul, tala med din läkare omedelbart.
- Förändringar i hur ditt hjärta slår (förändringar i hjärtrytm) kan ibland ske. Tala med din läkare omedelbart om du blir yr, eller om du plötsligt svimmar. Dessa kan vara symtom på ett allvarligt hjärtproblem.
- Leverproblem är mindre vanligt. Din läkare bör göra blodtester innan du börjar REYATAZ och under behandlingen. Om du har leverproblem inklusive hepatit - eller C-infektion, kan du uppleva en försämring av dina leverbesvär. Tala med din läkare omedelbart om du får mörk (tefärgad) urin, klåda, gulfärgning av huden eller den vita delen av dina ögon, smärta runt magen, blekfärgad avföring eller illamående.
- Problem med gallblåsan är mindre vanligt hos personer som tar REYATAZ. Symtom på problem med gallblåsan kan omfatta smärta i högra eller i mitten av övre delen av magen, illamående, kräkningar, feber eller gulfärgning av huden eller den vita delen av ögonen.
- REYATAZ kan påverka hur väl dina njurar fungerar.
- Njursten är mindre vanligt hos personer som tar REYATAZ. Tala med din läkare omedelbart om du får symtom på njursten som kan omfatta smärta i nedre delen av ryggen eller nedre delen av magen, blod i urinen eller smärta när du kissar.

Övriga rapporterade biverkningar hos patienter behandlade med REYATAZ:

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 användare):

- huvudvärk
- kräkningar, diarré, magont, illamående, dyspepsi (dålig matsmältning)
- extrem trötthet

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 användare):

- perifer neuropati (domningar, kraftlöshet, stickningar eller värk i armar och ben)
- överkänslighet (allergisk reaktion)
- asteni (ovanlig trötthet eller kraftlöshet)
- viktminskning, viktökning, anorexi (aptitlöshet), aptitökning
- depression, oro, sömnstörningar
- desorientering, minnesförlust, yrsel, sömnlighet, onormala drömmar
- synkope (svimning), hypertension (högt blodtryck)
- dyspné (andnöd)

- pankreatit (bukspottkörtelinflammation), gastrit (magkatarr), aftös stomatit (munsår och förkylningsutslag), dysgeusi (förändring av smakkänsla), flatulens (väderspänningar), muntorrhet, utspänd buk
- angioödem (allvarlig svullnad av huden och andra vävnader oftast läpparna eller ögonen)
- alopeci (håravfall), klåda
- muskelatrofi (muskelförtvining), artralgi (ledvärk), myalgi (muskelsmärta)
- interstitiell nefrit (njurinflammation), hematuri (blod i urinen), proteinuri (ökad proteinmängd i urinen), pollakisuri (ökad urinering)
- gynekomasti (brösförstoring hos män)
- bröstkorgssmärta, sjukdomskänsla, feber
- sömnlöshet

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1 000 användare):

- onormal gång
- ödem (svullnad)
- hepatosplenomegali (förstoring av levern och mjälten)
- myopati (muskelsmärta, muskelsvaghet, icke orsakat av motion)
- njursmärta

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det **nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur REYATAZ ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten, kartongen eller blisterkartan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är atazanavir. Varje kapsel innehåller 100 mg atazanavir (som sulfat).
- Övriga innehållsämnen är kros повідon, laktosmonohydrat och magnesiumstearat. Kapselskalet och tryckfärgen innehåller gelatin, shellack, ammoniumhydroxid, simetikon, propylenglykol, indigokarmin (E132) och titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Varje kapsel REYATAZ 100 mg innehåller 100 mg atazanavir.

Ogenomskinlig blå och vit kapsel märkt med vit och blå tryckfärg, med "BMS 100 mg" på ena halvan och med "3623" på andra halvan.

REYATAZ 100 mg hårda kapslar levereras i burkar om 60 kapslar.

REYATAZ 100 mg hårda kapslar levereras också i blisterkartor i förpackningar om 60 kapslar.

Det kan dock hända att inte alla förpackningsstorlekar finns tillgängliga i alla länder.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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 S. 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

Denna bipacksedeln ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

REYATAZ 150 mg hårda kapslar atazanavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra.
Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad REYATAZ är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar REYATAZ
3. Hur du tar REYATAZ
4. Eventuella biverkningar
5. Hur REYATAZ ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad REYATAZ är och vad det används för

REYATAZ är en antiviral (eller antiretroviral) medicin. Den tillhör en grupp som kallas *proteashämmare*, som kontrollerar humant immunbristvirus (hiv)-infektionen genom att blockera ett protein som hiv-viruset behöver för att föröka sig. De verkar genom att minska antalet hiv-virus i blodet och detta i sin tur stärker ditt immunsystem. På detta sätt minskar REYATAZ risken för att sjukdomar, som är förknippade med hiv, ska utvecklas.

REYATAZ kapslar kan användas av vuxna och barn från 6 år och äldre. Din läkare har ordinerat REYATAZ åt dig eftersom du infekterats av hiv som kan orsaka förvärvat immunbristsyndrom (AIDS). Den ordinerar vanligtvis tillsammans med andra anti-hiv-mediciner. Din läkare kommer att diskutera med dig vilka kombinationer av dessa mediciner som tillsammans med REYATAZ är bäst för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar REYATAZ

Ta inte REYATAZ

- **om du är allergisk (överkänslig)** mot atazanavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- **om du har måttliga till svåra leverproblem.** Din läkare kommer att bedömma hur allvarlig din leversjukdom är innan beslut tas om du kan ta REYATAZ.
- **Om du tar några av dessa mediciner:** Se även *Användning av andra läkemedel med REYATAZ*
 - Rifampicin, (ett antibiotikum som används för att behandla tuberkulos)
 - astemizol eller terfenadin (används ofta för att behandla allergiska symtom, dessa mediciner kan vara receptfria); cisaprid (används för att behandla sura uppstötningar (halsbränna)); pimozid (används för att behandla schizofreni); kinidin eller bepridil (används för att korrigera hjärtrytmen); ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (används för att behandla huvudvärk) och alfuzosin (används för att behandla prostataförstoring)
 - quetiapin (används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom och svår depression); lurasidon (används för att behandla schizofreni)

- mediciner som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*, ett naturläkemedel)
- triazolam och oralt (tas via munnen) midazolam (används som sömmedel och/eller för att minska oro).
- simvastatin och lovastatin (används för att sänka kolesterolnivån i blodet)
- produkter som innehåller grazoprevir, inklusive fast doskombination av elbasvir och grazoprevir, samt fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir (används för att behandla kronisk hepatit C-infektion)

Ta inte sildenafil med REYATAZ när sildenafil används för att behandla pulmonell arteriell hypertension. Sildenafil används också för att behandla erektil dysfunktion. Tala om för din läkare om du använder sildenafil för behandling av erektil dysfunktion.

Tala genast om för din läkare om detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

REYATAZ är inte något botemedel mot hiv-infektion. Du kan fortsätta att utveckla infektioner eller sjukdomar som är förknippade med hiv. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

För vissa människor kan speciell hänsyn behöva tas innan eller när man tar REYATAZ. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar REYATAZ och se till att din läkare känner till följande:

- om du har hepatit B eller C
- om du utvecklar tecken eller symtom på gallsten (smärta på höger sida av din mage)
- om du har blödarsjuka A eller B
- om du behöver hemodialys

REYATAZ kan påverka hur väl dina njurar fungerar.

Njursten har rapporterats hos patienter som tar REYATAZ. Informera din läkare omedelbart om du utvecklar tecken och symtom på njursten (smärta i sidan, blod i urinen, smärta när du kissar).

Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner (infektioner som uppträder på grund av att immunförsvaret är nedsatt), kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv- infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Ökad mängd av gallfärgämne i blodet (hyperbilirubinemi) har inträffat hos patienter som får REYATAZ. Tecken på detta kan vara en mild guldfärgning av hud eller ögon. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Allvarliga hudutslag inklusive Stevens-Johnson syndrom har rapporterats hos patienter som tar REYATAZ. Informera din läkare omedelbart om du utvecklar hudutslag.

Om du upplever att ditt hjärta slår annorlunda (förändringar i hjärtrytmen), tala om det för din läkare. Barn som får REYATAZ kan behöva få sitt hjärta övervakat. Detta bestäms av ditt barns läkare.

Barn

Ge inte detta läkemedel till barn som är yngre än 3 månader och som väger mindre än 5 kg. Användning av REYATAZ hos barn yngre än 3 månader och som väger mindre än 5 kg har inte studerats på grund av risken för allvarliga komplikationer.

Andra läkemedel och REYATAZ

Du får inte ta REYATAZ tillsammans med vissa mediciner. Dessa står listade under Ta inte REYATAZ, vid början av avsnitt 2.

Det finns andra mediciner som kanske inte bör tas tillsammans med REYATAZ. Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är speciellt viktigt att nämna dessa:

- andra mediciner för att behandla hiv-infektion (t.ex. indinavir, nevirapin och efavirenz).
- boceprevir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (används för att behandla hepatit C)
- silfenadil, vardenafil eller tadalafil (används av män för att behandla impotens (erektil dysfunktion))
- om du tar preventivmedel (**p-piller**) med REYATAZ för att förhindra graviditet ska du ta det exakt enligt de instruktioner du får av din läkare och inte missa någon dos
- mediciner som används för behandling av sjukdomar som har samband med syran i magsäcken (t.ex. syraneutraliserande medel som ska tas 1 timme innan eller två timmar efter administrering av REYATAZ, H₂-blockerare som t.ex. famotidin och protonpumpshämmare som t.ex. omeprazol)
- mediciner som sänker blodtrycket, minskar hjärtfrekvensen eller påverkar hjärtrytmen (amiodaron, diltiazem, systemiskt lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin och fluvastatin (används för att sänka kolesterolnivån i blodet)
- salmeterol (används för att behandla astma)
- cyklosporin, takrolimus, och sirolimus (mediciner som minskar effekter av kroppens immunsystem)
- vissa antibiotika (rifabutin, klaritromycin)
- ketokonazol, itraconazol och vorikonazol (svampmedel)
- warfarin (antikoagulantia, används för att förhindra uppkomsten av blodproppar)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin (används för att behandla epilepsi)
- irinotekan (används för att behandla cancer)
- lugnande medel (t.ex. midazolam givet som injektion)
- buprenorfin (används för att behandla opioidmissbruk och smärta).

Vissa mediciner kan påverkas av ritonavir, en medicin som tas tillsammans med REYATAZ. Det är viktigt att tala om för din läkare om du tar flutikason eller budesonid (ges via näsan eller inhaleras för att behandla allergiska symtom eller astma).

REYATAZ med mat och dryck

Det är viktigt att du tar REYATAZ med mat (en måltid eller ett rejält mellanmål) då detta hjälper kroppen att ta upp medicinen.

Graviditet och amning

Om du är gravid, ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du använder detta läkemedel. Atazanavir, den aktiva substansen i REYATAZ, utsöndras i bröstmjölk. Patienter ska inte amma när de tar REYATAZ. Kvinnor som infekterats av hiv rekommenderas att inte amma eftersom viruset kan överföras genom bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Framför ej fordon och använd ej maskiner om du känner dig yr eller svimfärdig och kontakta din läkare omedelbart.

REYATAZ innehåller laktos

Om du har fått veta att du är överkänslig mot vissa sockerarter (t.ex. laktos) bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar REYATAZ

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. På så sätt kan du vara säker på att du får full effekt av din medicin och minskar risken för att viruset utvecklar resistens mot behandlingen.

Rekommenderad dos för vuxna av REYATAZ är 300 mg en gång dagligen tillsammans med 100 mg ritonavir och tillsammans med föda och i kombination med andra anti-hiv-mediciner.

Läkaren kan justera dosen av REYATAZ beroende på den anti-hiv-behandling du har.

För barn (från 6 till mindre än 18 år) avgör ditt barns läkare dosen baserat på ditt barns vikt.

Dosen REYATAZ kapslar för barn beräknas utifrån kroppsvikten och tas en gång per dag tillsammans med föda och 100 mg ritonavir som visas nedan:

Kroppsvikt (kg)	REYATAZ dos en gång per dag (mg)	Ritonavir dos* en gång per dag (mg)
15- mindre än 35	200	100
Minst 35	300	100

*Ritonavir kapslar, tablett eller oral lösning kan användas.

REYATAZ finns också tillgängligt som oralt pulver för användning hos barn som är minst 3 månader gamla och väger minst 5 kg. Byte till REYATAZ kapslar från REYATAZ oralt pulver uppmuntras så fort patienten är benägen att svälja kapslar.

En dosändring kan vara nödvändig vid byte mellan oralt pulver och kapslar. Din läkare avgör den rätta dosen baserat på ditt barns vikt.

Det finns inga dosrekommendationer för REYATAZ hos barn som är yngre än 3 månader.

Ta REYATAZ kapslar med mat (en måltid eller ett rejält mellanmål). Svälj kapslarna hela. **Öppna inte kapslarna.**

Om du har tagit för stor mängd av REYATAZ

Gulfärgning av huden och/eller ögonen (gulsot) och oregelbunden hjärtrytm (QTc-förlängning) kan inträffa om du eller ditt barn tar för mycket REYATAZ.

Om du av misstag råkar ta fler REYATAZ kapslar än rekommenderat, kontakta omedelbart din hiv-läkare eller kontakta närmaste sjukhus för råd.

Om du har glömt att ta REYATAZ

Om du glömmet att ta en dos skall du ta den så snart som möjligt tillsammans med mat och sedan ta nästa dos på vanlig tid. Om det nästan är dags för din nästa dos, ta inte den glömda dosen. Vänta och tag nästa dos på vanlig tid. **Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.**

Om du slutar att ta REYATAZ

Sluta ej att ta REYATAZ innan du talat med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan REYATAZ orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hiv-infektion är det svårt att veta vilka biverkningar som orsakas av REYATAZ, av de andra mediciner du tar eller av själva hiv-infektionen. Tala om för din läkare om du märker någonting ovanligt med din hälsa.

Under hiv behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Tala omedelbart med din läkare om du utvecklar någon av följande allvarliga biverkningar:

- Hudutslag, klåda som ibland kan vara svår har rapporterats. Utslagen försvinner oftast inom 2 veckor utan någon ändring i din REYATAZ behandling. Svåra utslag kan utvecklas tillsammans med andra symtom som kan vara allvarliga. Sluta ta REYATAZ och tala med din läkare omedelbart om du får svåra utslag eller utslag med influensaliknande sjukdomssymptom, blåsor, feber, munsår, muskel- eller ledvärk, svullnad i ansiktet, inflammation i ögat som orsakar rodnad (konjunktivit), smärtsamma, varma, eller röda knölar (noduli).
- Gulfärgning av huden eller den vita delen av dina ögon som orsakas av höga nivåer av bilirubin i blodet har rapporterats som vanligt förekommande. Denna biverkning är oftast inte farlig hos vuxna och barn äldre än 3 månader; men skulle kunna vara ett symptom på ett allvarligt problem. Om din hud eller den vita delen av dina ögon blir gul, tala med din läkare omedelbart.
- Förändringar i hur ditt hjärta slår (förändringar i hjärtrytm) kan ibland ske. Tala med din läkare omedelbart om du blir yr, eller om du plötsligt svimmar. Dessa kan vara symtom på ett allvarligt hjärtproblem.
- Leverproblem är mindre vanligt. Din läkare bör göra blodtester innan du börjar REYATAZ och under behandlingen. Om du har leverproblem inklusive hepatit - eller C-infektion, kan du uppleva en försämring av dina leverbesvär. Tala med din läkare omedelbart om du får mörk (tefärgad) urin, klåda, gulfärgning av huden eller den vita delen av dina ögon, smärta runt magen, blekfärgad avföring eller illamående.
- Problem med gallblåsan är mindre vanligt hos personer som tar REYATAZ. Symtom på problem med gallblåsan kan omfatta smärta i högra eller i mitten av övre delen av magen, illamående, kräkningar, feber eller gulfärgning av huden eller den vita delen av ögonen.
- REYATAZ kan påverka hur väl dina njurar fungerar.
- Njursten är mindre vanligt hos personer som tar REYATAZ. Tala med din läkare omedelbart om du får symtom på njursten som kan omfatta smärta i nedre delen av ryggen eller nedre delen av magen, blod i urinen eller smärta när du kissar.

Övriga rapporterade biverkningar hos patienter behandlade med REYATAZ:

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 användare):

- huvudvärk
- kräkningar, diarré, magont, illamående, dyspepsi (dålig matsmältning)
- extrem trötthet

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 användare):

- perifer neuropati (domningar, kraftlöshet, stickningar eller värk i armar och ben)
- överkänslighet (allergisk reaktion)
- asteni (ovanlig trötthet eller kraftlöshet)
- viktnedgång, viktökning, anorexi (aptitlöshet), aptitökning
- depression, oro, sömnstörningar
- desorientering, minnesförlust, yrsel, sömnlighet, onormala drömmar
- synkope (svimning), hypertension (högt blodtryck)
- dyspné (andnöd)

- pankreatit (bukspottkörtelinflammation), gastrit (magkatarr), aftös stomatit (munsår och förkylningsutslag), dysgeusi (förändring av smakkänsla), flatulens (väderspänningar), muntorrhet, utspänd buk
- angioödem (allvarlig svullnad av huden och andra vävnader oftast läpparna eller ögonen)
- alopeci (håravfall), klåda
- muskelatrofi (muskelförtvinning), artralgi (ledvärk), myalgi (muskelsmärta)
- interstitiell nefrit (njurinflammation), hematuri (blod i urinen), proteinuri (ökad proteinmängd i urinen), pollakisuri (ökad urinering)
- gynekomasti (brösförstoring hos män)
- bröstkorgssmärta, sjukdomskänsla, feber
- sömnlöshet

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1 000 användare):

- onormal gång
- ödem (svullnad)
- hepatosplenomegali (förstoring av levern och mjälten)
- myopati (muskelsmärta, muskelsvaghet, icke orsakat av motion)
- njursmärta

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det **nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur REYATAZ ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten, kartongen eller blisterkartan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är atazanavir. Varje kapsel innehåller 150 mg atazanavir (som sulfat).
- Övriga innehållsämnen är kros повідon, laktosmonohydrat och magnesiumstearat. Kapselskalet och tryckfärgen innehåller gelatin, shellack, ammoniumhydroxid, simetikon, propylenglykol, indigokarmin (E132) och titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Varje kapsel REYATAZ 150 mg innehåller 150 mg atazanavir.

Ogenomskinlig blå och ljusblå kapsel märkt med vit och blå tryckfärg med "BMS 150 mg" på ena halvan och med "3624" på andra halvan.

REYATAZ 150 mg hårda kapslar levereras i burkar om 60 kapslar.

REYATAZ 150 mg hårda kapslar levereras också i blisterkartor i förpackningar om 60 kapslar.

Det kan dock hända att inte alla förpackningsstorlekar finns tillgängliga i alla länder.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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 S. 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

Denna bipacksedeln ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

REYATAZ 200 mg hårda kapslar atazanavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra.
Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad REYATAZ är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar REYATAZ
3. Hur du tar REYATAZ
4. Eventuella biverkningar
5. Hur REYATAZ ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad REYATAZ är och vad det används för

REYATAZ är en antiviral (eller antiretroviral) medicin. Den tillhör en grupp som kallas *proteashämmare*, som kontrollerar humant immunbristvirus (hiv)-infektionen genom att blockera ett protein som hiv-viruset behöver för att föröka sig. De verkar genom att minska antalet hiv-virus i blodet och detta i sin tur stärker ditt immunsystem. På detta sätt minskar REYATAZ risken för att sjukdomar, som är förknippade med hiv, ska utvecklas.

REYATAZ kapslar kan användas av vuxna och barn från 6 år och äldre. Din läkare har ordinerat REYATAZ åt dig eftersom du infekterats av hiv som kan orsaka förvärvat immunbristsyndrom (AIDS). Den ordinerar vanligtvis tillsammans med andra anti-hiv-mediciner. Din läkare kommer att diskutera med dig vilka kombinationer av dessa mediciner som tillsammans med REYATAZ är bäst för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar REYATAZ

Ta inte REYATAZ

- om du är allergisk (överkänslig) mot atazanavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har måttliga till svåra leverproblem. Din läkare kommer att bedömma hur allvarlig din leversjukdom är innan beslut tas om du kan ta REYATAZ.
- om du tar några av dessa mediciner: se även *Användning av andra läkemedel med REYATAZ*
 - Rifampicin, (ett antibiotikum som används för att behandla tuberkulos)
 - astemizol eller terfenadin (används ofta för att behandla allergiska symtom, dessa mediciner kan vara receptfria); cisaprid (används för att behandla sura uppstötningar (halsbränna)); pimoqid (används för att behandla schizofreni); kinidin eller bepridil (används för att korrigera hjärtrytmen); ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (används för att behandla huvudvärk) och alfuzosin (används för att behandla prostataförstoring)
 - quetiapin (används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom och svår depression); lurasidon (används för att behandla schizofreni)
 - mediciner som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*, ett naturläkemedel)

- triazolam och oralt (tas via munnen) midazolam (används som sömmedel och/eller för att minska oro).
- simvastatin och lovastatin (används för att sänka kolesterolnivån i blodet)
- produkter som innehåller grazoprevir, inklusive fast doskombination av elbasvir och grazoprevir, samt fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir (används för att behandla kronisk hepatit C-infektion)

Ta inte sildenafil med REYATAZ när sildenafil används för att behandla pulmonell arteriell hypertension. Sildenafil används också för att behandla erektil dysfunktion. Tala om för din läkare om du använder sildenafil för behandling av erektil dysfunktion.

Tala genast om för din läkare om detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

REYATAZ är inte något botemedel mot hiv-infektion. Du kan fortsätta att utveckla infektioner eller sjukdomar som är förknippade med hiv. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

För vissa människor kan speciell hänsyn behöva tas innan eller när man tar REYATAZ. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar REYATAZ och se till att din läkare känner till följande:

- om du har hepatit B eller C
- om du utvecklar tecken eller symtom på gallsten (smärta på höger sida av din mage)
- om du har blodarsjuka A eller B
- om du behöver hemodialys

REYATAZ kan påverka hur väl dina njurar fungerar.

Njursten har rapporterats hos patienter som tar REYATAZ. Informera din läkare omedelbart om du utvecklar tecken och symtom på njursten (smärta i sidan, blod i urinen, smärta när du kissar).

Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner (infektioner som uppträder på grund av att immunförsvaret är nedsatt), kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv- infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Ökad mängd av gallfärgämne i blodet (hyperbilirubinemi) har inträffat hos patienter som får REYATAZ. Tecken på detta kan vara en mild gulfärgning av hud eller ögon. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Allvarliga hudutslag inklusive Stevens-Johnson syndrom har rapporterats hos patienter som tar REYATAZ. Informera din läkare omedelbart om du utvecklar hudutslag.

Om du upplever att ditt hjärta slår annorlunda (förändringar i hjärtrytmen), tala om det för din läkare. Barn som får REYATAZ kan behöva få sitt hjärta övervakat. Detta bestäms av ditt barns läkare.

Barn

Ge inte detta läkemedel till barn som är yngre än 3 månader och som väger mindre än 5 kg. Användning av REYATAZ hos barn yngre än 3 månader och som väger mindre än 5 kg har inte studerats på grund av risken för allvarliga komplikationer.

Andra läkemedel och REYATAZ

Du får inte ta REYATAZ tillsammans med vissa mediciner. Dessa står listade under Ta inte REYATAZ, vid början av avsnitt 2.

Det finns andra mediciner som kanske inte bör tas tillsammans med REYATAZ. Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är speciellt viktigt att nämna dessa:

- andra mediciner för att behandla hiv-infektion (t.ex. indinavir, nevirapin och efavirenz).
- boceprevir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (används för att behandla hepatit C)
- silfenadil, vardenafil eller tadalafil (används av män för att behandla impotens (erektil dysfunktion))
- om du tar preventivmedel (**p-piller**) med REYATAZ för att förhindra graviditet ska du ta det exakt enligt de instruktioner du får av din läkare och inte missa någon dos
- mediciner som används för behandling av sjukdomar som har samband med syran i magsäcken (t.ex. syraneutraliserande medel som ska tas 1 timme innan eller två timmar efter administrering av REYATAZ, H₂-blockerare som t.ex. famotidin och protonpumpshämmare som t.ex. omeprazol)
- mediciner som sänker blodtrycket, minskar hjärtfrekvensen eller påverkar hjärtrytmen (amiodaron, diltiazem, systemiskt lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin och fluvastatin (används för att sänka kolesterolnivån i blodet)
- salmeterol (används för att behandla astma)
- cyklosporin, takrolimus, och sirolimus (mediciner som minskar effekter av kroppens immunsystem)
- vissa antibiotika (rifabutin, klaritromycin)
- ketokonazol, itraconazol och vorikonazol (svampmedel)
- warfarin (antikoagulantia, används för att förhindra uppkomsten av blodproppar)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin (används för att behandla epilepsi)
- irinotekan (används för att behandla cancer)
- lugnande medel (t.ex. midazolam givet som injektion)
- buprenorfin (används för att behandla opioidmissbruk och smärta).

Vissa mediciner kan påverkas av ritonavir, en medicin som tas tillsammans med REYATAZ. Det är viktigt att tala om för din läkare om du tar flutikason eller budesonid (ges via näsan eller inhaleras för att behandla allergiska symtom eller astma).

REYATAZ med mat och dryck

Det är viktigt att du tar REYATAZ med mat (en måltid eller ett rejält mellanmål) då detta hjälper kroppen att ta upp medicinen.

Graviditet och amning

Om du är gravid, ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du använder detta läkemedel. Atazanavir, den aktiva substansen i REYATAZ, utsöndras i bröstmjölk. Patienter ska inte amma när de tar REYATAZ. Kvinnor som infekterats av hiv rekommenderas att inte amma eftersom viruset kan överföras genom bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Framför ej fordon och använd ej maskiner om du känner dig yr eller svimfärdig och kontakta din läkare omedelbart.

REYATAZ innehåller laktos

Om du har fått veta att du är överkänslig mot vissa sockerarter (t.ex. laktos) bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar REYATAZ

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. På så sätt kan du vara säker på att du får full effekt av din medicin och minskar risken för att viruset utvecklar resistens mot behandlingen.

Rekommenderad dos för vuxna av REYATAZ är 300 mg en gång dagligen tillsammans med 100 mg ritonavir och tillsammans med föda och i kombination med andra anti-hiv-mediciner.

Läkaren kan justera dosen av REYATAZ beroende på den anti-hiv-behandling du har.

För barn (från 6 till mindre än 18 år) avgör ditt barns läkare dosen baserat på ditt barns vikt.

Dosen REYATAZ kapslar för barn beräknas utifrån kroppsvikten och tas en gång per dag tillsammans med föda och 100 mg ritonavir som visas nedan:

Kroppsvikt (kg)	REYATAZ dos en gång per dag (mg)	Ritonavir dos* en gång per dag (mg)
15- mindre än 35	200	100
Minst 35	300	100

*Ritonavir kapslar, tablettor eller oral lösning kan användas.

REYATAZ finns också tillgängligt som oralt pulver för användning hos barn som är minst 3 månader gamla och väger minst 5 kg. Byte till REYATAZ kapslar från REYATAZ oralt pulver uppmuntras så fort patienten är benägen att svälja kapslar.

En dosändring kan vara nödvändig vid byte mellan oralt pulver och kapslar. Din läkare avgör den rätta dosen baserat på ditt barns vikt.

Det finns inga dosrekommendationer för REYATAZ hos barn som är yngre än 3 månader.

Ta REYATAZ kapslar med mat (en måltid eller ett rejält mellanmål). Svälj kapslarna hela. **Öppna inte kapslarna.**

Om du har tagit för stor mängd av REYATAZ

Gulfärgning av huden och/eller ögonen (gulsot) och oregelbunden hjärtrytm (QTc-förlängning) kan inträffa om du eller ditt barn tar för mycket REYATAZ.

Om du av misstag råkar ta fler REYATAZ kapslar än rekommenderat, kontakta omedelbart din hiv-läkare eller kontakta närmaste sjukhus för råd.

Om du har glömt att ta REYATAZ

Om du glömmet att ta en dos skall du ta den så snart som möjligt tillsammans med mat och sedan ta nästa dos på vanlig tid. Om det nästan är dags för din nästa dos, ta inte den glömda dosen. Vänta och tag nästa dos på vanlig tid. **Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.**

Om du slutar att ta REYATAZ

Sluta ej att ta REYATAZ innan du talat med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan REYATAZ orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hiv-infektion är det svårt att veta vilka biverkningar som orsakas av REYATAZ, av de andra mediciner du tar eller av själva hiv-infektionen. Tala om för din läkare om du märker någonting ovanligt med din hälsa.

Under hiv behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Tala omedelbart med din läkare om du utvecklar någon av följande allvarliga biverkningar:

- Hudutslag, klåda som ibland kan vara svår har rapporterats. Utslagen försvinner oftast inom 2 veckor utan någon ändring i din REYATAZ behandling. Svåra utslag kan utvecklas tillsammans med andra symtom som kan vara allvarliga. Sluta ta REYATAZ och tala med din läkare omedelbart om du får svåra utslag eller utslag med influensaliknande sjukdomssymptom, blåsor, feber, munsår, muskel- eller ledvärk, svullnad i ansiktet, inflammation i ögat som orsakar rodnad (konjunktivit), smärtsamma, varma, eller röda knölar (noduli).
- Gulfärgning av huden eller den vita delen av dina ögon som orsakas av höga nivåer av bilirubin i blodet har rapporterats som vanligt förekommande. Denna biverkning är oftast inte farlig hos vuxna och barn äldre än 3 månader; men skulle kunna vara ett symptom på ett allvarligt problem. Om din hud eller den vita delen av dina ögon blir gul, tala med din läkare omedelbart.
- Förändringar i hur ditt hjärta slår (förändringar i hjärtrytm) kan ibland ske. Tala med din läkare omedelbart om du blir yr, eller om du plötsligt svimmar. Dessa kan vara symptom på ett allvarligt hjärtproblem.
- Leverproblem är mindre vanligt. Din läkare bör göra blodtester innan du börjar REYATAZ och under behandlingen. Om du har leverproblem inklusive hepatit - eller C-infektion, kan du uppleva en försämring av dina leverbesvär. Tala med din läkare omedelbart om du får mörk (tefärgad) urin, klåda, gulfärgning av huden eller den vita delen av dina ögon, smärta runt magen, blekfärgad avföring eller illamående.
- Problem med gallblåsan är mindre vanligt hos personer som tar REYATAZ. Symtom på problem med gallblåsan kan omfatta smärta i högra eller i mitten av övre delen av magen, illamående, kräkningar, feber eller gulfärgning av huden eller den vita delen av ögonen.
- REYATAZ kan påverka hur väl dina njurar fungerar.
- Njursten är mindre vanligt hos personer som tar REYATAZ. Tala med din läkare omedelbart om du får symptom på njursten som kan omfatta smärta i nedre delen av ryggen eller nedre delen av magen, blod i urinen eller smärta när du kissar.

Övriga rapporterade biverkningar hos patienter behandlade med REYATAZ:

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 användare):

- huvudvärk
- kräkningar, diarré, magont, illamående, dyspepsi (dålig matsmältning)
- extrem trötthet

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 användare):

- perifer neuropati (domningar, kraftlöshet, stickningar eller värk i armar och ben)
- överkänslighet (allergisk reaktion)
- asteni (ovanlig trötthet eller kraftlöshet)
- viktninskning, viktökning, anorexi (aptitlöshet), aptitökning
- depression, oro, sömnstörningar
- desorientering, minnesförlust, yrsel, sömnlighet, onormala drömmar
- synkope (svimning), hypertension (høgt blodtryck)
- dyspné (andnød)

- pankreatit (bukspottkörtelinflammation), gastrit (magkatarr), aftös stomatit (munsår och förkylningsutslag), dysgeusi (förändring av smakkänsla), flatulens (väderspänningar), muntorrhet, utspänd buk
- angioödem (allvarlig svullnad av huden och andra vävnader oftast läpparna eller ögonen)
- alopeci (håravfall), klåda
- muskelatrofi (muskelförtvinning), artralgi (ledvärk), myalgi (muskelsmärta)
- interstitiell nefrit (njurinflammation), hematuri (blod i urinen), proteinuri (ökad proteinmängd i urinen), pollakisuri (ökad urinering)
- gynekomasti (brösförstoring hos män)
- bröstkorgssmärter, sjukdomskänsla, feber
- sömnlöshet

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1 000 användare):

- onormal gång
- ödem (svullnad)
- hepatosplenomegali (förstoring av levern och mjälten)
- myopati (muskelsmärter, muskelsvaghet, icke orsakat av motion)
- njursmärter

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det **nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur REYATAZ ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten, kartongen eller blisterkartan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är atazanavir. Varje kapsel innehåller 200 mg atazanavir (som sulfat).
- Övriga innehållsämnen är kros повідon, laktosmonohydrat och magnesiumstearat. Kapselskalet och tryckfärgen innehåller gelatin, shellack, ammoniumhydroxid, simetikon, propylenglykol, indigokarmin (E132) och titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Varje kapsel REYATAZ 200 mg innehåller 200 mg atazanavir.

Ogenomskinlig blå kapsel märkt med vit tryckfärg, med "BMS 200 mg" på ena halvan och med "3631" på andra halvan.

REYATAZ 200 mg hårda kapslar levereras i burkar om 60 kapslar. En kartong innehåller antingen en eller tre burkar med 60 hårda kapslar.

REYATAZ 200 mg hårda kapslar levereras också i blisterkartor i förpackningar om 60 kapslar.

Det kan dock hända att inte alla förpackningsstorlekar finns tillgängliga i alla länder.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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 S. 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

Denna bipacksedeln ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

REYATAZ 300 mg hårda kapslar atazanavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra.
Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad REYATAZ är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar REYATAZ
3. Hur du tar REYATAZ
4. Eventuella biverkningar
5. Hur REYATAZ ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad REYATAZ är och vad det används för

REYATAZ är en antiviral (eller antiretroviral) medicin. Den tillhör en grupp som kallas *proteashämmare*, som kontrollerar humant immunbristvirus (hiv)-infektionen genom att blockera ett protein som hiv-viruset behöver för att föröka sig. De verkar genom att minska antalet hiv-virus i blodet och detta i sin tur stärker ditt immunsystem. På detta sätt minskar REYATAZ risken för att sjukdomar, som är förknippade med hiv, ska utvecklas.

REYATAZ kapslar kan användas av vuxna och barn från 6 år och äldre. Din läkare har ordinerat REYATAZ åt dig eftersom du infekterats av hiv som kan orsaka förvärvat immunbristsyndrom (AIDS). Den ordinerar vanligtvis tillsammans med andra anti-hiv-mediciner. Din läkare kommer att diskutera med dig vilka kombinationer av dessa mediciner som tillsammans med REYATAZ är bäst för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar REYATAZ

Ta inte REYATAZ

- **om du är allergisk (överkänslig)** mot atazanavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- **om du har måttliga till svåra leverproblem.** Din läkare kommer att bedömma hur allvarlig din leversjukdom är innan beslut tas om du kan ta REYATAZ.
- **om du tar några av dessa mediciner:** se även *Användning av andra läkemedel med REYATAZ*
 - Rifampicin, (ett antibiotikum som används för att behandla tuberkulos)
 - astemizol eller terfenadin (används ofta för att behandla allergiska symtom, dessa mediciner kan vara receptfria); cisaprid (används för att behandla sura uppstötningar (halsbränna)); pimozyd (används för att behandla schizofreni); kinidin eller bepridil (används för att korrigerar hjärtrytmen); ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (används för att behandla huvudvärk) och alfuzosin (används för att behandla prostataförstoring)
 - quetiapin (används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom och svår depression); lurasidon (används för att behandla schizofreni)
 - mediciner som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*, ett naturläkemedel)

- triazolam och oralt (tas via munnen) midazolam (används som sömmedel och/eller för att minska oro).
- simvastatin och lovastatin (används för att sänka kolesterolnivån i blodet)
- produkter som innehåller grazoprevir, inklusive fast doskombination av elbasvir och grazoprevir, samt fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir (används för att behandla kronisk hepatit C-infektion)

Ta inte sildenafil med REYATAZ när sildenafil används för att behandla pulmonell arteriell hypertension. Sildenafil används också för att behandla erektil dysfunktion. Tala om för din läkare om du använder sildenafil för behandling av erektil dysfunktion.

Tala genast om för din läkare om detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

REYATAZ är inte något botemedel mot hiv-infektion. Du kan fortsätta att utveckla infektioner eller sjukdomar som är förknippade med hiv. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

För vissa människor kan speciell hänsyn behöva tas innan eller när man tar REYATAZ. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar REYATAZ och se till att din läkare känner till följande:

- om du har hepatit B eller C
- om du utvecklar tecken eller symtom på gallsten (smärta på höger sida av din mage)
- om du har blodarsjuka A eller B
- om du behöver hemodialys

REYATAZ kan påverka hur väl dina njurar fungerar.

Njursten har rapporterats hos patienter som tar REYATAZ. Informera din läkare omedelbart om du utvecklar tecken och symtom på njursten (smärta i sidan, blod i urinen, smärta när du kissar).

Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner (infektioner som uppträder på grund av att immunförsvaret är nedsatt), kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv- infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Ökad mängd av gallfärgämne i blodet (hyperbilirubinemi) har inträffat hos patienter som får REYATAZ. Tecken på detta kan vara en mild gulfärgning av hud eller ögon. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Allvarliga hudutslag inklusive Stevens-Johnson syndrom har rapporterats hos patienter som tar REYATAZ. Informera din läkare omedelbart om du utvecklar hudutslag.

Om du upplever att ditt hjärta slår annorlunda (förändringar i hjärtrytmen), tala om det för din läkare. Barn som får REYATAZ kan behöva få sitt hjärta övervakat. Detta bestäms av ditt barns läkare.

Barn

Ge inte detta läkemedel till barn som är yngre än 3 månader och som väger mindre än 5 kg. Användning av REYATAZ hos barn yngre än 3 månader och som väger mindre än 5 kg har inte studerats på grund av risken för allvarliga komplikationer.

Andra läkemedel och REYATAZ

Du får inte ta REYATAZ tillsammans med vissa mediciner. Dessa står listade under Ta inte REYATAZ, vid början av avsnitt 2.

Det finns andra mediciner som kanske inte bör tas tillsammans med REYATAZ. Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är speciellt viktigt att nämna dessa:

- andra mediciner för att behandla hiv-infektion (t.ex. indinavir, nevirapin och efavirenz).
- boceprevir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (används för att behandla hepatit C)
- silfenadil, vardenafil eller tadalafil (används av män för att behandla impotens (erektil dysfunktion))
- om du tar preventivmedel (**p-piller**) med REYATAZ för att förhindra graviditet ska du ta det exakt enligt de instruktioner du får av din läkare och inte missa någon dos
- mediciner som används för behandling av sjukdomar som har samband med syran i magsäcken (t.ex. Syraneutraliserande medel som ska tas 1 timme innan eller två timmar efter administrering av REYATAZ, H₂-blockerare som t.ex. famotidin och protonpumpshämmare som t.ex. omeprazol)
- mediciner som sänker blodtrycket, minskar hjärtfrekvensen eller påverkar hjärtrytmen (amiodaron, diltiazem, systemiskt lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin och fluvastatin (används för att sänka kolesterolnivån i blodet)
- salmeterol (används för att behandla astma)
- cyklosporin, takrolimus, och sirolimus (mediciner som minskar effekter av kroppens immunsystem)
- vissa antibiotika (rifabutin, klaritromycin)
- ketokonazol, itraconazol och vorikonazol (svampmedel)
- warfarin (antikoagulantia, används för att förhindra uppkomsten av blodproppar)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin (används för att behandla epilepsi)
- irinotekan (används för att behandla cancer)
- lugnande medel (t.ex. midazolam givet som injektion)
- buprenorfin (används för att behandla opioidmissbruk och smärta).

Vissa mediciner kan påverkas av ritonavir, en medicin som tas tillsammans med REYATAZ. Det är viktigt att tala om för din läkare om du tar flutikason eller budesonid (ges via näsan eller inhaleras för att behandla allergiska symtom eller astma).

REYATAZ med mat och dryck

Det är viktigt att du tar REYATAZ med mat (en måltid eller ett rejält mellanmål) då detta hjälper kroppen att ta upp medicinen.

Graviditet och amning

Om du är gravid, ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du använder detta läkemedel. Atazanavir, den aktiva substansen i REYATAZ, utsöndras i bröstmjölk. Patienter ska inte amma när de tar REYATAZ. Kvinnor som infekterats av hiv rekommenderas att inte amma eftersom viruset kan överföras genom bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Framför ej fordon och använd ej maskiner om du känner dig yr eller svimfärdig och kontakta din läkare omedelbart.

REYATAZ innehåller laktos

Om du har fått veta att du är överkänslig mot vissa sockerarter (t.ex. laktos) bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar REYATAZ

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. På så sätt kan du vara säker på att du får full effekt av din medicin och minskar risken för att viruset utvecklar resistens mot behandlingen.

Rekommenderad dos för vuxna av REYATAZ är 300 mg en gång dagligen tillsammans med 100 mg ritonavir och tillsammans med föda och i kombination med andra anti-hiv-mediciner.

Läkaren kan justera dosen av REYATAZ beroende på den anti-hiv-behandling du har.

För barn (från 6 till mindre än 18 år) avgör ditt barns läkare dosen baserat på ditt barns vikt.

Dosen REYATAZ kapslar för barn beräknas utifrån kroppsvikten och tas en gång per dag tillsammans med föda och 100 mg ritonavir som visas nedan:

Kroppsvikt (kg)	REYATAZ dos en gång per dag (mg)	Ritonavir dos* en gång per dag (mg)
15- mindre än 35	200	100
Minst 35	300	100

*Ritonavir kapslar, tablett eller oral lösning kan användas.

REYATAZ finns också tillgängligt som oralt pulver för användning hos barn som är minst 3 månader gamla och väger minst 5 kg. Byte till REYATAZ kapslar från REYATAZ oralt pulver uppmuntras så fort patienten är benägen att svälja kapslar.

En dosändring kan vara nödvändig vid byte mellan oralt pulver och kapslar. Din läkare avgör den rätta dosen baserat på ditt barns vikt.

Det finns inga dosrekommendationer för REYATAZ hos barn som är yngre än 3 månader.

Ta REYATAZ kapslar med mat (en måltid eller ett rejält mellanmål). Svälj kapslarna hela. **Öppna inte kapslarna.**

Om du har tagit för stor mängd av REYATAZ

Gulfärgning av huden och/eller ögonen (gulst) och oregelbunden hjärtrytm (QTc-förlängning) kan inträffa om du eller ditt barn tar för mycket REYATAZ.

Om du av misstag råkar ta fler REYATAZ kapslar än rekommenderat, kontakta omedelbart din hiv-läkare eller kontakta närmaste sjukhus för råd.

Om du har glömt att ta REYATAZ

Om du glömmet att ta en dos skall du ta den så snart som möjligt tillsammans med mat och sedan ta nästa dos på vanlig tid. Om det nästan är dags för din nästa dos, ta inte den glömda dosen. Vänta och tag nästa dos på vanlig tid. **Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.**

Om du slutar att ta REYATAZ

Sluta ej att ta REYATAZ innan du talat med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan REYATAZ orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hiv-infektion är det svårt att veta vilka biverkningar som orsakas av REYATAZ, av de andra mediciner du tar eller av själva hiv-infektionen. Tala om för din läkare om du märker någonting ovanligt med din hälsa.

Under hiv behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Tala omedelbart med din läkare om du utvecklar någon av följande allvarliga biverkningar:

- Hudutslag, klåda som ibland kan vara svår har rapporterats. Utslagen försvinner oftast inom 2 veckor utan någon ändring i din REYATAZ behandling. Svåra utslag kan utvecklas tillsammans med andra symtom som kan vara allvarliga. Sluta ta REYATAZ och tala med din läkare omedelbart om du får svåra utslag eller utslag med influensaliknande sjukdomssymptom, blåsor, feber, munsår, muskel- eller ledvärk, svullnad i ansiktet, inflammation i ögat som orsakar rodnad (konjunktivit), smärtsamma, varma, eller röda knölar (noduli).
- Gulfärgning av huden eller den vita delen av dina ögon som orsakas av höga nivåer av bilirubin i blodet har rapporterats som vanligt förekommande. Denna biverkning är oftast inte farlig hos vuxna och barn äldre än 3 månader; men skulle kunna vara ett symptom på ett allvarligt problem. Om din hud eller den vita delen av dina ögon blir gul, tala med din läkare omedelbart.
- Förändringar i hur ditt hjärta slår (förändringar i hjärtrytm) kan ibland ske. Tala med din läkare omedelbart om du blir yr, eller om du plötsligt svimmar. Dessa kan vara symtom på ett allvarligt hjärtproblem.
- Leverproblem är mindre vanligt. Din läkare bör göra blodtester innan du börjar REYATAZ och under behandlingen. Om du har leverproblem inklusive hepatit - eller C-infektion, kan du uppleva en försämring av dina leverbesvär. Tala med din läkare omedelbart om du får mörk (tefärgad) urin, klåda, gulfärgning av huden eller den vita delen av dina ögon, smärta runt magen, blekfärgad avföring eller illamående.
- Problem med gallblåsan är mindre vanligt hos personer som tar REYATAZ. Symtom på problem med gallblåsan kan omfatta smärta i högra eller i mitten av övre delen av magen, illamående, kräkningar, feber eller gulfärgning av huden eller den vita delen av ögonen.
- REYATAZ kan påverka hur väl dina njurar fungerar.
- Njursten är mindre vanligt hos personer som tar REYATAZ. Tala med din läkare omedelbart om du får symtom på njursten som kan omfatta smärta i nedre delen av ryggen eller nedre delen av magen, blod i urinen eller smärta när du kissar.

Övriga rapporterade biverkningar hos patienter behandlade med REYATAZ:

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 användare):

- huvudvärk
- kräkningar, diarré, magont, illamående, dyspepsi (dålig matsmältning)
- extrem trötthet

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 användare):

- perifer neuropati (domningar, kraftlöshet, stickningar eller värk i armar och ben)
- överkänslighet (allergisk reaktion)
- asteni (ovanlig trötthet eller kraftlöshet)
- viktnedgång, viktökning, anorexi (aptitlöshet), aptitökning
- depression, oro, sömnstörningar
- desorientering, minnesförlust, yrsel, sömnlighet, onormala drömmar
- synkope (svimning), hypertension (högt blodtryck)
- dyspné (andnöd)

- pankreatit (bukspottkörtelinflammation), gastrit (magkatarr), aftös stomatit (munsår och förkylningsutslag), dysgeusi (förändring av smakkänsla), flatulens (väderspänningar), muntorrhet, utspänd buk
- angioödem (allvarlig svullnad av huden och andra vävnader oftast läpparna eller ögonen)
- alopeci (håravfall), klåda
- muskelatrofi (muskelförtvinning), artralgi (ledvärk), myalgi (muskelsmärta)
- interstitiell nefrit (njurinflammation), hematuri (blod i urinen), proteinuri (ökad proteinmängd i urinen), pollakisuri (ökad urinering)
- gynekomasti (brösförstoring hos män)
- bröstkorgssmärter, sjukdomskänsla, feber
- sömnlöshet

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1 000 användare):

- onormal gång
- ödem (svullnad)
- hepatosplenomegali (förstoring av levern och mjälten)
- myopati (muskelsmärter, muskelsvaghet, icke orsakat av motion)
- njursmärter

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det **nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur REYATAZ ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten, kartongen eller blisterkartan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är atazanavir. Varje kapsel innehåller 300 mg atazanavir (som sulfat).
- Övriga innehållsämnen är kros повідon, laktosmonohydrat och magnesiumstearat. Kapselskalet och tryckfärgen innehåller gelatin, shellack, ammoniumhydroxid, simetikon, röd järnoxid, svart järnoxid, gul järnoxid, propylenglykol, indigokarmin (E132) och titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Varje kapsel REYATAZ 300 mg innehåller 300 mg atazanavir.

Ogenomskinlig röd och blå kapsel märkt med vit tryckfärg, med "BMS 300 mg" på ena halvan och med "3622" på andra halvan.

REYATAZ 300 mg hårda kapslar levereras i burkar om 30 kapslar. En kartong innehåller antingen en eller tre burkar med 30 hårda kapslar.

REYATAZ 300 mg hårda kapslar levereras också i blisterkartor i förpackningar om 30 kapslar.

Det kan dock hända att inte alla förpackningsstorlekar finns tillgängliga i alla länder.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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 S. 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

Denna bipacksedeln ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

REYATAZ 50 mg oralt pulver atazanavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra.
Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad REYATAZ är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar REYATAZ
3. Hur du tar REYATAZ
4. Eventuella biverkningar
5. Hur REYATAZ ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad REYATAZ är och vad det används för

REYATAZ är en antiviral (eller antiretroviral) medicin. Den tillhör en grupp som kallas *proteashämmare*, som kontrollerar humant immunbristvirus (hiv)-infektionen genom att blockera ett protein som hiv-viruset behöver för att föröka sig. De verkar genom att minska antalet hiv-virus i blodet och detta i sin tur stärker ditt immunsystem. På detta sätt minskar REYATAZ risken för att sjukdomar, som är förknippade med hiv, ska utvecklas.

REYATAZ oralt pulver kan användas av barn från 3 månaders ålder och som väger minst 5 kg (se avsnitt 3 Hur du tar REYATAZ). Din läkare har ordinerat REYATAZ åt dig eftersom du infekterats av hiv som kan orsaka förvärvat immunbristsyndrom (AIDS). REYATAZ ska alltid användas med en låg dos av ritonavir och i kombination med andra läkemedel mot HIV. Din läkare kommer att diskutera med dig vilka kombinationer av dessa mediciner som tillsammans med REYATAZ är bäst för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar REYATAZ

Ta inte REYATAZ

- **om du är allergisk (överkänslig)** mot atazanavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- **om du har måttliga till svåra leverproblem.** Din läkare kommer att bedöma hur allvarlig din leversjukdom är innan beslut tas om du kan ta REYATAZ.
- **om du tar några av dessa mediciner:** se även *Användning av andra läkemedel med REYATAZ*
 - Rifampicin, (ett antibiotikum som används för att behandla tuberkulos)
 - astemizol eller terfenadin (används ofta för att behandla allergiska symtom, dessa mediciner kan vara receptfria); cisaprid (används för att behandla sura uppstötningar (halsbränna)); pimoqid (används för att behandla schizofreni); kinidin eller bepridil (används för att korrigera hjärtrytmen); ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (används för att behandla huvudvärk) och alfuzosin (används för att behandla prostataförstoring)
 - quetiapin (används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom och svår depression); lurasidon (används för att behandla schizofreni)
 - mediciner som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*, ett naturläkemedel)

- triazolam och oralt (tas via munnen) midazolam (används som sömnmedel och/eller för att minska oro).
- simvastatin och lovastatin (används för att sänka kolesterolnivån i blodet)
- produkter som innehåller grazoprevir, inklusive fast doskombination av elbasvir och grazoprevir, samt fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir (används för att behandla kronisk hepatit C-infektion)

Ta inte sildenafil med REYATAZ när sildenafil används för att behandla pulmonell arteriell hypertension. Sildenafil används också för att behandla erektil dysfunktion. Tala om för din läkare om du använder sildenafil för behandling av erektil dysfunktion.

Tala genast om för din läkare om detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

REYATAZ är inte något botemedel mot hiv-infektion. Du kan fortsätta att utveckla infektioner eller sjukdomar som är förknippade med hiv. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

För vissa människor kan speciell hänsyn behöva tas innan eller när man tar REYATAZ. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar REYATAZ och se till att din läkare känner till följande:

- om du har hepatit B eller C
- om du utvecklar tecken eller symptom på gallsten (smärta på höger sida av din mage)
- om du har blödarsjuka A eller B
- om du behöver hemodialys

REYATAZ kan påverka hur väl dina njurar fungerar.

Njursten har rapporterats hos patienter som tar REYATAZ. Informera din läkare omedelbart om du utvecklar tecken och symptom på njursten (smärta i sidan, blod i urinen, smärta när du kissar).

Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner (infektioner som uppträder på grund av att immunförsvaret är nedsatt), kan tecken och symptom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symptom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symptom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symptom på infektion. Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv- infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symptom på infektion eller andra symptom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symptom.

Ökad mängd av gallfärgämne i blodet (hyperbilirubinemi) har inträffat hos patienter som får REYATAZ. Tecken på detta kan vara en mild gulfärgning av hud eller ögon. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symptom.

Allvarliga hudutslag inklusive Stevens-Johnson syndrom har rapporterats hos patienter som tar REYATAZ. Informera din läkare omedelbart om du utvecklar hudutslag.

Om du upplever att ditt hjärta slår annorlunda (förändringar i hjärtrytmen), tala om det för din läkare. Barn som får REYATAZ kan behöva få sitt hjärta övervakat. Detta bestäms av ditt barns läkare.

Barn

Ge inte detta läkemedel till barn som är yngre än 3 månader och som väger mindre än 5 kg. Användning av REYATAZ hos barn yngre än 3 månader och som väger mindre än 5 kg har inte studerats på grund av risken för allvarliga komplikationer.

Andra läkemedel och REYATAZ

Du får inte ta REYATAZ tillsammans med vissa mediciner. Dessa står listade under Ta inte REYATAZ, vid början av avsnitt 2.

Det finns andra mediciner som kanske inte bör tas tillsammans med REYATAZ. Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är speciellt viktigt att nämna dessa:

- andra mediciner för att behandla hiv-infektion (t.ex. indinavir, nevirapin och efavirenz)
- boceprevir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (används för att behandla hepatit C)
- silfenadil, vardenafil eller tadalafil (används av män för att behandla impotens (erektil dysfunktion))
- om du tar preventivmedel (**p-piller**) med REYATAZ för att förhindra graviditet ska du ta det exakt enligt de instruktioner du får av din läkare och inte missa någon dos
- mediciner som används för behandling av sjukdomar som har samband med syran i magsäcken (t.ex. Syraneutraliserande medel som ska tas 1 timme innan eller två timmar efter administrering av REYATAZ, H₂-blockerare som t.ex. famotidin och protonpumpshämmare som t.ex. omeprazol)
- mediciner som sänker blodtrycket, minskar hjärtfrekvensen eller påverkar hjärtrytmen (amiodaron, diltiazem, systemiskt lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin och fluvastatin (används för att sänka kolesterolnivån i blodet)
- salmeterol (används för att behandla astma)
- cyklosporin, takrolimus, och sirolimus (mediciner som minskar effekter av kroppens immunsystem)
- vissa antibiotika (rifabutin, klaritromycin)
- ketokonazol, itrakonazol och vorikonazol (svampmedel)
- warfarin (antikoagulantia, används för att förhindra uppkomsten av blodproppar)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin (används för att behandla epilepsi)
- irinotekan (används för att behandla cancer)
- lugnande medel (t.ex. midazolam givet som injektion)
- buprenorfin (används för att behandla opioidmissbruk och smärta).

Vissa mediciner kan påverkas av ritonavir, en medicin som tas tillsammans med REYATAZ. Det är viktigt att tala om för din läkare om du tar flutikason eller budesonid (ges via näsan eller inhaleras för att behandla allergiska symtom eller astma).

REYATAZ med mat och dryck

Se avsnitt 3 Hur man tar REYATAZ.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Atazanavir, den aktiva substansen i REYATAZ, utsöndras i bröstmjölk. Patienter ska inte amma när de tar REYATAZ. Kvinnor som infekterats av hiv rekommenderas att inte amma eftersom viruset kan överföras genom bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Framför ej fordon och använd ej maskiner om du känner dig yr eller svimfärdig och kontakta din läkare omedelbart.

REYATAZ oralt pulver innehåller:

- 63 mg aspartam per dospåse. Aspartam utgör en källa för fenylalanin. Det kan vara skadligt om du har fenylketonuri, en sällsynt genetisk sjukdom då fenylalanin ackumuleras eftersom kroppen inte kan eliminera det ordentligt.
- 1,3 g sockaros per dospåse. Om du har fått veta av din läkare att ditt barn inte tål vissa sockerarter, kontakta läkare innan du ger detta läkemedel till ditt barn.

3. Hur du tar REYATAZ

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker. På så sätt kan du vara säker på att du får full effekt av din medicin och minskar risken för att viruset utvecklar resistens mot behandlingen.

För barn (från 3 månaders ålder och som väger minst 5 kg), bestämmer ditt barns läkare rätt dos baserad på barnets vikt. Dosen REYATAZ oralt pulver till barn beräknas utifrån kroppsvikt och tas en gång dagligen med mat och ritonavir enligt nedan:

Kroppsvikt (kg)	REYATAZ dos en gång per dag (mg)	Ritonavir dos* en gång per dag (mg)
5 - mindre än 15	200 mg (4 dospåsar ^a)	80 mg ^b
15 - mindre än 35	250 mg (5 dospåsar ^a)	80 mg ^b
Minst 35	300 mg (6 dospåsar ^a)	100 mg ^c

^aVarje dospåse innehåller 50 mg REYATAZ
^bRitonavir oral lösning
^cRitonavir oral lösning eller kapsel/tablett

REYATAZ finns också tillgänglig som kapslar för användning hos vuxna och barn som är minst 6 år och väger minst 15 kg, och som kan svälja kapslar. Byte till REYATAZ kapslar uppmuntras så fort patienten är benägen att svälja kapslar.

En dosändring kan vara nödvändig vid byte mellan oralt pulver och kapslar. Din läkare avgör den rätta dosen baserat på ditt barns vikt.

Det finns inga dosrekommendationer för REYATAZ hos barn som är yngre än 3 månader.

Instruktioner för REYATAZ oralt pulver:

- För barn som kan dricka ur en kopp, måste REYATAZ oralt pulver tas tillsammans med mat eller dryck. Om REYATAZ oralt pulver blandas med vatten, bör mat också intas samtidigt.
- För barn som inte kan äta fast föda eller dricka ur en kopp, måste REYATAZ oralt pulver blandas med modersmjölksersättning och bör ges med hjälp av en doseringsspruta i munnen. Fråga apotekspersonalen efter en doseringsspruta. Använd inte en nappflaska för att ge REYATAZ blandat med modersmjölksersättning.
- Se "Bruksanvisning" i slutet av bipacksedeln för hur man förbereder och ger en dos av REYATAZ oralt pulver.
- REYATAZ oralt pulver bör ges inom 60 minuter efter blandning.

Om du har tagit för stor mängd av REYATAZ

Gulfärgning av huden och/eller ögonen (gulst) och oregelbunden hjärtrytm (QTc-förlängning) kan inträffa om du eller ditt barn tar för mycket REYATAZ.

Om du av misstag råkar ta eller ge mer REYATAZ oralt pulver än rekommenderat, kontakta omedelbart din hiv-läkare eller kontakta närmaste sjukhus för råd.

Om du har glömt att ta REYATAZ

Om du glömmet att ta en dos eller om du har glömt att ge ditt barn en dos, ta eller ge den missade dosen så snart som möjligt tillsammans med mat och ge eller ta sedan nästa dos vid vanlig tid. Om det

nästan är dags för din eller ditt barns nästa dos, ta inte eller ge den missade dosen. Vänta och ta eller ge nästa dos vid vanlig tid. **Ta inte eller ge en dubbel dos för att kompensera för glömd dos.**

Om du slutar att ta REYATAZ

Sluta ej att ta REYATAZ innan du talat med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan REYATAZ orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hiv-infektion är det svårt att veta vilka biverkningar som orsakas av REYATAZ, av de andra mediciner du tar eller av själva hiv-infektionen. Tala om för din läkare om du märker någonting ovanligt med din hälsa.

Under hiv behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Tala omedelbart med din läkare om du utvecklar någon av följande allvarliga biverkningar:

- Hudutslag, klåda som ibland kan vara svår har rapporterats. Utslagen försvinner oftast inom 2 veckor utan någon ändring i din REYATAZ behandling. Svåra utslag kan utvecklas tillsammans med andra symtom som kan vara allvarliga. Sluta ta REYATAZ och tala med din läkare omedelbart om du får svåra utslag eller utslag med influensaliknande sjukdomssymptom, blåsor, feber, munsår, muskel- eller ledvärk, svullnad i ansiktet, inflammation i ögat som orsakar rodnad (konjunktivit), smärtsamma, varma, eller röda knölar (noduli).
- Gulfärgning av huden eller den vita delen av dina ögon som orsakas av höga nivåer av bilirubin i blodet har rapporterats som vanligt förekommande. Denna biverkning är oftast inte farlig hos vuxna och barn äldre än 3 månader; men skulle kunna vara ett symptom på ett allvarligt problem. Om din hud eller den vita delen av dina ögon blir gul, tala med din läkare omedelbart.
- Förändringar i hur ditt hjärta slår (förändringar i hjärtrytm) kan ibland ske. Tala med din läkare omedelbart om du blir yr, eller om du plötsligt svimmar. Dessa kan vara symptom på ett allvarligt hjärtproblem.
- Leverproblem är mindre vanligt. Din läkare bör göra blodtester innan du börjar REYATAZ och under behandlingen. Om du har leverproblem inklusive hepatit - eller C-infektion, kan du uppleva en försämring av dina leverbesvär. Tala med din läkare omedelbart om du får mörk (tefärgad) urin, klåda, gulfärgning av huden eller den vita delen av dina ögon, smärta runt magen, blekfärgad avföring eller illamående.
- Problem med gallblåsan är mindre vanligt hos personer som tar REYATAZ. Symtom på problem med gallblåsan kan omfatta smärta i högra eller i mitten av övre delen av magen, illamående, kräkningar, feber eller gulfärgning av huden eller den vita delen av ögonen.
- REYATAZ kan påverka hur väl dina njurar fungerar.
- Njursten är mindre vanligt hos personer som tar REYATAZ. Tala med din läkare omedelbart om du får symptom på njursten som kan omfatta smärta i nedre delen av ryggen eller nedre delen av magen, blod i urinen eller smärta när du kissar.

Övriga rapporterade biverkningar hos patienter behandlade med REYATAZ:

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 användare):

- huvudvärk
- kräkningar, diarré, magont, illamående, dyspepsi (dålig matsmältning)
- extrem trötthet

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 användare):

- perifer neuropati (domningar, kraftlöshet, stickningar eller värk i armar och ben)
- överkänslighet (allergisk reaktion)

- asteni (ovanlig trötthet eller kraftlöshet)
- viktnedgång, viktökning, anorexi (aptitlöshet), aptitökning
- depression, oro, sömnstörningar
- desorientering, minnesförlust, yrsel, sömnlöshet, onormala drömmar
- synkope (svimning), hypertension (högt blodtryck)
- dyspné (andnöd)
- pankreatit (bukspottkörtelinflammation), gastrit (magkatarr), aftös stomatit (munsår och förkylningsutslag), dysgeusi (förändring av smakkänsla), flatulens (väderspänningar), muntorrhet, utspänd buk
- angioödem (allvarlig svullnad av huden och andra vävnader oftast läpparna eller ögonen)
- alopeci (håravfall), klåda
- muskelatrofi (muskelförtvinning), artralgi (ledvärk), myalgi (muskelsmärta)
- interstitiell nefrit (njurinflammation), hematuri (blod i urinen), proteinuri (ökad proteinmängd i urinen), pollakisuri (ökad urinering)
- gynekomasti (bröstförstoring hos män)
- bröstskorgssmärta, sjukdomskänsla, feber
- sömnlöshet

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1 000 användare):

- onormal gång
- ödem (svullnad)
- hepatosplenomegali (förstoring av levern och mjälten)
- myopati (muskelsmärta, muskelsvaghet, icke orsakat av motion)
- njursmärta

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det [nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur REYATAZ ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller dospåsen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Öppna inte dospåsen förrän det orala pulvret skall användas.

Efter att oralt pulver blandats med mat eller dryck kan blandningen förvaras i rumstemperatur (högst 30°C) i upp till 1 timme.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är atazanavir. Varje dospåse innehåller 50 mg atazanavir (som sulfat).
- Övriga innehållsämnen är aspartam (E951), sackaros och apelsin/vaniljsmakämnen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Varje dospåse REYATAZ 50 mg oralt pulver innehåller 50 mg atazanavir.

En förpackningstorlek finns tillgänglig: 1 kartong med 30 dospåsar.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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 S. 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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bruksanvisning

Dessa instruktioner visar hur man förbereder och ger en dos av REYATAZ oralt pulver. Se till att du läser och förstår dessa instruktioner innan du ger detta läkemedel till ditt barn.

Ditt barns läkare kommer att bestämma rätt dos baserad på ditt barns ålder och vikt.

Ge alltid ditt barn läkemedlet inom 60 minuter efter blandning.

Innan du ger läkemedlet

1. Bestäm dosen och antalet dospåsar REYATAZ oralt pulver som behövs (se avsnitt 3 Hur du tar REYATAZ).
2. Innan användning, slå lätt på påsen. Klipp varje dospåse längs den markerade linjen.
3. Välj det alternativ nedan som passar bäst för att ge REYATAZ oralt pulver till ditt barn. Större volymer eller mängder modersmjölksersättning, mat eller dryck kan användas. Säkerställ att all modersmjölksersättning, mat eller dryck som innehåller läkemedlet intas.

Förbereda och ge läkemedlet med modersmjölksersättning i en doseringskopp eller liten behållare och doseringsspruta (fråga apotekspersonalen om en doseringsspruta):

1. Ta en doseringskopp eller en liten behållare och lägg håll dospåsarnas innehåll i koppen eller behållaren.
2. Tillsätt 10 ml beredd modersmjölksersättning och blanda med en sked.
3. Sätt doseringssprutans spets i lösningen och dra tillbaka kolven tills hela mängden modersmjölksersättning tas upp.
4. Placera sprutan i ditt barns mun mot kinden och tryck ned kolven för att frigöra läkemedlet.
5. Tillsätt ytterligare 10 ml beredd modersmjölksersättning i koppen eller behållaren för att få med kvarvarande oralt pulver från koppen eller behållaren.
6. Sätt doseringssprutans spets i lösningen i blandningen och dra tillbaka kolven tills hela mängden modersmjölksersättning dragits upp.
7. Placera doseringssprutan i ditt barns mun mot kinden och tryck ned kolven för att frigöra läkemedlet.
8. Ge ditt barn den rekommenderade dosen av ritonavir omedelbart efter att REYATAZ oralt pulver har getts.

Förbereda och ge läkemedlet med dryck

1. Lägg påsarnas innehåll i en liten kopp.
2. Tillsätt 30 ml av drycken och blanda med en sked.
3. Se till att barnet dricker blandningen.
4. Tillsätt ytterligare 15 ml av drycken, blanda och se till att barnet dricker blandningen.
5. Om vatten används, bör mat också ätas samtidigt.

Förbereda och ge läkemedlet med mat

1. Fyll en liten behållare med innehållet från dospåsarna.
2. Tillsätt minst en matsked med mat och blanda.
3. Mata ditt barn med blandningen.
4. Tillsätt ytterligare en matsked i behållaren, blanda och mata ditt barn igen.

Om du har några frågor om hur man förbereder eller ger en dos av REYATAZ oralt pulver, prata med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.