

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 200 mg kapseli, kova
REYATAZ 300 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

REYATAZ 200 mg kapseli, kova

Yksi kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

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

REYATAZ 300 mg kapseli, kova

Yksi kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

REYATAZ 200 mg kapseli, kova

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

REYATAZ 300 mg kapseli, kova

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset

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

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

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

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

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

^a Ritonaviirikapselit, -tabletit tai -oraaliliuos.

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana:

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

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

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

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

Synnytyksen jälkeisenä aikana:

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

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

Pediatriset potilaat (alle 3 kuukauden ikäiset)

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

Antotapa

Suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

Samanaikainen käyttö sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat sytokromi P450:n isoentsyymi CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen pitoisuusalue (esim. ketiapiini, lurasidoni, alfutsosiini, astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridiili, triatsolaami, suun kautta annettava midatsolaami (ks. parenteraalisesti annettavaa midatsolaamia koskevat varoitukset kohdasta 4.5), lomitapidi ja torajyväjohdokset, erityisesti ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, metyyliergonoviini) (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n voimakkaita induktoreja, koska hoitoteho voi heiketä ja mahdollisesti voi kehittyä resistenssi (esim. rifampisiini, mäkikuisma, apalutamidi, enkorafenibi, ivosidenibi, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini) (ks. kohta 4.5).

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Muut samanaikaiset sairaudet

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

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

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

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

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

Paino ja metaboliset parametrit:

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

Kliinisissä tutkimuksissa REYATAZ yhdessä ritonaviirin kanssa on aiheuttanut vähemmän dyslipidemiaa kuin lopinaviiri yhdessä ritonaviirin kanssa sekä aiemmin hoitamattomilla potilailla (tutkimus 138) että aiemmin hoitoa saaneilla potilailla (tutkimus 045) (ks. kohta 5.1).

Hyperbilirubinemia

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

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

Ritonaviirin lopettaminen ainoastaan rajatuissa olosuhteissa

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

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

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

REYATAZ-valmisteen antamista ilman ritonaviiria ei pidä harkita potilaille, joilla perushoito-ohjelma koostuu tenofoviiridisoproksiilista ja siihen liitetystä muista atatsanaviirin biologista hyötyosuutta vähentävistä lääkkeistä (ks. kohta 4.5 Ritonaviiritehostuksen lopettaminen suositellusta yhdistelmähoidosta atatsanaviirin kanssa) tai jos potilaan hoitomyöntyvyys on vaihtelevaa.

REYATAZ-valmistetta ilman ritonaviiria ei tule käyttää raskaana oleville potilaille, sillä se saattaa johtaa suboptimaaliseen atatsanaviirialtistukseen, äidin hoitovasteen heikkenemiseen ja vertikaaliseen tartuntaan.

Sappikivitauti

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

Krooninen munuaissairaus

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

Munuaiskivitauti

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

Osteonekroosi

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

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

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

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

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

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

REYATAZ-valmisteen yhteiskäyttöä nevirapiinin tai efavirentsin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos REYATAZ-valmisteen ja NNRTI-lääkkeiden yhteiskäyttö on tarpeen, on harkittava REYATAZ-annoksen nostamista 400 mg:aan ja ritonaviiriannoksen 200 mg:aan, jos niitä annetaan yhdessä efavirentsin kanssa, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

Atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymillä. REYATAZ-valmisteen yhteiskäyttöä CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

PDE5-estäjät erektiohäiriön hoidossa: Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä PDE5-estäjää (sildenafilia, tadalafilia tai vardenafilia) erektiohäiriön hoitoon potilaalle, joka saa

samanaikaisesti REYATAZ-valmistetta. REYATAZ-valmisteen samanaikainen anto näiden lääkeaineiden kanssa odotettavasti suurentaa merkittävästi niiden pitoisuuksia ja voi aiheuttaa PDE5:een liittyviä haittavaikutuksia, kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia (ks. kohta 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Turvallisuus

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

Teho

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

Apuaineet

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

Muut yhteisvaikutukset

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

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

Atsanaviirin yhteisvaikutukset muiden (myös samanaikaiseen käyttöön vasta-aiheisten) lääkkeiden kanssa luetellaan seuraavassa taulukossa:

Taulukko 2: REYATAZ-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HCV-LÄÄKKEET		
Gratsopreviiri 200 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri AUC: ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atatsanaviiri C _{max} : ↑12 % (↑1 %; ↑24 %) Atatsanaviiri C _{min} : ↑23 % (↑13 % ↑134 %) Gratsopreviiri AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) Gratsopreviiri C _{max} : ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Gratsopreviiri C _{min} : ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %) Gratsopreviirin pitoisuus suureni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.	REYATAZ-valmisteen samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista, koska se suurentaa gratsopreviiripitoisuutta plasmassa huomattavasti ja samanaikaiseen käyttöön voi liittyä suurentunut ALAT-arvojen kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Elbasviiri 50 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri AUC: ↑7 % (↓2 % ↑17 %) Atatsanaviiri C_{max}: ↑2 % (↓4 %; ↑8 %) Atatsanaviiri C_{min}: ↑15 % (↑2 % ↑29 %) Elbasviiri AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) Elbasviiri C_{max}: ↑315 % (↑246 % ↑397 %) Elbasviiri C_{min}: ↑545 % (↑451 % ↑654 %) Elbasviirin pitoisuus suureni, kun sitä annettiin samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.	
Sofosbuviri 400 mg / velpatasviiri 100 mg /voksilapreviiri 100 mg kerta-annoksena* (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)	Sofosbuviri AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuviri C_{max}: ↑29 % (↑9 % ↑52 %) Velpatasviiri AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) Velpatasviiri C_{max}: ↑29 % (↑7 % ↑56 %) Voksilapreviiri AUC: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) Voksilapreviiri C_{max}: ↑342 % (↑265 % ↑435 %) *Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 70–143 % Atatsanaviirille ja ritonaviirille altistumisen vaikutusta ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↔ Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin ja sofosbuvirin/velpatasviirin/voksilapreviirin yhteisvaikutuksen mekanismi on OATP1B:n, P-gp:n ja CYP3A:n esto.	REYATAZ-valmisteen samanaikaisen käytön voksilapreviiria sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan voksilapreviirin pitoisuutta. REYATAZ-valmisteen samanaikaista käyttöä voksilapreviiria sisältävien valmisteiden kanssa ei suositella.
Glekapreviiri 300 mg / pibrentasviiri 120 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg x 1*)	Glekapreviiri AUC: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) Glekapreviiri C_{max}: ↑306 % (↑215 % ↑423 %) Glekapreviiri C_{min}: ↑1330 % (↑885 % ↑1 970 %) Pibrentasviiri AUC: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) Pibrentasviiri C_{max}: ↑29 % (↑15 % ↑45 %) Pibrentasviiri C_{min}: ↑129 % (↑95 % ↑168 %) *Atatsanaviirin ja ritonaviirin vaikutuksesta ensimmäiseen glekapreviiri- ja pibrentasviiriannokseen on raportoitu.	REYATAZ-valmisteen samanaikainen käyttö glekapreviirin/pibrentasviirin kanssa on vasta-aiheista, koska glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuudet plasmassa suurenevat huomattavasti ja tähän voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
VERIHIUTALEIDEN ESTÄJÄT		
Tikagrelori	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	REYATAZ-valmisteen samanaikaista käyttöä tikagrelorin kanssa ei suositella, koska tikagrelorin verihiutaleiden estovaikutus voi voimistua.
Klopidogreeli	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	REYATAZ-valmisteen samanaikaista käyttöä klopidogreelin kanssa ei suositella, koska klopidogreelin verihiutaleiden estovaikutus voi heikentyä.
Prasugreeli	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Annosmuutoksia ei tarvita, kun prasugreelia käytetään samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria).
RETROVIRUSLÄÄKKEET		
<i>Proteaasin estäjät:</i> REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin ja muiden proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, mutta sen epäillään suurentavan altistusta proteaasin estäjille. Tällaista yhteiskäyttöä ei sen vuoksi suositella.		
Ritonaviiri 100 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1) Tutkimukset tehtiin HIV-potilailla	Atatsanaviiri AUC: ↑250 % (↑144 %; ↑403 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↑120 % (↑56 %; ↑211 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↑713 % (↑359 %; ↑1 339 %)* *Yhdistetyssä analyysissä atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg (n = 33) verrattiin atatsanaviiriin 400 mg ilman ritonaviiria (n = 28). Atatsanaviirin ja ritonaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Ritonaviiria (100 mg kerran vuorokaudessa) käytetään atatsanaviirin farmakokinetiikan tehostajana.
Indinaviiri	Indinaviirin käyttöön liittyy UGT:n estymisestä johtuvia kohonneita konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksia.	REYATAZ-valmisteen ja indinaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
<i>Nukleosidiset/nukleotidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i>		
Lamivudiini 150 mg x 2 + tsidovudiini 300 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Merkitseviä lamivudiini- ja tsidovudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.	Näiden tietojen perusteella ja koska ritonaviiri ei todennäköisesti vaikuta merkittävästi NRTI-lääkkeiden farmakokinetiikkaan, näiden valmisteiden ja REYATAZ-valmisteen samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi altistusta samanaikaisesti annetuille lääkevalmisteille.
Abakaviiri	Abakaviirin ja REYATAZ-valmisteen samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi abakaviirialtistusta.	

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Didanosiini (puskuroidut tabletit) 200 mg / stavudiini 40 mg, molemmat kerta-annoksena (atatsanaviiri 400 mg kerta-annoksena)	Atatsanaviiri, samanaikaisesti dDI + d4T -yhdistelmän kanssa (tyhjään mahaan) Atatsanaviiri AUC: ↓87 % (↓92 %; ↓79 %) Atatsanaviiri C_{max}: ↓89 % (↓94 %; ↓82 %) Atatsanaviiri C_{min}: ↓84 % (↓90 %; ↓73 %) Atatsanaviiri, 1 tunti dDI + d4T-yhdistelmän jälkeen (tyhjään mahaan) Atatsanaviiri AUC: ↔3 % (↓36 %; ↑67 %) Atatsanaviiri C_{max}: ↑12 % (↓33 %; ↑18 %) Atatsanaviiri C_{min}: ↔3 % (↓39 % ↑73 %) Atatsanaviirin pitoisuus pieneni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiinin (puskuroidut tabletit) ja stavudiinin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun pH nousee puskuroidujen didanosiiinitablettien sisältämän happamuutta vähentävän aineen vaikutuksesta. Merkittäviä didanosiini- ja stavudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.	Didanosiini tulisi ottaa ilman ruokaa 2 tunnin kuluttua siitä, kun REYATAZ on otettu ruoan kanssa. Stavudiinin ja REYATAZ-valmisteen samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi stavudiinialtistusta.
Didanosiini (enterokapselit) 400 mg kerta-annoksena (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Didanosiini (ruoan kanssa) Didanosiini AUC: ↓34 % (↓41 %; ↓27 %) Didanosiini C_{max}: ↓38 % (↓48 %; ↓26 %) Didanosiini C_{min}: ↑25 % (↓8 %; ↑69 %) Atatsanaviirin pitoisuus ei muuttunut merkittävästi, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiini-enterokapseleiden kanssa, mutta ruoka pienensi didanosiinin pitoisuutta.	
Tenofoviirisoprosiilifumaraatti 300 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1) 300 mg tenofoviirisoprosiilifumaraattia vastaa 245 mg:aa tenofoviirisoprosiilia. Tutkimukset tehtiin HIV-potilailla	Atatsanaviiri AUC: ↓22 % (↓35 %; ↓6 %)* Atatsanaviiri C_{max}: ↓16 % (↓30 %; ↔0 %)* Atatsanaviiri C_{min}: ↓23 % (↓43 %; ↑2 %)* *Useiden kliinisten tutkimusten yhdistetyssä analyysissä verrattiin atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg) yhdessä tenofoviirisoprosiilifumaraatin (300 mg) kanssa (n = 39) pelkkään atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään 300/100 mg (n = 33). Tenofoviirisoprosiilifumaraattiin yhdistetyn REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin teho on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa 045 aiemmin hoitoa saaneilla potilailla ja kliinisessä tutkimuksessa 138 aiemmin hoitamattomilla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Atatsanaviirin ja tenofoviirisoprosiilifumaraatin yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta.	Kun tenofoviirisoprosiilifumaraattia käytetään samanaikaisesti, suosituksena on, että REYATAZ 300 mg annetaan yhdessä ritonaviirin 100 mg ja tenofoviirisoprosiilifumaraatin 300 mg kanssa (kaikki yhtenä annoksena ruoan kanssa).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Tenofoviiridisoproksiili-fumaraatti 300 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1) 300 mg tenofoviiridisoproksiilifumaraattia vastaa 245 mg:aa tenofoviiridisoproksiilia.	Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti AUC: ↑37 % (↑30 %; ↑45 %) Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti C _{max} : ↑34 % (↑20 %; ↑51 %) Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti C _{min} : ↑29 % (↑21 %; ↑36 %)	Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin tenofoviiridisoproksiilifumaraatista johtuvien haittavaikutusten, kuten munuaistoiminnan häiriöiden, varalta.
<i>Muut kuin nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i>		
Efavirentsi 600 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa Atatsanaviiri AUC: ↔0 % (↓9 %; ↑10 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↑17 % (↑8 %; ↑27 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↓42 % (↓51 %; ↓31 %)*	Efavirentsin ja REYATAZ-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Efavirentsi 600 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 200 mg x 1)	Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa Atatsanaviiri AUC: ↔6 % (↓10 %; ↑26 %)*/** Atatsanaviiri C _{max} : ↔9 % (↓5 %; ↑26 %)*/** Atatsanaviiri C _{min} : ↔12 % (↓16 %; ↑49 %)*/** *Verrattuna REYATAZ/ritonaviiri 300/100 mg -yhdistelmään (kerran vuorokaudessa illalla) ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviirin C _{min} -arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Efavirentsin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon. **perustuu historialliseen vertailuun.	
Nevirapiini 200 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1) Tutkimus tehtiin HIV-potilailla.	Nevirapiini AUC: ↑26 % (↑17 %; ↑36 %) Nevirapiini C _{max} : ↑21 % (↑11 %; ↑32 %) Nevirapiini C _{min} : ↑35 % (↑25 %; ↑47 %) Atatsanaviiri AUC: ↓19 % (↓35 %; ↑2 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↔2 % (↓15 %; ↑24 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↓59 % (↓73 %; ↓40 %)* *Verrattuna REYATAZ/ritonaviiri 300/100 mg -yhdistelmään ilman nevirapiinia. Tämä atatsanaviirin C _{min} -arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Nevirapiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon.	Nevirapiinin ja REYATAZ-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
<i>Integraasientsyymien estäjät</i>		
Raltegraviiri 400 mg x 2 (atatsanaviiri/ritonaviiri)	Raltegraviiri AUC: ↑41 % Raltegraviiri C _{max} : ↑24 % Raltegraviiri C _{12h} : ↑77 % Mekanismi on UGT1A1:n esto.	Raltegraviiriannosta ei tarvitse muuttaa.

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

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Vorikonatsoli 200 mg x 2 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1) Henkilöt, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli.	Vorikonatsoli AUC: ↓33 % (↓42 % ↓22 %) Vorikonatsoli C _{max} : ↓10 % (↓22 % ↓4 %) Vorikonatsoli C _{min} : ↓39 % (↓49 % ↓28 %) Atatsanaviiri AUC: ↓12 % (↓18 % ↓5 %) Atatsanaviiri C _{max} : ↓13 % (↓20 % ↓4 %) Atatsanaviiri C _{min} : ↓20 % (↓28 % ↓10 %) Ritonaviiri AUC: ↓12 % (↓17 % ↓7 %) Ritonaviiri C _{max} : ↓9 % (↓17 % ↔0 %) Ritonaviiri C _{min} : ↓25 % (↓35 % ↓14 %) Suurimmalla osalla potilaista, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, sekä vorikonatsolin että atatsanaviirin altistukset odotettavasti pienenevät.	Vorikonatsolin yhteiskäyttöä REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin kanssa ei suositella, jollei hoidon hyöty-riskisuhteen arviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä (ks. kohta 4.4). Jos potilas tarvitsee vorikonatsolihoitoa, hänen CYP2C19-genotyyppinsä on määritettävä, jos mahdollista. Jos yhdistelmähoitoa ei voida välttää, suositellaan seuraavaa CYP2C19-statusen mukaan: - jos potilaalla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, suositellaan tiivistä kliinistä seurantaa sekä vorikonatsolin (kliiniset merkit) että atatsanaviirin (virologinen vaste) tehon häviämisen suhteen. - jos potilaalla ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, suositellaan vorikonatsoliin liittyvien haittatapahtumien tiivistä seurantaa kliinisesti ja laboratoriokokeiden avulla. Jos genotyyppin määrittystä ei voida tehdä, hoidon turvallisuutta ja tehoa on seurattava kaikin keinoin.
Vorikonatsoli 50 mg x 2 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1) Henkilöt, joilla ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia.	Vorikonatsoli AUC: ↑561 % (↑451 % ↑699 %) Vorikonatsoli C _{max} : ↑438 % (↑355 % ↑539 %) Vorikonatsoli C _{min} : ↑765 % (↑571 % ↑1 020 %) Atatsanaviiri AUC: ↓20 % (↓35 % ↓3 %) Atatsanaviiri C _{max} : ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) Atatsanaviiri C _{min} : ↓31 % (↓46 % ↓13 %) Ritonaviiri AUC: ↓11 % (↓20 % ↓1 %) Ritonaviiri C _{max} : ↓11 % (↓24 % ↑4 %) Ritonaviiri C _{min} : ↓19 % (↓35 % ↑1 %) Pienellä määrällä potilaita ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, ja heillä vorikonatsolialtistus odotettavasti suurenee merkittävästi.	Jos genotyyppin määrittystä ei voida tehdä, hoidon turvallisuutta ja tehoa on seurattava kaikin keinoin.
Flukonatsoli 200 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviirin ja flukonatsolin pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi, kun REYATAZ-valmistetta/ritonaviiria annettiin samanaikaisesti flukonatsolin kanssa.	Flukonatsolin ja REYATAZ-valmisteen annostusta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifabutiini 150 mg x 2 viikossa (atatsanaviiri 300 mg x 1 ja ritonaviiri 100 mg x 1)	Rifabutiini AUC: ↑48 % (↑19 %; ↑84 %)** Rifabutiini C_{max}: ↑149 % (↑103 %; ↑206 %)** Rifabutiini C_{min}: ↑40 % (↑5 %; ↑87 %)** 25-O-desasetyyli-rifabutiini AUC: ↑990 % (↑714 %; ↑1 361 %)** 25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{max}: ↑677 % (↑513 %; ↑883 %)** 25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{min}: ↑1 045 % (↑715 %; ↑1 510 %)** **Verrattuna rifabutiiniannokseen 150 mg x 1. Rifabutiinin ja 25-O-desasetyyli-rifabutiinin kokonais-AUC: ↑119 % (↑78 %; ↑169 %). Tutkimuksissa ei ole osoitettu rifabutiinin vaikuttavan atatsanaviiriin farmakokinetiikkaan.	REYATAZ-valmistetta käytettäessä suositeltava rifabutiiniannos on 150 mg kolme kertaa viikossa tiettyinä viikonpäivinä (kuten esim. maanantai–keskiviikko–perjantai). Rifabutiiniin liittyviä haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja suonikalvoston tulehdusta, on syytä tarkkailla huolellisesti, sillä niiden esiintymisen tiedetään lisääntyneen rifabutiinia käytettäessä. Rifabutiiniannosta on syytä laskea 150 mg:aan kaksi kertaa viikossa potilailla, jotka eivät siedä annosta 150 mg kolme kertaa viikossa. On syytä muistaa, että annos 150 mg kaksi kertaa viikossa ei mahdollisesti ole optimaalinen ja voi sen vuoksi aiheuttaa rifamysiiniresistenssiriskin ja hoidon epäonnistumisen. Annosmuutoksia ei tarvita REYATAZ-valmisteiden suhteen.
Rifampisiini	Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n indukti, ja sen on osoitettu pienentävän atatsanaviirin AUC-arvoa 72 %, mikä voi johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun pienentynyttä altistusta yritettiin korjata suurentamalla REYATAZ-valmisteen tai muiden ritonaviiriin yhdistettyjen proteaasin estäjien annosta, maksareaktioita esiintyi runsaasti.	Rifampisiinin käyttö yhdessä REYATAZ-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
PSYKOOSILÄÄKKEET		
Ketiapiini	Koska REYATAZ estää CYP3A4:ää, ketiapiinipitoisuus odotettavasti suurenee.	Ketiapiinin käyttö yhdessä REYATAZ-valmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska REYATAZ voi lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta. Plasman ketiapiinipitoisuuden suureneminen voi johtaa koomaan (ks. kohta 4.3).
Lurasidoni	REYATAZ odotettavasti suurentaa lurasidonin pitoisuutta plasmassa CYP3A4:n eston vuoksi.	Lurasidonin käyttö yhdessä REYATAZ-valmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se voi lisätä lurasidoniin liittyvää toksisuutta (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain		Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
LIIKAHAPPOISUUTTA VÄHENTÄVÄT LÄÄKKEET			
H ₂ -reseptorin salpaajat			
Ilman tenofoviiria			
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1			Potilaat, jotka eivät käytä tenofoviiria: Jos potilas saa REYATAZ 300 mg- / ritonaviiri 100 mg -yhdistelmähoidon kanssa samanaikaisesti H ₂ -reseptorin salpaajaa, pitää H ₂ -reseptorin salpaajaa käyttää annoksella, joka ei ylitä annosta 20 mg x 2 famotidiinia tai sitä vastaavaa tasoa. Jos tarvitaan suurempaa H ₂ -reseptorin salpaajan annosta (esim. 40 mg x 2 famotidiinia tai vastaavaa tasoa), on harkittava REYATAZ-/ritonaviiriannoksen suurentamista 300/100 mg:sta 400/100 mg:aan.
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↓18 % (↓25 %; ↑1 %) Atatsanaviiri C _{max} : ↓20 % (↓32 %; ↓7 %) Atatsanaviiri C _{min} : ↔1 % (↓16 %; ↑18 %)		
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↓23 % (↓32 %; ↓14 %) Atatsanaviiri C _{max} : ↓23 % (↓33 %; ↓12 %) Atatsanaviiri C _{min} : ↓20 % (↓31 %; ↓8 %)		
Terveillä vapaaehtoisilla atatsanaviiri/ritonaviiri suuremmalla annoksella 400/100 mg x 1			
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↔3 % (↓14 %; ↑22 %) Atatsanaviiri C _{max} : ↔2 % (↓13 %; ↑8 %) Atatsanaviiri C _{min} : ↓14 % (↓32 %; ↑8 %)		
Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (300 mg x 1) kanssa (vastaa 245 mg:aa tenofoviiridisoproksiilia)			
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1			Tenofoviiridisoprok-siilifumaraattia käyttävät potilaat: Jos potilas saa REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin yhdistelmähoitoa samanaikaisesti sekä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin että H ₂ -reseptorin salpaajan kanssa, suositellaan REYATAZ-annoksen nostamista 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa. Annosta, joka vastaa 40 mg:aa famotidiinia kahdesti vuorokaudessa, ei saa ylittää.
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↓21 % (↓34 %; ↓4 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↓21 % (↓36 %; ↓4 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↓19 % (↓37 %; ↑5 %)*		
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↓24 % (↓36 %; ↓11 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↓23 % (↓36 %; ↓8 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↓25 % (↓47 %; ↑7 %)*		
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suuremmalla annoksella 400/100 mg x 1			
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↑18 % (↑6,5 %; ↑30 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↑18 % (↑6,7 %; ↑31 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↑24 % (↑10 %; ↑39 %)*		
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↔2,3 % (↓13 %; ↑10 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↔5 % (↓17 %; ↑8,4 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↔1,3 % (↓10 %; ↑15 %)*		

Lääkevalmisteet terapia- alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	*Verrattuna atatsanaviirin 300 mg x 1/vrk ja ritonaviirin 100 mg x 1/vrk yhdistelmään käytettynä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kerta-annoksen kanssa ruoan yhteydessä otettuna. Kun verrataan atatsanaviirin 300 mg x 1 ja ritonaviirin 100 mg x 1 yhdistelmään <i>ilman tenofoviiridisoproksiilifumaraattia</i>, atatsanaviirin pitoisuuksien voidaan odottaa lisäksi pienenevän noin 20 %:lla. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee H₂-salpaajien vaikutuksesta.	
Protonipumpun estäjät		
Omepratsoli 40 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri (aamup.): 2 tuntia omepratsolin jälkeen Atatsanaviiri AUC: ↓61 % (↓65 %; ↓55 %) Atatsanaviiri C _{max} : ↓66 % (↓62 %; ↓49 %) Atatsanaviiri C _{min} : ↓65 % (↓71 %; ↓59 %)	REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjien kanssa ei suositella. Jos katsotaan, että samanaikainen käyttö protonipumpun estäjien kanssa on välttämätöntä, potilaan tilaa on seurattava tarkoin, ja REYATAZ-annos on nostettava 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa; protonipumpun estäjän annos ei saa ylittää tasoa, joka vastaa 20 mg omepratsolia (ks. kohta 4.4).
Omepratsoli 20 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri (aamup.): 1 tunti omepratsolin jälkeen Atatsanaviiri AUC: ↓30 % (↓43 %; ↓14 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↓31 % (↓42 %; ↓17 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↓31 % (↓46 %; ↓12 %)* *Verrattuna atatsanaviiri/ritonaviiriyhdistelmään (300/100 mg x 1). AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen lasku ei pienentynyt, kun suurempi REYATAZ/ritonaviiriannos (400/100 mg kerran vuorokaudessa) annettiin 12 tuntia ennen omepratsolia tai 12 tuntia sen jälkeen. Muita protonipumpun estäjiä ei ole tutkittu, mutta tulokset ovat todennäköisesti samansuuntaisia myös niitä käytettäessä. Tämä atatsanaviirialtistuksen pieneminen voi vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee protonipumpun estäjien vaikutuksesta.	
Antasidit		
Antasidit ja puskuroidut valmisteet	Mahalaukun pH:n nousu saattaa pienentää atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa, jos antasideja tai puskuroiduja lääkevalmisteita annetaan yhtäikaa REYATAZ-valmisteen kanssa.	REYATAZ tulisi antaa 2 tuntia ennen antasideja tai puskuroiduja valmisteita tai tunti niiden jälkeen.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
ALFA-1-ADRENORESEPTORIN ANTAGONISTIT		
Alfutsosiini	Alfutsosiinipitoisuus voi suurentua, mikä voi aiheuttaa hypotensiota. Yhteisvaikutus perustuu REYATAZ-valmisteeseen ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Alfutsosiinin ja REYATAZ-valmisteeseen samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
ANTIKOAGULANTIT		
<i>Suorat oraaliset antikoagulantit (DOAC)</i>		
Apiksabaani Rivaroksabaani	Apiksabaani- ja rivaroksabaanipitoisuudet voivat suurentua, mikä voi aiheuttaa suuremman verenvuotoriskin. Yhteisvaikutus perustuu REYATAZ-valmisteeseen/ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n ja P-gp:n estymiseen. Ritonaviiri on voimakas CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä. REYATAZ on CYP3A4:n estäjä. REYATAZ-valmisteeseen mahdollisesti aiheuttamaa P-gp:n estymistä ei tunneta, eikä sitä voida poissulkea.	Apiksabaanin tai rivaroksabaanin samanaikaista käyttöä REYATAZ-valmisteeseen ja ritonaviirin kanssa ei suositella.
Dabigatraani	Dabigatraanipitoisuus voi suurentua, mikä voi aiheuttaa suuremman verenvuotoriskin. Yhteisvaikutus perustuu P-gp:n estymiseen. Ritonaviiri on voimakas P-gp:n estäjä. REYATAZ-valmisteeseen mahdollisesti aiheuttamaa P-gp:n estymistä ei tunneta, eikä sitä voida poissulkea.	Dabigatraanin samanaikaista käyttöä REYATAZ-valmisteeseen ja ritonaviirin kanssa ei suositella.
Edoksabaani	Edoksabaanipitoisuus voi suurentua, mikä voi aiheuttaa suuremman verenvuotoriskin. Yhteisvaikutus perustuu REYATAZ-valmisteeseen/ritonaviirin aiheuttamaan P-gp:n estymiseen. Ritonaviiri on voimakas P-gp:n estäjä. REYATAZ-valmisteeseen mahdollisesti aiheuttamaa P-gp:n estymistä ei tunneta, eikä sitä voida poissulkea.	Varovaisuutta on noudatettava, jos edoksabaania käytetään REYATAZ-valmisteeseen kanssa. Tutustu edoksabaanin valmisteyhteenvedon kohtiin 4.2 ja 4.5, joissa on lisätietoa edoksabaanin suositellusta annostuksesta samanaikaisessa käytössä P-gp:n estäjien kanssa.
<i>K-vitamiiniantagonistit</i>		
Varfariini	REYATAZ-valmisteeseen samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tai pienentää varfariinipitoisuutta.	INR-arvoa (International Normalised Ratio) tulisi seurata tarkoin REYATAZ-hoidon aikana, erityisesti hoitoa aloitettaessa.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini	REYATAZ saattaa suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta CYP3A4:n eston vuoksi. Karbamatsepiinin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus REYATAZ-valmisteelle pienenee.	Karbamatsepiinin käyttö yhdessä REYATAZ-valmisteiden kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska riskinä on virologisen vasteen häviäminen ja resistenssin kehittyminen (ks. kohta 4.3). Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
Fenytoiini, fenobarbitaali	Ritonaviiri saattaa pienentää plasman fenytoiini- ja/tai fenobarbitaalipitoisuutta, koska se indusoi CYP2C9:ää ja CYP2C19:ää. Fenytoiiniin/fenobarbitaalin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus REYATAZ-valmisteelle pienenee.	Fenobarbitaalin ja fenytoiinin käyttö yhdessä REYATAZ-valmisteiden kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska riskinä on virologisen vasteen häviäminen ja resistenssin kehittyminen (ks. kohta 4.3). Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
Lamotrigiini	Lamotrigiinin ja REYATAZ-valmisteiden/ritonaviirin yhteiskäyttö voi pienentää plasman lamotrigiinipitoisuutta UGT1A4:n induktion vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos lamotrigiinia käytetään yhdessä REYATAZ-valmisteiden/ritonaviirin kanssa. Seuraa tarvittaessa lamotrigiinipitoisuutta ja muuta annosta sen mukaan.
SYÖPÄLÄÄKKEET JA IMMUNOSUPPRESSIIVISET AINEET		
<i>Syöpälääkkeet</i>		
Apalutamidi	Yhteisvaikutus perustuu apalutamidin aiheuttamaan CYP3A4:n induktioon ja atatsanaviirin/ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	Samanaikainen käyttö REYATAZ-valmisteiden kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska atatsanaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä. Tämän seurauksena virologinen vaste voi hävitä ja voi kehittyä resistenssi proteaasin estäjien ryhmään kuuluville lääkaineille (ks. kohta 4.3). Lisäksi apalutamidin anto samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa voi suurentaa seerumin apalutamidipitoisuutta ja mahdollisesti aiheuttaa vakavia haittatapahtumia, mukaan lukien kouristuskohtauksen.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Enkorafenibi	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Enkorafenibin käyttö yhdessä REYATAZ-valmisteen kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska virologinen vaste voi hävitä, voi kehittyä resistenssi ja enkorafenibin pitoisuus plasmassa voi suurentua ja siten aiheuttaa vakavien haittatapahtumien (kuten QT-ajan pitenemisen) riskin (ks. kohta 4.3).
Ivosidenibi	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Ivosidenibin käyttö yhdessä REYATAZ-valmisteen kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska virologinen vaste voi hävitä, voi kehittyä resistenssi ja ivosidenibin pitoisuus plasmassa voi suurentua ja siten aiheuttaa vakavien haittatapahtumien (kuten QT-ajan pitenemisen) riskin (ks. kohta 4.3).
Irinotekaani	Atatsanaviiri estää UGT:n toimintaa ja saattaa vaikuttaa irinotekaanin metaboliaan ja lisätä siten irinotekaanin toksisia vaikutuksia.	Jos REYATAZ-valmistetta annetaan samanaikaisesti irinotekaanin kanssa, potilaiden tilaa on seurattava tarkoin irinotekaanista johtuvien haittatapahtumien varalta.
<i>Immunosuppressiiviset aineet</i>		
Siklosporiini Takrolimuusi Sirolimuusi	Näiden immunosuppressiivisten aineiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen kanssa, mikä johtuu CYP3A4:n estymisestä.	Näiden lääkeaineiden terapeuttisia pitoisuuksia tulee seurata usein, kunnes pitoisuudet plasmassa ovat vakiintuneet.
SYDÄN- JA VERISUONILÄÄKKEET		
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Amiodaroni Systeeminen lidokaiini Kinidiini	Näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan yhtäaikaa REYATAZ-valmisteen kanssa. Amiodaronin tai systeemisen lidokaiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A:n estymiseen. Kinidiinillä on kapea terapeuttinen pitoisuusalue, eikä sitä saa käyttää samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen aiheuttaman mahdollisen CYP3A:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on syytä noudattaa ja seurata terapeuttisia pitoisuuksia, mikäli mahdollista. Kinidiinin samanaikainen käyttö ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
<i>Kalsiuminestäjät</i>		
Bepридиілі	REYATAZ-valmistetta ei saa antaa yhdessä sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen alue.	Samanaikainen käyttö bepridiilin kanssa ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Diltiatseemi 180 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Diltiatseemi AUC: ↑125 % (↑109 %; ↑141 %) Diltiatseemi C_{max}: ↑98 % (↑78 %; ↑119 %) Diltiatseemi C_{min}: ↑142 % (↑114 %; ↑173 %) Desasetyyli-diltiatseemi AUC: ↑165 % (↑145 %; ↑187 %) Desasetyyli-diltiatseemi C_{max}: ↑172 % (↑144 %; ↑203 %) Desasetyyli-diltiatseemi C_{min}: ↑121 % (↑102 %; ↑142 %) Merkittävää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu. Pisin PR-aika piteni enemmän kuin pelkkää atatsanaviiria annettaessa. Diltiatseemin yhteiskäyttöä REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Diltiatseemin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Diltiatseemiannosta tulisi pienentää aluksi 50 % ja titrata tarvittaessa myöhemmin, ja EKG-käyrää on seurattava.
Verapamiili	REYATAZ saattaa nostaa verapamiilin pitoisuutta seerumissa CYP3A4:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos verapamiilia annetaan yhtäaikaa REYATAZ-valmisteen kanssa.
KORTIKOSTEROIDIT		
Deksametasoni ja muut kortikosteroidit (kaikki antoreitit)	Samanaikainen käyttö deksametasonin tai muiden CYP3A-entsyymiä indusoivien kortikosteroidien kanssa voi heikentää REYATAZ-valmisteen hoitotehoa ja johtaa resistenssin kehittymiseen atatsanaviirille ja/tai ritonaviirille. Vaihtoehtoisten kortikosteroidien käyttöä on harkittava. Yhteisvaikutus perustuu deksametasonin aiheuttamaan CYP3A4:n induktioon ja atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Erityisesti pitkäkestoinen samanaikainen käyttö CYP3A:n metaboloimien kortikosteroidien (kaikki antoreitit) kanssa voi suurentaa systeemisten kortikosteroidivaikutusten, myös Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan, riskiä. Hoidon mahdollista hyötyä on punnittava vasten systeemisten kortikosteroidivaikutusten riskiä. Jos potilaalle halutaan käyttää samanaikaisesti CYP3A:n estolle herkkiä iholle annosteltavia kortikosteroidieja, kyseisen kortikosteroidin valmisteyhteenvedosta on tarkistettava, mitkä tilat tai käytöt lisäävät sen systeemistä imeytymistä.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Flutikasonipropionaatti nenän kautta 50 µg neljästi vuorokaudessa 7 vrk ajan (ritonaviiri 100 mg:n kapseleina x 2) ja Inhalaationa / nenän kautta annettavat kortikosteroidit	Flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa nousivat merkittävästi, kun taas kortisolitasot alenivat noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan suurempia, kun flutikasonipropionaatti annetaan inhalaationa. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, myös Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa, on raportoitu potilailla, jotka saavat ritonaviiria samanaikaisesti inhalaationa tai nenän kautta annettun flutikasonipropionaatin kanssa. Tämä on mahdollista myös muiden P450 3A -reittiä metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budesonidin, käytön yhteydessä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei vielä tunneta. Yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen. Samoja vaikutuksia on odotettavissa, jos REYATAZ-valmistetta (joko ilman ritonaviiria tai yhdessä ritonaviirin kanssa) käytetään samanaikaisesti muiden inhalaationa / nenän kautta annettavien kortikosteroidien kanssa.	REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin samanaikaista käyttöä CYP3A4:n metaboloimien glukokortikoidien kanssa ei suositella, paitsi jos hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin kortikosteroidin systeemisten vaikutusten riski (ks. kohta 4.4). Jos tämä ei ole mahdollista, glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seurantaa on harkittava paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoniin). Lisäksi glukokortikoidihoitoa lopetettaessa voi olla tarpeen pienentää annosta vähitellen pitemmän ajan kuluessa. Inhalaationa / nenän kautta annettavien kortikosteroidien ja REYATAZ-valmisteen (joko ilman ritonaviiria tai yhdessä ritonaviirin kanssa) samanaikainen käyttö voi suurentaa inhalaationa / nenän kautta annettavien kortikosteroidien pitoisuuksia plasmassa. Käytössä on noudatettava varovaisuutta. Inhalaationa / nenän kautta annettaville kortikosteroideille on harkittava muita vaihtoehtoja etenkin pitkäkestoisessa käytössä.
EREKTIOHÄIRIÖLÄÄKKEET		
<i>PDE5-estäjät</i>		
Sildenafili, tadalafili, vardenafiili	Sildenafili, tadalafili ja vardenafiili metaboloituvat CYP3A4-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö REYATAZ-valmisteen kanssa voi nostaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5:een liittyviä haittatapahtumia, kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia. Tämä yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Potilaita on varoitettava näistä mahdollisista haittavaikutuksista, silloin kun he käyttävät PDE5-estäjää erektiohäiriön hoitoon samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.4). Katso myös lisätietoja REYATAZ-valmisteen samanaikaisesta annosta sildenafilin kanssa jäljempänä tässä taulukossa kohdasta KEUHKOVERENPAINETAUTI.

Lääkevalmisteet terapia- alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
GONADOTROPIINIA VAPAUTTAVAN HORMONIN (GnRH) ANTAGONISTIT		
Elagoliksi	Yhteisvaikutus perustuu elagoliksialtistuksen odotettavissa olevaan suurenemiseen atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttaman CYP3A4:n estymisen vaikutuksesta.	Yli 1 kuukauden ajan jatkuvaa elagoliksin (200 mg kahdesti vuorokaudessa) ja REYATAZ-valmisteen (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) samanaikaista käyttöä ei suositella haittatapahtumien, kuten luukadon ja maksan transaminaasiarvojen nousun, mahdollisen riskin takia. Elagoliksin (150 mg kerran vuorokaudessa) ja REYATAZ-valmisteen (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) samanaikainen käyttö on rajoitettava 6 kuukauteen.
KINAASIN ESTÄJÄT		
Fostamatinibi	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Fostamatinibin ja REYATAZ-valmisteen (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) samanaikainen käyttö voi suurentaa fostamatinibin aktiivisen R406-metaboliitin pitoisuutta plasmassa. R406-altistuksen toksisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa annoksesta riippuvia haittatapahtumia, kuten maksatoksisuutta ja neutropeniaa, on seurattava. Fostamatinibin annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mäkikuisman samanaikainen käyttö REYATAZ-valmisteen kanssa voi pienentää merkittävästi atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa. Tämä vaikutus saattaa johtua CYP3A4:n induktiosta, ja se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.3).	REYATAZ-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa sisältävien valmisteiden kanssa.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
Etinyyliestradioli 25 µg + norgestimaatti (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Etinyyliestradioli AUC: ↓19 % (↓25 %; ↓13 %) Etinyyliestradioli C_{max}: ↓16 % (↓26 %; ↓5 %) Etinyyliestradioli C_{min}: ↓37 % (↓45 %; ↓29 %) Norgestimaatti AUC: ↑85 % (↑67 %; ↑105 %) Norgestimaatti C_{max}: ↑68 % (↑51 %; ↑88 %) Norgestimaatti C_{min}: ↑102 % (↑77 %; ↑131 %) Vaikka etinyyliestradiolin pitoisuus suureni, kun sitä käytettiin ainoastaan atatsanaviirin kanssa, mikä johtuu atatsanaviirin aiheuttamasta sekä UGT:n että CYP3A4:n estymisestä, niin nettovaikutuksena käytettäessä atatsanaviirin/ritonaviirin yhdistelmää oli etinyyliestradiolin pitoisuuden pieneneminen, mikä johtuu ritonaviirin indusoivasta vaikutuksesta. Progestiinialtistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.	Kun oraalista ehkäisyvalmistetta käytetään samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin kanssa, suositellaan että oraallinen ehkäisyvalmiste sisältää vähintään 30 µg etinyyliestradiolia ja potilasta muistutetaan noudattamaan tarkasti ehkäisyvalmisteen annosteluun liittyviä hoito-ohjeita. REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin samanaikaista käyttöä muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tai jotain muuta progestogeeniä kuin norgestimaattia sisältävien oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu ja sen vuoksi niitä on vältettävä. Vaihtoehtoisia luotettavaa ehkäisykeinoa suositellaan.
Etinyyliestradioli 35 µg + noretisteroni (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Etinyyliestradioli AUC: ↑48 % (↑31 % ↑68 %) Etinyyliestradioli C_{max}: ↑15 % (↓1 % ↑32 %) Etinyyliestradioli C_{min}: ↑91 % (↑57 % ↑133 %) Noretisteroni AUC: ↑110 % (↑68 % ↑162 %) Noretisteroni C_{max}: ↑67 % (↑42 % ↑196 %) Noretisteroni C_{min}: ↑262 % (↑157 % ↑409 %) Progestiinialtistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.	
LIPIDEJÄ MUUNTAVAT LÄÄKEAINEET		
<i>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</i>		
Simvastatiini Lovastatiini	Simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia on erittäin riippuvainen CYP3A4-entsyymistä, joten niiden pitoisuudet voivat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen kanssa.	Simvastatiinia tai lovastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen kanssa suurentuneen myopatian ja myös rhabdomyolyyisin vaaran vuoksi (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Atorvastatiini	Atorvastatiini saattaa myös lisätä myopatian ja rhabdomyolyyysin vaaraa, sillä se metaboloituu myös CYP3A4:n välityksellä.	Atorvastatiinin samanaikaista antoa REYATAZ-valmisteen kanssa ei suositella. Jos atorvastatiinin käyttöä pidetään ehdottoman välttämättömänä, on annettava pienin mahdollinen atorvastatiiniannos ja seurattava hoidon turvallisuutta tarkoin (ks. kohta 4.4).
Pravastatiini Fluvastatiini	Asiaa ei ole tutkittu, mutta altistus pravastatiinille tai fluvastatiinille saattaa suurentua, jos näitä lääkkeitä annetaan yhdessä proteaasin estäjien kanssa. Pravastatiini ei metaboloitu CYP3A4:n välityksellä. Fluvastatiini metaboloituu osittain CYP2C9:n välityksellä.	Varovaisuutta on noudatettava.
<i>Muut lipidejä muuntavat lääkeaineet</i>		
Lomitapidi	Lomitapidin metabolia on erittäin riippuvainen CYP3A4-entsyymistä, joten sen pitoisuus voi suurentua, jos sitä annetaan samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin kanssa.	Lomitapidin samanaikainen käyttö REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista aminotransferaasiarvojen huomattavan suurenemisen ja maksatoksisuuden mahdollisten riskien vuoksi (ks. kohta 4.3).
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	REYATAZ-valmisteen samanaikainen anto saattaa suurentaa salmeterolipitoisuutta ja lisätä salmeteroliin liittyviä haittatapahtumia. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Salmeterolin samanaikaista antoa REYATAZ-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
OPIOIDIT		
Buprenorfiini, kerran vuorokaudessa, vakaa ylläpitoannos, (atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa + ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Buprenorfiini AUC: ↑67 % Buprenorfiini C _{max} : ↑37 % Buprenorfiini C _{min} : ↑69 % Norbuprenorfiini AUC: ↑105 % Norbuprenorfiini C _{max} : ↑61 % Norbuprenorfiini C _{min} : ↑101 % Yhteisvaikutusmekanismi on CYP3A4- ja UGT1A1-entsyymien estyminen. Atatsanaviirin pitoisuus (kun annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa) ei merkittävästi muutu.	Samanaikainen käyttö REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin kanssa edellyttää potilaan tarkkaa seurantaan sedation ja kognitiivisten vaikutusten havaitsemiseksi. Buprenorfiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.
Metadoni, vakaa ylläpitoannos (atatsanaviiri 400 mg vuorokaudessa)	Metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Annettaessa pieni annos ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkittäviä muutoksia, näihin tutkimustuloksiin perustuen yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa, jos metadoni annetaan yhdessä REYATAZ-valmisteen kanssa.	Annoksen sovittaminen ei ole välttämätön, jos metadoni annetaan yhdessä REYATAZ-valmisteen kanssa.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
KEUHKOVERENPAINETAUTI		
<i>PDE5-estäjät</i>		
Sildenafil	Samanaikainen anto REYATAZ-valmisteen kanssa voi suurentaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5-estäjiin liittyviä haittatapahtumia. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	REYATAZ-valmisteen kanssa samanaikaisesti annettavalle sildenafilille ei ole vahvistettu turvallista ja tehokasta annosta keuhkoverenpainetaudin hoidossa. Keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä sildenafili on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
UNILÄÄKKEET		
<i>Bentsodiatsepiinit</i>		
Midatsolaami Triatsolaami	Midatsolaami ja triatsolaami metaboloituvat suurelta osin CYP3A4-entsyymien välityksellä. Samanaikainen käyttö REYATAZ-valmisteen kanssa voi suurentaa huomattavasti näiden bentsodiatsepiinien pitoisuutta. REYATAZ-valmisteen ja bentsodiatsepiinien samanaikaisesta käytöstä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Muista CYP3A4:n estäjistä saatujen tietojen perusteella midatsolaamin pitoisuuden plasmassa voidaan odottaa olevan merkittävästi suurempi, kun se annetaan suun kautta. Tiedot parenteraalisesti annetun midatsolaamin samanaikaisesta käytöstä muiden proteaasin estäjien kanssa viittaavat siihen, että midatsolaamin pitoisuus plasmassa saattaa nousta 3–4-kertaiseksi.	REYATAZ-valmisteen ja triatsolaamin tai suun kautta annettavan midatsolaamin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), ja varovaisuutta on noudatettava, jos REYATAZ-valmistetta annetaan yhtäaikaan parenteraalisesti annettavan midatsolaamin kanssa. REYATAZ-valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai vastaavissa olosuhteissa, missä jatkuva kliininen tarkkailu ja asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista, mikäli hengityslamaa ja/tai pitkittynyttä sedaatiota ilmaantuu. Midatsolaamin annostuksen muuttamista on harkittava, varsinkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin kerta-annos.

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

Samat suositukset lääkkeiden yhteisvaikutuksista pätevät seuraavin poikkeuksin:

- Samanaikaista käyttöä tenofoviirin, protonipumpun estäjien ja buprenorfiinin kanssa ei suositella, ja samanaikainen käyttö karbamatsepiinin, fenytoiinin ja fenobarbitaalin kanssa on vasta-aiheista.
- Famotidiinin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta tarvittaessa atatsanaviiria ilman ritonaviiria on annosteltava joko 2 tuntia famotidiinin jälkeen tai 12 tuntia ennen sitä. Famotidiinin kerta-annos ei saa ylittää 20 mg:aa eikä kokonaisannos vuorokaudessa saa ylittää 40 mg:aa.
- On otettava huomioon, että
 - apiksabaanin, dabigatraanin tai rivaroksabaanin yhteiskäyttö REYATAZ-valmisteen kanssa ilman ritonaviiria saattaa vaikuttaa apiksabaani-, dabigatraani- tai rivaroksabaanipitoisuuksiin
 - vorikonatsolin yhteiskäyttö REYATAZ-valmisteen kanssa ilman ritonaviiria saattaa vaikuttaa atatsanaviiripitoisuuksiin
 - flutikasonin yhteiskäyttö REYATAZ-valmisteen kanssa ilman ritonaviiria saattaa nostaa flutikasonipitoisuuksia verrattuna yksin annettuun flutikasoniin

- jos oraalista ehkäisyvalmistetta käytetään samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen kanssa ilman ritonaviiria, suositellaan että oraalinen ehkäisyvalmiste sisältää enintään 30 mikrogrammaa etinyyliestradiolia
- lamotrigiinin annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Katso annostussuositukset kohdasta 4.2 ja farmakokineettiset tiedot kohdasta 5.2.

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

Imetys

Atatsanaviiria on havaittu äidinmaidossa. On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

<i>Immuunijärjestelmä:</i>	melko harvinaiset: yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	melko harvinaiset: painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	melko harvinaiset: masennus, desorientaatio, ahdistuneisuus, unettomuus, unihäiriö, poikkeavat unet
<i>Hermosto:</i>	yleiset: päänsärky melko harvinaiset: perifeerinen neuropatia, pyörtyminen, muistinmenetys, huimaus, uneliaisuus, makuuain häiriöt
<i>Silmät:</i>	yleiset: silmänvalkuaisten keltaisuus
<i>Sydän:</i>	melko harvinaiset: kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) ^a harvinaiset: QTc-ajan pidentyminen ^a , turvotus, sydämentykytyk
<i>Verisuonisto:</i>	melko harvinaiset: hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	melko harvinaiset: hengenahdistus

<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	yleiset: oksentelu, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt melko harvinaiset: haimatulehdus, gastriitti, vatsan pingotus, suutulehdus ja aftat, ilmavaivat, suun kuivuminen
<i>Maksa ja sappi:</i>	yleiset: keltaisuus melko harvinaiset: maksatulehdus, sappikivitaati ^a , kolestaasi ^a harvinaiset: hepatosplenomegalia, kolekystiitti ^a
<i>Iho ja ihonalainen kudos:</i>	yleiset: ihottuma melko harvinaiset: <i>erythema multiforme</i> ^{a,b} , toksiset ihottumat ^{a,b} , lääkeyliherkkyyteen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen ihottuma (DRESS) ^{a,b} , angioedeema ^a , nokkosihottuma, hiustenlähtö, kutina harvinaiset: Stevens–Johnsonin oireyhtymä ^{a,b} , rakkulainen ihottuma, ekseema, verisuonten laajeneminen
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	melko harvinaiset: lihasatrofia, nivelkipu, lihaskipu harvinaiset: myopatia
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	melko harvinaiset: munuaiskivitaati, hematuria, proteinuria, pollakisuria, interstitiaalfriitti, krooninen munuaissairaus ^a ; harvinaiset: munuaiskipu
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	melko harvinaiset: gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	yleiset: uupumus melko harvinaiset: rintakipu, yleinen sairauden tunne, kuume, astenia harvinaiset: kävelyvaikeudet

^a Nämä haittavaikutukset on tunnistettu REYATAZ-valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta esiintymistiheydet on arvioitu tilastolaskennallisesti niiden potilaiden kokonaismäärän perusteella, jotka saivat REYATAZ-valmistetta satunnaistetuissa, kontrolloiduissa ja muissa saatavilla olleissa kliinisissä tutkimuksissa (n = 2 321).

^b Ks. lisätietoja kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Metaboliset parametrit

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

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

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

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

Laboratorioarvojen muutokset

Bilirubiinin kokonaispitoisuuden nousu, joka raportoitiin yleensä konjugoitumattoman bilirubiinin nousseena pitoisuutena (87 %, 1., 2., 3. tai 4. aste) oli yleisin laboratorioarvon muutos

REYATAZ-valmistetta ja vähintään yhtä NRTI-lääkettä sisältäneitä hoito-ohjelmia saaneilla potilailla. Bilirubiinin kokonaispitoisuuden 3. tai 4. asteen nousu todettiin 37 prosentilla potilaista (6 prosentilla 4. asteen nousu). Aiemmin hoitoa saaneista potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona REYATAZ-valmistetta 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, 53 prosentilla todettiin kokonaisbilirubiinipitoisuuden 3.–4. asteen nousu hoidon keston mediaanin ollessa 95 viikkoa. Aiemmin hoitamattomista potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona REYATAZ-valmistetta 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, 48 prosentilla todettiin kokonaisbilirubiinipitoisuuden 3.–4. asteen nousu hoidon keston mediaanin ollessa 96 viikkoa (ks. kohta 4.4).

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on hepatiitti B ja/tai C

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

REYATAZ-yliannostuksen hoito perustuu yleisiin tukihoitotoimenpiteisiin, joihin kuuluu tärkeiden elintoimintojen tarkkailu, elektrokardiogrammi (EKG) ja potilaan kliinisen tilan seuranta.

Imeytymätön atatsanaviiri voidaan tarvittaessa poistaa oksennuttamalla tai mahahuuhtelun avulla.

Imeytymättömän lääkeaineen poistumista voidaan vielä edistää antamalla lääkehiiltä.

REYATAZ-yliannostukseen ei ole spesifistä vastalääkettä. Koska atatsanaviiri metaboloituu tehokkaasti maksassa ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, lääkeaine ei todennäköisesti poistu merkittävästi dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Resistenssi

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

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

Taulukko 3: De novo -substituutiot hoidettaessa potilaita, joita ei ole aiemmin hoidettu ja joiden hoito atatsanaviirilla + ritonaviirilla on sittemmin epäonnistunut (tutkimus 138, 96 viikkoa)

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

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

M184I/V-substituutiota ilmaantui 5/26 REYATAZ-valmistetta/ritonaviiria ja 7/26 lopinaviiria/ritonaviiria saaneilla virologisesti tehottomilla potilailla.

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuiset potilaat

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

Taulukko 4: De novo -substituutiot hoidettaessa potilaita, joita on aiemmin hoidettu ja joiden hoito atatsanaviirilla + ritonaviirilla on sittemmin epäonnistunut (tutkimus 045, 48 viikkoa)

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

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

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

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

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

Kliiniset tulokset

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

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

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

Taulukko 5: Tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksessa 138^a

Parametri	REYATAZ/ritonaviiri ^b (300 mg/100 mg x 1) n = 440		lopinaviiri/ritonaviiri ^c (400 mg/100 mg x 2) n = 443	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %				
Kaikki potilaat ^d	78	74	76	68
Eron estimaatti [95 % CI] ^d	Viikko 48: 1,7 % [–3,8 %, 7,1 %] Viikko 96: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
Tutkimussuunnitelmaan kuuluva analyysi ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Eron estimaatti ^e [95 % CI]	Viikko 48: –3 % [–7,6 %, 1,5 %] Viikko 96: 2,2 % [–2,3 %, 6,7 %]			
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, % lähtötilanteesta ^d				
HIV-RNA-määrä < 100 000 kopiota/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopiota/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4-solumäärä < 50 solua/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50–< 100 solua/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100–< 200 solua/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 solua/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, log ₁₀ kopiota/ml				
Kaikki potilaat	–3,09 (n = 397)	–3,21 (n = 360)	–3,13 (n = 379)	–3,19 (n = 340)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm ³				
Kaikki potilaat	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm ³ lähtötilanteesta				
HIV-RNA-määrä < 100 000 kopiota/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopiota/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

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

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

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

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

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

^fArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

Tutkimustiedot ritonaviiritehostuksen lopettamisesta yhdistelmähoidosta atatsanaviirin kanssa (ks. myös kohta 4.4)

Tutkimus 136 (INDUMA)

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

11 tutkittavalla (13 %) ryhmässä, joka sai REYATAZ-valmistetta ilman tehostusta ja 6 tutkittavalla (7 %) REYATAZ + ritonaviiri -ryhmässä ilmeni virologinen kimmovaste (rebound). 4 tutkittavalla ryhmässä, joka sai REYATAZ-valmistetta ilman tehostusta ja 2 tutkittavalla REYATAZ + ritonaviiri -ryhmässä HIV-RNA-määrä oli > 500 kopiota/ml ylläpitovaiheen aikana. Kummankaan ryhmän tutkittavilla ei ilmennyt merkkejä proteaasin estäjä -resistenssistä. Lamivudiini- ja emtricitabiiniresistenssiin liittyvä M184V-substituutio käänteiskopioijaentsyymissä havaittiin 2 tutkittavalla ryhmässä, joka sai REYATAZ-valmistetta ilman tehostusta ja 1 tutkittavalla REYATAZ + ritonaviiri -ryhmässä.

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

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuispotilaat

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

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

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

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

^aCD4-solun määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 337 solua/mm³ (välillä 14–1 543 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,4 log₁₀ kopiota/ml (välillä 2,6–5,88 log₁₀ kopiota/ml)

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

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

^dLuottamusväli.

^eArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

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

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

NA = ei oleellinen.

48 hoitoviikon aikana HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta REYATAZ-valmisteen + ritonaviiriin ja lopinaviiriin + ritonaviiriin yhdistelmähoidolla oli samanlainen (non-inferior).

Samansuuntaisia tuloksia saatiin LOCF (last observation carried forward) -menetelmällä (ajan suhteen korjattu ero 0,11; 97,5 %:n luottamusväli [–0,15, 0,36]). ”As treated” -analyysissä, josta puuttuvat arvot oli suljettu pois, niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 400 kopiota/ml (< 50 kopiota/ml), oli REYATAZ-valmistetta + ritonaviiria saaneessa haarassa 55 % (40 %) ja lopinaviiria + ritonaviiria saaneessa haarassa 56 % (46 %).

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

REYATAZ + sakinaviiri todettiin heikommaksi kuin lopinaviiri + ritonaviiri.

Pediatriset potilaat

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

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

Tehoa koskevat tulokset havaittiin 41 pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 6-vuotiaita tai alle 18-vuotiaita, ja jotka saivat REYATAZ-kapseleita yhdessä ritonaviiriin kanssa. Tulokset esitetään taulukossa 7. Niillä potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet lääkitystä, CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 344 solua/mm³ (välillä: 2–800 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA -määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,67 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 3,70–5,00 log₁₀ kopiota/ml). Niillä pediatrisilla potilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet lääkitystä, CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 522 solua/mm³ (välillä: 100–1 157 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA -määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,09 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 3,28–5,00 log₁₀ kopiota/ml).

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

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

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

^bArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

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

^dSisältäen potilaat, joilla resistenssiarvo on sama kuin lähtötilanteessa.

NA = ei oleellinen

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

HIV-potilailla (n = 13), jotka saivat toistuvina annoksina REYATAZ-valmistetta 400 mg (ilman ritonaviiria) kerran vuorokaudessa ruoan yhteydessä, atatsanaviirin C_{max} -arvojen geometrinen keskiarvo (CV%) oli 2 298 (71) ng/ml, ja C_{max} saavutettiin noin 2 tunnin kuluttua. Atatsanaviirin C_{min} -arvojen geometrinen keskiarvo (CV%) oli 120 (109) ng/ml ja AUC-arvojen 14 874 (91) ng•h/ml.

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

annetun annoksen jälkeen saatuihin arvoihin. REYATAZ on otettava ruoan kanssa hyötyosuuden parantamiseksi ja vaihtelujen pienentämiseksi.

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

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

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

Erityisryhmät

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

Maksan vajaatoiminta: atatsanaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksassa. REYATAZ-valmistetta (ilman ritonaviiria) on tutkittu aikuisilla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (koehenkilöistä 14:n Child-Pugh-luokka B ja 2:n Child-Pugh-luokka C) 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Keskimääräinen $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ oli 42 % suurempi maksan vajaatoimintapotilailla kuin terveillä koehenkilöillä. Atatsanaviirin keskimääräinen puoliintumisaika maksan vajaatoimintapotilailla oli 12,1 tuntia ja terveillä koehenkilöillä 6,4 tuntia. Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia atatsanaviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, kun atatsanaviiria annetaan 300 mg:n annoksina yhdessä ritonaviirin kanssa. Kohtalaisen tai vaikean maksan vajaatoiminnan aikana atatsanaviiripitoisuuden oletetaan suurenevan riippumatta siitä, annetaanko se yhdessä ritonaviirin kanssa vai ilman sitä (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

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

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

Raskaus:

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

In vitro -tutkimuksissa ihmisen sydämen kloonatuissa kaliumkanavissa, hERG, toiminta estyi 15-prosenttisesti atatsanaviirin pitoisuudella (30 µM), joka oli 30-kertainen verrattuna vapaan lääkeaineen pitoisuuteen ihmisellä, kun plasman lääkeainepitoisuus on huipputasolla (C_{max}). Vastaava atatsanaviiripitoisuus lisäsi aktiopotentiaalin kestoa (APD₉₀) 13 % kaniinin Purkinjen säikeillä tehdyssä tutkimuksessa. EKG-muutoksia (sinusbradykardia, PR-ajan piteneminen, QT-ajan piteneminen ja QRS-kompleksin leveneminen) havaittiin vain koirilla tehdyssä alustavassa oraalisen hoidon toksisuutta selvittävässä 2 viikon tutkimuksessa. Myöhemmissä koirilla tehdyissä 9 kuukauden oraalisisissa toksisuustutkimuksissa ei havaittu lääkkeeseen liittyviä EKG-muutoksia. Näiden nonkliinisten löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Valmisteen mahdollisia ihmiseen kohdistuvia sydänvaikutuksia ei voida sulkea pois (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Mahdollinen PR-ajan piteneminen on otettava huomioon yliannostustapauksissa (ks. kohta 4.9).

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

REYATAZ 200 mg kapseli, kova

Kapselin sisältö: krospovidoni, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti

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

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

REYATAZ 300 mg kapseli, kova

Kapselin sisältö: krospovidoni, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti

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

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

REYATAZ 200 mg kapseli, kova

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

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

REYATAZ 300 mg kapseli, kova

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/03/267/005-006; 008-011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. maaliskuuta 2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. helmikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 50 mg jauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe

Luonnonvalkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

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

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

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

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

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

^b Yksi annospussi sisältää 50 mg atatsanaviiria.

^c Ritonaviiri-oraaliliuos.

^d Ritonaviiri-oraaliliuos tai kapselit/tabletit.

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana:

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

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

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

Synnytyksen jälkeisenä aikana:

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

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

Pediatriset potilaat (alle 3 kuukauden ikäiset)

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

Antotapa

Suun kautta.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

Samanaikainen käyttö sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat sytokromi P450:n isoentsyymi CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen pitoisuusalue (esim. ketiapiini, alfutsosiini, astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, lurasidoni, bepridiili, triatsolaami, suun kautta annettava midatsolaami (ks. parenteraalisesti annettavaa midatsolaamia koskevat varoitukset kohdasta 4.5), lomitapidi ja torajyväjohdokset, erityisesti ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, metyyliergonoviini) (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n voimakkaita induktoreita, koska hoitoteho voi heiketä ja mahdollisesti voi kehittyä resistenssi (esim. rifampisiini, mäkikuisma, apalutamidi, enkorafenibi, ivosidenibi, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini) (ks. kohta 4.5).

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Muut samanaikaiset sairaudet

Maksan vajaatoiminta

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

QT-ajan piteneminen

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

Hemofiliaa sairastavat potilaat

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

Paino ja metaboliset parametrit:

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

Kliinisissä tutkimuksissa REYATAZ yhdessä ritonaviirin kanssa on aiheuttanut vähemmän dyslipidemiaa kuin lopinaviiri yhdessä ritonaviirin kanssa sekä aiemmin hoitamattomilla potilailla (tutkimus 138) että aiemmin hoitoa saaneilla potilailla (tutkimus 045) (ks. kohta 5.1).

Hyperbilirubinemia

REYATAZ-hoitoa saaneilla potilailla on todettu korjautuvia konjugoitumattoman bilirubiinin nousseita pitoisuuksia, jotka liittyvät UDP-glukuronosyylitransferaasin (UGT) estymiseen (ks. kohta 4.8). REYATAZ-hoitoa saavien potilaiden kohonneisiin bilirubiiniarvoihin liittyvää maksan aminotransferaasiarvojen nousua on syytä arvioida mahdollisten muiden syiden havaitsemiseksi.

REYATAZ-hoidon korvaamista jollakin muulla retroviruslääkkeellä voidaan harkita, jos ikterus tai silmien kovakalvon keltaisuus häiritsee potilasta. Atatsanaviiriannoksen pienentämistä ei suositella, koska se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen.

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

Sappikivitauti

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

Krooninen munuaissairaus

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

Munuaiskivitauti

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

Osteonekroosi

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

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

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

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

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

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

REYATAZ-valmisteen yhteiskäyttöä nevirapiinin tai efavirentsin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos REYATAZ-valmisteen ja NNRTI-lääkkeiden yhteiskäyttö on tarpeen, on harkittava REYATAZ-annoksen nostamista 400 mg:aan ja ritonaviiriannoksen 200 mg:aan, jos niitä annetaan yhdessä efavirentsin kanssa, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

Atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymillä välityksellä. REYATAZ-valmisteen yhteiskäyttöä CYP3A4-entsyymillä indusoivien lääkkeiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Turvallisuus

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

Teho

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

Apuaineet

Fenyyliketoniauria

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

Diabetespotilaat

REYATAZ-jauhe sisältää 1305,15 mg sakkaroosia per annospussi. Suositellulla pediatrisella annostuksella REYATAZ-jauhe sisältää 3915,45 mg sakkaroosia per 150 mg atatsanaviiriä, 5220,60 mg sakkaroosia per 200 mg atatsanaviiriä, 6525,75 mg sakkaroosia per 250 mg atatsanaviiriä ja 7830,90 mg sakkaroosia per 300 mg atatsanaviiriä. Tämä on huomiotava hoidettaessa potilaita, joilla on diabetes mellitus. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasii- puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Muut yhteisvaikutukset

Atatsanaviirin/ritonaviirin ja proteaasineestäjien, muiden kuin proteaasineestäjä-retroviruslääkkeiden ja ei-retroviruslääkkeiden yhteisvaikutukset luetellaan seuraavissa taulukoissa (”↑” = suurentunut, ”↓” = pienentynyt, ”↔” = ei muutosta). Sulkeissa on ilmoitettu 90 prosentin luottamusväli (CI), jos se

on käytettävissä. Taulukossa 2 kuvattuihin tutkimuksiin osallistui terveitä tutkittavia, ellei toisin mainita. On tärkeää huomata, että monissa tutkimuksissa atatsanaviiria käytettiin ilman tehostusta, mikä ei ole atatsanaviirin hyväksytty käyttötapa (ks. kohta 4.4).

Atsanaviirin yhteisvaikutukset muiden (myös samanaikaiseen käyttöön vasta-aiheisten) lääkkeiden kanssa luetellaan seuraavassa taulukossa:

Taulukko 2: REYATAZ-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Sofosbuviri 400 mg / velpatasviri 100 mg / voksilapreviiri 100 mg kerta-annoksena* (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)	Sofosbuviri AUC: ↑40 % (↑25 % ↑57 %) Sofosbuviri C_{max}: ↑29 % (↑9 % ↑52 %) Velpatasviri AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) Velpatasviri C_{max}: ↑29 % (↑7 % ↑56 %) Voksilapreviiri AUC: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) Voksilapreviiri C_{max}: ↑342 % (↑265 % ↑435 %) *Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 70–143 % Atatsanaviirille ja ritonaviirille altistumisen vaikutusta ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↔ Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri REYATAZ-valmisteiden/ritonaviirin ja sofosbuviriin/velpatasviiriin/voksilapreviiriin yhteisvaikutuksen mekanismi on OATP1B:n, P-gp:n ja CYP3A:n esto.	REYATAZ-valmisteiden samanaikaisen käytön voksilapreviiriä sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan voksilapreviirin pitoisuutta. REYATAZ-valmisteiden samanaikaista käyttöä voksilapreviiriä sisältävien valmisteiden kanssa ei suositella.
Glekapreviiri 300 mg / pibrentasviri 120 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg x 1*)	Glekapreviiri AUC: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) Glekapreviiri C_{max}: ↑306 % (↑215 % ↑423 %) Glekapreviiri C_{min}: ↑1330 % (↑885 % ↑1970 %) Pibrentasviri AUC: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) Pibrentasviri C_{max}: ↑29 % (↑15 % ↑45 %) Pibrentasviri C_{min}: ↑129 % (↑95 % ↑168 %) *Atatsanaviiriin ja ritonaviiriin vaikutuksesta ensimmäiseen glekapreviiri- ja pibrentasviiriannokseen on raportoitu.	REYATAZ-valmisteiden samanaikainen käyttö glekapreviiriin/pibrentasviiriin kanssa on vasta-aiheista, koska glekapreviiriin ja pibrentasviiriin pitoisuudet plasmassa suurenevat huomattavasti ja tähän voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).
VERIHIUTALEIDEN ESTÄJÄT		
Tikagrelori	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviiriin ja/tai ritonaviiriin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	REYATAZ-valmisteiden samanaikaista käyttöä tikagrelorin kanssa ei suositella, koska tikagrelorin verihiutaleiden estovaikutus voi voimistua.
Klopidogreeli	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviiriin ja/tai ritonaviiriin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	REYATAZ-valmisteiden samanaikaista käyttöä klopidogreelin kanssa ei suositella, koska klopidogreelin verihiutaleiden estovaikutus voi heikentyä.
Prasugreeli	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviiriin ja/tai ritonaviiriin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Annosmuutoksia ei tarvita, kun prasugreelia käytetään samanaikaisesti REYATAZ-valmisteiden kanssa (ritonaviiriin kanssa tai ilman ritonaviiriä).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
RETROVIRUSLÄÄKKEET		
<i>Proteaasin estäjät:</i> REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin ja muiden proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, mutta sen epäillään suurentavan altistusta proteaasin estäjille. Tällaista yhteiskäyttöä ei sen vuoksi suositella.		
Ritonaviiri 100 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1) Tutkimukset tehtiin HIV-potilailla	Atatsanaviiri AUC: ↑250 % (↑144 %; ↑403 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↑120 % (↑56 %; ↑211 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↑713 % (↑359 %; ↑1 339 %)* *Yhdistetyssä analyysissä atatsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg (n = 33) verrattiin atatsanaviiriin 400 mg ilman ritonaviiria (n = 28). Atatsanaviirin ja ritonaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Ritonaviiria (100 mg kerran vuorokaudessa) käytetään atatsanaviirin farmakokinetiikan tehostajana.
Indinaviiri	Indinaviirin käyttöön liittyy UGT:n estymisestä johtuvia kohonneita konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksia.	REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin ja indinaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
<i>Nukleosidiset/nukleotidiset kään-teiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i>		
Lamivudiini 150 mg x 2 + tsidovudiini 300 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Merkitseviä lamivudiini- ja tsidovudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.	Näiden tietojen perusteella ja koska ritonaviiri ei todennäköisesti vaikuta merkittävästi NRTI-lääkkeiden farmakokinetiikkaan, näiden valmisteiden ja REYATAZ-valmisteen samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi altistusta samanaikaisesti annetuille lääkevalmisteille.
Abakaviiri	Abakaviirin ja REYATAZ-valmisteen samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi abakaviirialtistusta.	

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Didanosiini (puskuroidut tabletit) 200 mg / stavudiini 40 mg, molemmat kerta-annoksena (atatsanaviiri 400 mg kerta-annoksena)	Atatsanaviiri, samanaikaisesti ddI + d4T -yhdistelmän kanssa (tyhjään mahaan) Atatsanaviiri AUC: ↓87 % (↓92 %; ↓79 %) Atatsanaviiri C_{max}: ↓89 % (↓94 %; ↓82 %) Atatsanaviiri C_{min}: ↓84 % (↓90 %; ↓73 %) Atatsanaviiri, 1 tunti ddI + d4T-yhdistelmän jälkeen (tyhjään mahaan) Atatsanaviiri AUC: ↔3 % (↓36 %; ↑67 %) Atatsanaviiri C_{max}: ↑12 % (↓33 %; ↑18 %) Atatsanaviiri C_{min}: ↔3 % (↓39 % ↑73 %) Atatsanaviirin pitoisuus pieneni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiin (puskuroidut tabletit) ja stavudiinin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun pH nousee puskuroidujen didanosiiinitablettien sisältämän happamuutta vähentävän aineen vaikutuksesta. Merkittäviä didanosiiini- ja stavudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.	Didanosiini tulisi ottaa ilman ruokaa 2 tunnin kuluttua siitä, kun REYATAZ on otettu ruoan kanssa. Stavudiinin ja REYATAZ-valmisteen samanaikainen käyttö ei todennäköisesti muuta merkittävästi stavudiinialtistusta.
Didanosiini (enterokapselit) 400 mg kerta-annoksena (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Didanosiini (ruoan kanssa) Didanosiini AUC: ↓34 % (↓41 %; ↓27 %) Didanosiini C_{max}: ↓38 % (↓48 %; ↓26 %) Didanosiini C_{min}: ↑25 % (↓8 %; ↑69 %) Atatsanaviirin pitoisuus ei muuttunut merkittävästi, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiiini-enterokapseleiden kanssa, mutta ruoka pienensi didanosiin pitoisuutta.	
Tenofoviiridisoproksiili-fumaraatti 300 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri AUC: ↓22 % (↓35 %; ↓6 %)* Atatsanaviiri C_{max}: ↓16 % (↓30 %; ↔0 %)* Atatsanaviiri C_{min}: ↓23 % (↓43 %; ↑2 %)* *Useiden kliinisten tutkimusten yhdistetyssä analyysissä verrattiin atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg) yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (300 mg) kanssa (n = 39) pelkkään atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään 300/100 mg (n = 33). Tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin yhdistetyn REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin teho on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa 045 aiemmin hoitoa saaneilla potilailla ja kliinisessä tutkimuksessa 138 aiemmin hoitamattomilla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Atatsanaviirin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta.	Kun tenofoviiridisoproksiilifumaraattia käytetään samanaikaisesti, suosituksena on, että REYATAZ 300 mg annetaan yhdessä ritonaviirin 100 mg ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin 300 mg kanssa (kaikki yhtenä annoksena ruoan kanssa).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Tenofoviiridisoproksiili-fumaraatti 300 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1) 300 mg tenofoviiri-disoproksiilifumaraattia vastaa 245 mg:aa tenofoviiridisoproksiilia.	Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti AUC: ↑37 % (↑30 %; ↑45 %) Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti C _{max} : ↑34 % (↑20 %; ↑51 %) Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti C _{min} : ↑29 % (↑21 %; ↑36 %)	Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin tenofoviiridisoproksiili-fumaraatista johtuvien haittavaikutusten, kuten munuaistoiminnan häiriöiden, varalta.
<i>Muut kuin nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i>		
Efavirentsi 600 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa Atatsanaviiri AUC: ↔0 % (↓9 %; ↑10 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↑17 % (↑8 %; ↑27 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↓42 % (↓51 %; ↓31 %)*	Efavirentsin ja REYATAZ-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Efavirentsi 600 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 200 mg x 1)	Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa Atatsanaviiri AUC: ↔6 % (↓10 %; ↑26 %)*/** Atatsanaviiri C _{max} : ↔9 % (↓5 %; ↑26 %)*/** Atatsanaviiri C _{min} : ↔12 % (↓16 %; ↑49 %)*/** *Verrattuna REYATAZ/ritonaviiri 300/100 mg -yhdistelmään (kerran vuorokaudessa illalla) ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviirin C _{min} -arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Efavirentsin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon. **perustuu historialliseen vertailuun.	
Nevirapiini 200 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1) Tutkimus tehtiin HIV-potilailla.	Nevirapiini AUC: ↑26 % (↑17 %; ↑36 %) Nevirapiini C _{max} : ↑21 % (↑11 %; ↑32 %) Nevirapiini C _{min} : ↑35 % (↑25 %; ↑47 %) Atatsanaviiri AUC: ↓19 % (↓35 %; ↑2 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↔2 % (↓15 %; ↑24 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↓59 % (↓73 %; ↓40 %)* *Verrattuna REYATAZ/ritonaviiri 300/100 mg -yhdistelmään ilman nevirapiinia. Tämä atatsanaviirin C _{min} -arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Nevirapiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon.	Nevirapiinin ja REYATAZ-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
<i>Integraasientsyymien estäjät</i>		
Raltegraviiri 400 mg x 2 (atatsanaviiri/ritonaviiri)	Raltegraviiri AUC: ↑41 % Raltegraviiri C _{max} : ↑24 % Raltegraviiri C _{12h} : ↑77 % Mekanismi on UGT1A1:n esto.	Raltegraviiriannosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini 500 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Klaritromysiini AUC: ↑94 % (↑75 %; ↑116 %) Klaritromysiini C_{max}: ↑50 % (↑32 %; ↑71 %) Klaritromysiini C_{min}: ↑160 % (↑135 %; ↑188 %) 14-OH klaritromysiini 14-OH klaritromysiini AUC: ↓70 % (↓74 %; ↓66 %) 14-OH klaritromysiini C_{max}: ↓72 % (↓76 %; ↓67 %) 14-OH klaritromysiini C_{min}: ↓62 % (↓66 %; ↓58 %) Atatsanaviiri AUC: ↑28 % (↑16 %; ↑43 %) Atatsanaviiri C_{max}: ↔6 % (↓7 %; ↑20 %) Atatsanaviiri C_{min}: ↑91 % (↑66 %; ↑121 %) Jos klaritromysiiniannosta pienennetään, 14-OH klaritromysiinin pitoisuus saattaa laskea terapeuttisen tason alapuolelle. Klaritromysiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Suosituksia annoksen pienentämisestä ei voida antaa, joten varovaisuutta on noudatettava, jos REYATAZ-valmistetta annetaan samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.
SIENILÄÄKKEET		
Ketokonatsoli 200 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Merkitsevää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu.	Ketokonatsolia ja itrakonatsolia on käytettävä varoen yhdessä REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin kanssa, suurten ketokonatsoli- ja itrakonatsoliannosten (> 200 mg/vrk) käyttöä ei suositella.
Itrakonatsoli	Ketokonatsolin tavoin myös itrakonatsoli on sekä CYP3A4:n voimakas estäjä että sen substraatti.	
	Muista tehosteaineen kanssa annettavista proteaasin estäjistä ja ketokonatsolista saadut tiedot, joiden mukaan ketokonatsolin AUC nousi kolminkertaiseksi, viittaavat siihen, että REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin voidaan odottaa suurentavan ketokonatsolin tai itrakonatsolin pitoisuutta.	
Vorikonatsoli 200 mg x 2 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)	Vorikonatsoli AUC: ↓33 % (↓42 % ↓22 %) Vorikonatsoli C_{max}: ↓10 % (↓22 % ↓4 %) Vorikonatsoli C_{min}: ↓39 % (↓49 % ↓28 %) Atatsanaviiri AUC: ↓12 % (↓18 % ↓5 %) Atatsanaviiri C_{max}: ↓13 % (↓20 % ↓4 %) Atatsanaviiri C_{min}: ↓20 % (↓28 % ↓10 %) Ritonaviiri AUC: ↓12 % (↓17 % ↓7 %) Ritonaviiri C_{max}: ↓9 % (↓17 % ↔0 %) Ritonaviiri C_{min}: ↓25 % (↓35 % ↓14 %) Suurimmalla osalla potilaista, joilla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, sekä vorikonatsolin että atatsanaviirin altistukset odotettavasti pienenevät.	Vorikonatsolin yhteiskäyttöä REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin kanssa ei suositella, jollei hoidon hyöty-riskisuhteen arviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä (ks. kohta 4.4). Jos potilas tarvitsee vorikonatsolihoitoa, hänen CYP2C19-genotyyppinsä on määritettävä, jos mahdollista. Jos yhdistelmähoitoa ei voida välttää, suositellaan seuraavaa CYP2C19-statuksen mukaan:

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Vorikonatsoli 50 mg x 2 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1) Henkilöt, joilla ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia.	Vorikonatsoli AUC: ↑561 % (↑451 % ↑699 %) Vorikonatsoli C _{max} : ↑438 % (↑355 % ↑539 %) Vorikonatsoli C _{min} : ↑765 % (↑571 % ↑1 020 %) Atatsanaviiri AUC: ↓20 % (↓35 % ↓3 %) Atatsanaviiri C _{max} : ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) Atatsanaviiri C _{min} : ↓31 % (↓46 % ↓13 %) Ritonaviiri AUC: ↓11 % (↓20 % ↓1 %) Ritonaviiri C _{max} : ↓11 % (↓24 % ↑4 %) Ritonaviiri C _{min} : ↓19 % (↓35 % ↑1 %) Pienellä määrällä potilaita ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, ja heillä vorikonatsolialtistus odotettavasti suurenee merkittävästi.	- jos potilaalla on vähintään yksi toimiva CYP2C19-alleeli, suositellaan tiivistä kliinistä seurantaa sekä vorikonatsolin (kliiniset merkit) että atatsanaviirin (virologinen vaste) tehon häviämisen suhteen. - jos potilaalla ei ole toimivaa CYP2C19-alleelia, suositellaan vorikonatsoliin liittyvien haittatapahtumien tiivistä seurantaa kliinisesti ja laboratoriokokeiden avulla. Jos genotyypin määrittäystä ei voida tehdä, hoidon turvallisuutta ja tehoa on seurattava kaikin keinoin.
Flukonatsoli 200 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviirin ja flukonatsolin pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi, kun REYATAZ-valmistetta/ritonaviiria annettiin samanaikaisesti flukonatsolin kanssa.	Flukonatsolin ja REYATAZ-valmisteen annostusta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifabutiini 150 mg x 2 viikossa (atatsanaviiri 300 mg x 1 ja ritonaviiri 100 mg x 1)	Rifabutiini AUC: ↑48 % (↑19 %; ↑84 %)** Rifabutiini C_{max}: ↑149 % (↑103 %; ↑206 %)** Rifabutiini C_{min}: ↑40 % (↑5 %; ↑87 %)** 25-O-desasetyyli-rifabutiini AUC: ↑990 % (↑714 %; ↑1 361 %)** 25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{max}: ↑677 % (↑513 %; ↑883 %)** 25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{min}: ↑1 045 % (↑715 %; ↑1 510 %)** **Verrattuna rifabutiiniannokseen 150 mg x 1. Rifabutiinin ja 25-O-desasetyyli-rifabutiinin kokonais-AUC: ↑119 % (↑78 %; ↑169 %). Tutkimuksissa ei ole osoitettu rifabutiinin vaikuttavan atatsanaviirin farmakokinetiikkaan.	REYATAZ-valmistetta käytettäessä suositeltava rifabutiiniannos on 150 mg kolme kertaa viikossa tiettyinä viikonpäivinä (kuten esim. maanantai–keskiviikko–perjantai). Rifabutiiniin liittyviä haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja suonikalvoston tulehdusta, on syytä tarkkailla huolellisesti, sillä niiden esiintymisen tiedetään lisääntyneen rifabutiinia käytettäessä. Rifabutiiniannosta on syytä laskea 150 mg:aan kaksi kertaa viikossa potilailla, jotka eivät siedä annosta 150 mg kolme kertaa viikossa. On syytä muistaa, että annos 150 mg kaksi kertaa viikossa ei mahdollisesti ole optimaalinen ja voi sen vuoksi aiheuttaa rifamysiiniresistenssiriskin ja hoidon epäonnistumisen. Annosmuutoksia ei tarvita REYATAZ-valmisteen suhteen.
Rifampisiini	Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori, ja sen on osoitettu pienentävän atatsanaviirin AUC-arvoa 72 %, mikä voi johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun pienentynyttä altistusta yritettiin korjata suurentamalla REYATAZ-valmisteen tai muiden ritonaviiriin yhdistettyjen proteaasin estäjien annosta, maksareaktioita esiintyi runsaasti.	Rifampisiinin käyttö yhdessä REYATAZ-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
PSYKOOSILÄÄKKEET		
Ketiapiini	Koska REYATAZ estää CYP3A4:ää, ketiapiinipitoisuus odotettavasti suurenee.	Ketiapiinin käyttö yhdessä REYATAZ-valmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska REYATAZ voi lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta. Plasman ketiapiinipitoisuuden suureneminen voi johtaa koomaan (ks. kohta 4.3).
Lurasidoni	REYATAZ odotettavasti suurentaa lurasidonin pitoisuutta plasmassa CYP3A4:n eston vuoksi.	Lurasidonin käyttö yhdessä REYATAZ-valmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se voi lisätä lurasidoniin liittyvää toksisuutta (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain		Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
LIIKAHAPPOISUUTTA VÄHENTÄVÄT LÄÄKKEET			
H ₂ -reseptorin salpaajat			
Ilman tenofoviiria			Potilaat, jotka eivät käytä tenofoviiria: Jos potilas saa REYATAZ 300 mg- / ritonaviiri 100 mg -yhdistelmähoidon kanssa samanaikaisesti H ₂ -reseptorin salpaajaa, pitää H ₂ -reseptorin salpaajaa käyttää annoksella, joka ei ylitä annosta 20 mg x 2 famotidiinia tai sitä vastaavaa tasoa. Jos tarvitaan suurempaa H ₂ -reseptorin salpaajan annosta (esim. 40 mg x 2 famotidiinia tai vastaavaa tasoa), on harkittava REYATAZ-/ritonaviiri-annoksen suurentamista 300/100 mg:sta 400/100 mg:aan.
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1			
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↓18 % (↓25 %; ↑1 %) Atatsanaviiri C _{max} : ↓20 % (↓32 %; ↓7 %) Atatsanaviiri C _{min} : ↔1 % (↓16 %; ↑18 %)		
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↓23 % (↓32 %; ↓14 %) Atatsanaviiri C _{max} : ↓23 % (↓33 %; ↓12 %) Atatsanaviiri C _{min} : ↓20 % (↓31 %; ↓8 %)		
Terveillä vapaaehtoisilla atatsanaviiri/ritonaviiri suuremmalla annoksella 400/100 mg x 1			
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↔3 % (↓14 %; ↑22 %) Atatsanaviiri C _{max} : ↔2 % (↓13 %; ↑8 %) Atatsanaviiri C _{min} : ↓14 % (↓32 %; ↑8 %)		
Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (300 mg x 1) kanssa (vastaa 245 mg:aa tenofoviiridisoproksiilia)			
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1		Tenofoviiridisoproksiili-fumaraattia käyttävät potilaat: Jos potilas saa REYATAZ-valmisteiden/ritonaviirin yhdistelmähoitoa samanaikaisesti sekä tenofoviiridisoproksiili-fumaraatin että H ₂ -reseptorin salpaajan kanssa, suositellaan REYATAZ-annoksen nostamista 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa. Annosta, joka vastaa 40 mg:aa famotidiinia kahdesti vuorokaudessa, ei saa ylittää.	
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↓21 % (↓34 %; ↓4 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↓21 % (↓36 %; ↓4 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↓19 % (↓37 %; ↑5 %)*		
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↓24 % (↓36 %; ↓11 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↓23 % (↓36 %; ↓8 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↓25 % (↓47 %; ↑7 %)*		
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suuremmalla annoksella 400/100 mg x 1			
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↑18 % (↑6,5 %; ↑30 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↑18 % (↑6,7 %; ↑31 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↑24 % (↑10 %; ↑39 %)*		
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC: ↔2,3 % (↓13 %; ↑10 %)* Atatsanaviiri C _{max} : ↔5 % (↓17 %; ↑8,4 %)* Atatsanaviiri C _{min} : ↔1,3 % (↓10 %; ↑15 %)*		

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	*Verrattuna atatsanaviiriin 300 mg x 1/vrk ja ritonaviiriin 100 mg x 1/vrk yhdistelmään käytettynä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kerta-annoksen kanssa ruoan yhteydessä otettuna. Kun verrataan atatsanaviiriin 300 mg x 1 ja ritonaviiriin 100 mg x 1 yhdistelmään <i>ilman tenofoviiridisoproksiilifumaraattia</i>, atatsanaviiriin pitoisuuksien voidaan odottaa lisäksi pienenevän noin 20 %:lla. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviiriin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee H₂-salpaajien vaikutuksesta.	
<i>Protonipumpun estäjät</i>		
Omepratsoli 40 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri (aamup.): 2 tuntia omepratsolin jälkeen Atatsanaviiri AUC: ↓61 % (↓65 %; ↓55 %) Atatsanaviiri C_{max}: ↓66 % (↓62 %; ↓49 %) Atatsanaviiri C_{min}: ↓65 % (↓71 %; ↓59 %)	REYATAZ-valmisteen ja ritonaviiriin samanaikaista käyttöä protonipumpun estäjien kanssa ei suositella. Jos katsotaan, että samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan tilaa on seurattava tarkoin, ja REYATAZ-annos on nostettava 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa; protonipumpun estäjän annos ei saa ylittää tasoa, joka vastaa 20 mg omepratsolia (ks. kohta 4.4).
Omepratsoli 20 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviiri (aamup.): 1 tunti omepratsolin jälkeen Atatsanaviiri AUC: ↓30 % (↓43 %; ↓14 %)* Atatsanaviiri C_{max}: ↓31 % (↓42 %; ↓17 %)* Atatsanaviiri C_{min}: ↓31 % (↓46 %; ↓12 %)* *Verrattuna atatsanaviiri/ritonaviiriyhdistelmään (300/100 mg x 1). AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen lasku ei pienentynyt, kun suurempi REYATAZ/ritonaviiriannos (400/100 mg kerran vuorokaudessa) annettiin 12 tuntia ennen omepratsolia tai 12 tuntia sen jälkeen. Muita protonipumpun estäjiä ei ole tutkittu, mutta tulokset ovat todennäköisesti samansuuntaisia myös niitä käytettäessä. Tämä atatsanaviiriäaltistuksen pieneneminen voi vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviiriin tehoon. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviiriin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee protonipumpun estäjien vaikutuksesta.	
<i>Antasidit</i>		
Antasidit ja puskuroidut valmisteet	Mahalaukun pH:n nousu saattaa pienentää atatsanaviiriin pitoisuutta plasmassa, jos antasideja tai puskuroituja lääkevalmisteita annetaan yhtäikaa REYATAZ-valmisteen kanssa.	REYATAZ tulisi antaa 2 tuntia ennen antasideja tai puskuroituja valmisteita tai tunti niiden jälkeen.
ALFA-1-ADRENORESEPTORIN ANTAGONISTIT		
Alfutsosiini	Alfutsosiinipitoisuus voi suurentua, mikä voi aiheuttaa hypotensiota. Yhteisvaikutus perustuu REYATAZ-valmisteen ja/tai ritonaviiriin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Alfutsosiinin ja REYATAZ-valmisteen samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
ANTIKOAGULANTIT		
<i>Suorat oraaliset antikoagulantit (DOAC)</i>		
Apiksabaani Rivaroksabaani	Apiksabaani- ja rivaroksabaanipitoisuudet voivat suurentua, mikä voi aiheuttaa suuremman verenvuotoriskin. Yhteisvaikutus perustuu REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n ja P-gp:n estymiseen. Ritonaviiri on voimakas CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä. REYATAZ on CYP3A4:n estäjä. REYATAZ-valmisteen mahdollisesti aiheuttamaa P-gp:n estymistä ei tunneta, eikä sitä voida poissulkea.	Apiksabaanin tai rivaroksabaanin samanaikaista käyttöä REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin kanssa ei suositella.
Dabigatraani	Dabigatraanipitoisuus voi suurentua, mikä voi aiheuttaa suuremman verenvuotoriskin. Yhteisvaikutus perustuu P-gp:n estymiseen. Ritonaviiri on voimakas P-gp:n estäjä. REYATAZ-valmisteen mahdollisesti aiheuttamaa P-gp:n estymistä ei tunneta, eikä sitä voida poissulkea.	Dabigatraanin samanaikaista käyttöä REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin kanssa ei suositella.
Edoksabaani	Edoksabaanipitoisuus voi suurentua, mikä voi aiheuttaa suuremman verenvuotoriskin. Yhteisvaikutus perustuu REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin aiheuttamaan P-gp:n estymiseen. Ritonaviiri on voimakas P-gp:n estäjä. REYATAZ-valmisteen mahdollisesti aiheuttamaa P-gp:n estymistä ei tunneta, eikä sitä voida poissulkea.	Varovaisuutta on noudatettava, jos edoksabaania käytetään REYATAZ-valmisteen kanssa. Tutustu edoksabaanin valmisteyhteenvedon kohtiin 4.2 ja 4.5, joissa on lisätietoa edoksabaanin suositellusta annostuksesta samanaikaisessa käytössä P-gp:n estäjien kanssa.
<i>K-vitamiiniantagonistit</i>		
Varfariini	REYATAZ-valmisteen samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tai pienentää varfariinipitoisuutta.	International Normalised Ratio (INR) -arvoa tulisi seurata tarkoin REYATAZ-hoidon aikana, erityisesti hoitoa aloitettaessa.
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini	REYATAZ saattaa suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta CYP3A4:n eston vuoksi. Karbamatsepiinin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus REYATAZ-valmisteelle pienenee.	Karbamatsepiinin käyttö yhdessä REYATAZ-valmisteen kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska riskinä on virologisen vasteen häviäminen ja resistenssin kehittyminen (ks. kohta 4.3). Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Fenytoiini, fenobarbitaali	Ritonaviiri saattaa pienentää plasman fenytoiini- ja/tai fenobarbitaalipitoisuutta, koska se indusoi CYP2C9:ää ja CYP2C19:ää. Fenytoiinin/fenobarbitaalin indusoivan vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että altistus REYATAZ-valmisteelle pienenee.	Fenobarbitaalin ja fenytoiinin käyttö yhdessä REYATAZ-valmisteiden kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska riskinä on virologisen vasteen häviäminen ja resistenssin kehittyminen (ks. kohta 4.3). Potilaan virologista vastetta on seurattava tarkoin.
Lamotrigiini	Lamotrigiinin ja REYATAZ-valmisteiden/ritonaviirin yhteiskäyttö voi pienentää plasman lamotrigiinipitoisuutta UGT1A4:n induktion vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos lamotrigiinia käytetään yhdessä REYATAZ-valmisteiden/ritonaviirin kanssa. Seuraa tarvittaessa lamotrigiinipitoisuutta ja muuta annosta sen mukaan.
SYÖPÄLÄÄKKEET JA IMMUNOSUPPRESSIIVISET AINEET		
<i>Syöpälääkkeet</i>		
Apalutamidi	Yhteisvaikutus perustuu apalutamidin aiheuttamaan CYP3A4:n induktioon ja atatsanaviirin/ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	Samanaikainen käyttö REYATAZ-valmisteiden kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska atatsanaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä. Tämän seurauksena virologinen vaste voi hävitä ja voi kehittyä resistenssi proteaasin estäjien ryhmään kuuluville lääkeaineille (ks. kohta 4.3). Lisäksi apalutamidin anto samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa voi suurentaa seerumin apalutamidipitoisuutta ja mahdollisesti aiheuttaa vakavia haittatapahtumia, mukaan lukien kouristuskohtauksen.
Enkorafenibi	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Enkorafenibin käyttö yhdessä REYATAZ-valmisteiden kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska virologinen vaste voi hävitä, voi kehittyä resistenssi ja enkorafenibin pitoisuus plasmassa voi suurentua ja siten aiheuttaa vakavien haittatapahtumien (kuten QT-ajan pitenemisen) riskin (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Ivosidenibi	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Ivosidenibin käyttö yhdessä REYATAZ-valmisteen kanssa (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) on vasta-aiheista, koska virologinen vaste voi hävitä, voi kehittyä resistenssi ja ivosidenibin pitoisuus plasmassa voi suurentua ja siten aiheuttaa vakavien haittatapahtumien (kuten QT-ajan pitenemisen) riskin (ks. kohta 4.3).
Irinotekaani	Atatsanaviiri estää UGT:n toimintaa ja saattaa vaikuttaa irinotekaanin metaboliaan ja lisätä siten irinotekaanin toksisia vaikutuksia.	Jos REYATAZ-valmistetta annetaan samanaikaisesti irinotekaanin kanssa, potilaiden tilaa on seurattava tarkoin irinotekaanista johtuvien haittatapahtumien varalta.
<i>Immunosuppressiiviset aineet</i>		
Siklosporiini Takrolimuusi Sirolimuusi	Näiden immunosuppressiivisten aineiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen kanssa, mikä johtuu CYP3A4:n estymisestä.	Näiden lääkeaineiden terapeuttisia pitoisuuksia tulee seurata usein, kunnes pitoisuudet plasmassa ovat vakiintuneet.
SYDÄN- JA VERISUONILÄÄKKEET		
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Amiodaroni Systeeminen lidokaiini Kinidiini	Näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan yhtäaikaan REYATAZ-valmisteen kanssa. Amiodaronin tai systeemisen lidokaiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A:n estymiseen. Kinidiinillä on kapea terapeuttinen pitoisuusalue, eikä sitä saa käyttää samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen aiheuttaman mahdollisen CYP3A:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on syytä noudattaa ja seurata terapeuttisia pitoisuuksia, mikäli mahdollista. Kinidiinin samanaikainen käyttö ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
<i>Kalsiuminestäjät</i>		
Bepridiili	REYATAZ-valmistetta ei saa antaa yhdessä sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen alue.	Samanaikainen käyttö bepridiilin kanssa ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Diltiatseemi 180 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Diltiatseemi AUC: ↑125 % (↑109 %; ↑141 %) Diltiatseemi C_{max}: ↑98 % (↑78 %; ↑119 %) Diltiatseemi C_{min}: ↑142 % (↑114 %; ↑173 %) Desasetyyli-diltiatseemi AUC: ↑165 % (↑145 %; ↑187 %) Desasetyyli-diltiatseemi C_{max}: ↑172 % (↑144 %; ↑203 %) Desasetyyli-diltiatseemi C_{min}: ↑121 % (↑102 %; ↑142 %) Merkittävää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu. Pisin PR-aika piteni enemmän kuin pelkkää atatsanaviiria annettaessa. Diltiatseemin yhteiskäyttöä REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Diltiatseemin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Diltiatseemiannosta tulisi pienentää aluksi 50 % ja titrata tarvittaessa myöhemmin, ja EKG-käyrää on seurattava.
Verapamiili	REYATAZ saattaa nostaa verapamiilin pitoisuutta seerumissa CYP3A4:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on noudatettava, jos verapamiilia annetaan yhtäaikaa REYATAZ-valmisteen kanssa.
KORTIKOSTEROIDIT		
Deksametasoni ja muut kortikosteroidit (kaikki antoreitit)	Samanaikainen käyttö deksametasonin tai muiden CYP3A-entsyymiä indusoivien kortikosteroidien kanssa voi heikentää REYATAZ-valmisteen hoitotehoa ja johtaa resistenssin kehittymiseen atatsanaviirille ja/tai ritonaviirille. Vaihtoehtoisten kortikosteroidien käyttöä on harkittava. Yhteisvaikutus perustuu deksametasonin aiheuttamaan CYP3A4:n induktioon ja atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Erityisesti pitkäkestoinen samanaikainen käyttö CYP3A:n metaboloimien kortikosteroidien (kaikki antoreitit) kanssa voi suurentaa systeemisten kortikosteroidivaikutusten, myös Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan, riskiä. Hoidon mahdollista hyötyä on punnittava vasten systeemisten kortikosteroidivaikutusten riskiä. Jos potilaalle halutaan käyttää samanaikaisesti CYP3A:n estolle herkkiä iholle annosteltavia kortikosteroidieja, kyseisen kortikosteroidin valmisteyhteenvedosta on tarkistettava, mitkä tilat tai käytöt lisäävät sen systeemistä imeytymistä.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Flutikasonipropionaatti nenän kautta 50 µg neljästi vuorokaudessa 7 vrk ajan (ritonaviiri 100 mg:n kapseleina x 2) ja Inhalaationa / nenän kautta annettavat kortikosteroidit	Flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa nousivat merkittävästi, kun taas kortisolitasot alenivat noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan suurempia, kun flutikasonipropionaatti annetaan inhalaationa. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, myös Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa, on raportoitu potilailla, jotka saavat ritonaviiria samanaikaisesti inhalaationa tai nenän kautta annetun flutikasonipropionaatin kanssa. Tämä on mahdollista myös muiden P450 3A -reittiä metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budesonidin, käytön yhteydessä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei vielä tunneta. Yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen. Samoja vaikutuksia on odotettavissa, jos REYATAZ-valmistetta (joko ilman ritonaviiria tai yhdessä ritonaviirin kanssa) käytetään samanaikaisesti muiden inhalaationa / nenän kautta annettavien kortikosteroidien kanssa.	REYATAZ-valmisteiden/ritonaviriin samanaikaista käyttöä CYP3A4:n metaboloimien glukokortikoidien kanssa ei suositella, paitsi jos hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin kortikosteroidin systeemisten vaikutusten riski (ks. kohta 4.4). Jos tämä ei ole mahdollista, glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seurantaa on harkittava paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoniin). Lisäksi glukokortikoidihoitoa lopetettaessa voi olla tarpeen pienentää annosta vähitellen pitemmän ajan kuluessa. Inhalaationa / nenän kautta annettavien kortikosteroidien ja REYATAZ-valmisteiden (joko ilman ritonaviiria tai yhdessä ritonaviirin kanssa) samanaikainen käyttö voi suurentaa inhalaationa / nenän kautta annettavien kortikosteroidien pitoisuuksia plasmassa. Käytössä on noudatettava varovaisuutta. Inhalaationa / nenän kautta annettaville kortikosteroideille on harkittava muita vaihtoehtoja etenkin pitkäkestoisessa käytössä.
EREKTIOHÄIRIÖLÄÄKKEET		
<i>PDE5-estäjät</i>		
Sildenafilfiili, tadalafilfiili, vardenafiili	Sildenafilfiili, tadalafilfiili ja vardenafiili metaboloituvat CYP3A4-entsyymillä välityksellä. Samanaikainen käyttö REYATAZ-valmisteiden kanssa voi nostaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5:een liittyviä haittatapahtumia, kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia. Tämä yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Potilaita on varoitettava näistä mahdollisista haittavaikutuksista, silloin kun he käyttävät PDE5-estäjää erektiohäiriön hoitoon samanaikaisesti REYATAZ-valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4). Katso myös lisätietoja REYATAZ-valmisteiden samanaikaisesta annosta sildenafiliin kanssa jäljempänä tässä taulukossa kohdasta KEUHKOVERENPAINETAUTI.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
GONADOTROPIINIA VAPAUTTAVAN HORMONIN (GnRH) ANTAGONISTIT		
Elagoliksi	Yhteisvaikutus perustuu elagoliksialtistuksen odotettavissa olevaan suurenemiseen atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttaman CYP3A4:n estymisen vaikutuksesta.	Yli 1 kuukauden ajan jatkuvaa elagoliksin (200 mg kahdesti vuorokaudessa) ja REYATAZ-valmisteen (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) samanaikaista käyttöä ei suositella haittatapahtumien, kuten luukadon ja maksan transaminaasiarvojen nousun, mahdollisen riskin takia. Elagoliksin (150 mg kerran vuorokaudessa) ja REYATAZ-valmisteen (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) samanaikainen käyttö on rajoitettava 6 kuukauteen.
KINAASIN ESTÄJÄT		
Fostamatinibi	Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Fostamatinibin ja REYATAZ-valmisteen (ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) samanaikainen käyttö voi suurentaa fostamatinibin aktiivisen R406-metaboliitin pitoisuutta plasmassa. R406-altistuksen toksisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa annoksesta riippuvia haittatapahtumia, kuten maksatoksisuutta ja neutropeniaa, on seurattava. Fostamatinibin annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (Hypericum perforatum)	Mäkikuisman samanaikainen käyttö REYATAZ-valmisteen kanssa voi pienentää merkittävästi atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa. Tämä vaikutus saattaa johtua CYP3A4:n induktiosta, ja se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.3).	REYATAZ-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa sisältävien valmisteiden kanssa.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
Etinyyliestradioli 25 µg + norgestimaatti (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Etinyyliestradioli AUC: ↓19 % (↓25 %; ↓13 %) Etinyyliestradioli C_{max}: ↓16 % (↓26 %; ↓5 %) Etinyyliestradioli C_{min}: ↓37 % (↓45 %; ↓29 %) Norgestimaatti AUC: ↑85 % (↑67 %; ↑105 %) Norgestimaatti C_{max}: ↑68 % (↑51 %; ↑88 %) Norgestimaatti C_{min}: ↑102 % (↑77 %; ↑131 %) Vaikka etinyyliestradiolin pitoisuus suureni, kun sitä käytettiin ainoastaan atatsanaviirin kanssa, mikä johtuu atatsanaviirin aiheuttamasta sekä UGT:n että CYP3A4:n estymisestä, niin nettovaikutuksena käytettäessä atatsanaviirin/ritonaviirin yhdistelmää oli etinyyliestradiolin pitoisuuden pieneneminen, mikä johtuu ritonaviirin indusoivasta vaikutuksesta. Progestiini-altistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.	Kun oraalista ehkäisyvalmistetta käytetään samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin kanssa, suositellaan että oraalinen ehkäisyvalmiste sisältää vähintään 30 µg etinyyliestradiolia ja potilasta muistutetaan noudattamaan tarkasti ehkäisyvalmisteen annosteluun liittyviä hoito-ohjeita. REYATAZ-valmisteen/ritonaviirin samanaikaista käyttöä muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tai jotain muuta progestogeeniä kuin norgestimaattia sisältävien oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu ja sen vuoksi niitä on vältettävä. Vaihtoehtoista luotettavaa ehkäisykeinoa suositellaan.
Etinyyliestradioli 35 µg + noretisteroni (atatsanaviiri 400 mg vuorokaudessa)	Etinyyliestradioli AUC: ↑48 % (↑31 % ↑68 %) Etinyyliestradioli C_{max}: ↑15 % (↓1 %; ↑32 %) Etinyyliestradioli C_{min}: ↑91 % (↑57 % ↑133 %) Noretisteroni AUC: ↑110 % (↑68 % ↑162 %) Noretisteroni C_{max}: ↑67 % (↑42 % ↑196 %) Noretisteroni C_{min}: ↑262 % (↑157 % ↑409 %) Progestiini-altistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.	
LIPIDEJÄ MUUNTAVAT LÄÄKEAINEET		
<i>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</i>		
Simvastatiini Lovastatiini	Simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia on erittäin riippuvainen CYP3A4-entsymistä, joten niiden pitoisuudet voivat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen kanssa.	Simvastatiinia tai lovastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen kanssa suurentuneen myopatian ja myös raskauden vaaran vuoksi (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Atorvastatiini	Atorvastatiini saattaa myös lisätä myopatian ja raskauden vaaraa, sillä se metaboloituu myös CYP3A4:n välityksellä.	Atorvastatiinin samanaikaista antoa REYATAZ-valmisteen kanssa ei suositella. Jos atorvastatiinin käyttöä pidetään ehdottoman välttämättömänä, on annettava pienin mahdollinen atorvastatiiniannos ja seurattava hoidon turvallisuutta tarkoin (ks. kohta 4.4).
Pravastatiini Fluvastatiini	Asiaa ei ole tutkittu, mutta altistus pravastatiinille tai fluvastatiinille saattaa suurentua, jos näitä lääkkeitä annetaan yhdessä proteaasin estäjien kanssa. Pravastatiini ei metaboloitu CYP3A4:n välityksellä. Fluvastatiini metaboloituu osittain CYP2C9:n välityksellä.	Varovaisuutta on noudatettava.
<i>Muut lipidejä muuntavat lääkkeaineet</i>		
Lomitapidi	Lomitapidin metabolia on erittäin riippuvainen CYP3A4-entsyymistä, joten sen pitoisuus voi suurentua, jos sitä annetaan samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin kanssa.	Lomitapidin samanaikainen käyttö REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista aminotransferaasiarvojen huomattavan suurenemisen ja maksatoksisuuden mahdollisten riskien vuoksi (ks. kohta 4.3).
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	REYATAZ-valmisteen samanaikainen anto saattaa suurentaa salmeterolipitoisuutta ja lisätä salmeteroliin liittyviä haittatapahtumia. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.	Salmeterolin samanaikaista antoa REYATAZ-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
OPIOIDIT		
Buprenorfiini, kerran vuorokaudessa, vakaa ylläpitoannos, (atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa + ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	Buprenorfiini AUC: ↑67 % Buprenorfiini C _{max} : ↑37 % Buprenorfiini C _{min} : ↑69 % Norbuprenorfiini AUC: ↑105 % Norbuprenorfiini C _{max} : ↑61 % Norbuprenorfiini C _{min} : ↑101 % Yhteisvaikutusmekanismi on CYP3A4- ja UGT1A1-entsyymien estyminen. Atatsanaviirin pitoisuus (kun annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa) ei merkittävästi muutu.	Samanaikainen käyttö REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin kanssa edellyttää potilaan tarkkaa seurantaa sedaation ja kognitiivisten vaikutusten havaitsemiseksi. Buprenorfiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Katso annostussuositukset kohdasta 4.2 ja farmakokineettiset tiedot kohdasta 5.2.

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

Imetys

Atatsanaviiria on havaittu äidinmaidossa. On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

<i>Immuunijärjestelmä:</i>	melko harvinaiset: yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	melko harvinaiset: painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	melko harvinaiset: masennus, desorientaatio, ahdistuneisuus, unettomuus, unihäiriö, poikkeavat unet
<i>Hermosto:</i>	yleiset: päänsärky melko harvinaiset: perifeerinen neuropatia, pyörtyminen, muistinmenetykset, huimaus, uneliaisuus, makuaistin häiriöt
<i>Silmät:</i>	yleiset: silmänvalkuaisten keltaisuus
<i>Sydän:</i>	melko harvinaiset: kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) ^a harvinaiset: QTc-ajan pidentyminen ^a , turvotus, sydämentykytys
<i>Verisuonisto:</i>	melko harvinaiset: hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	melko harvinaiset: hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	yleiset: oksentelu, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt melko harvinaiset: haimatulehdus, gastriitti, vatsan pingotus, suutulehdus ja aftat, ilmavaivat, suun kuivuminen
<i>Maksa ja sappi:</i>	yleiset: keltaisuus melko harvinaiset: maksatulehdus, sappikivitauti ^a , kolestaasi ^a harvinaiset: hepatosplenomegalia, kolekystiitti ^a

<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	yleiset: ihottuma melko harvinaiset: <i>erythema multiforme</i> ^{a,b} , toksiset ihottumat ^{a,b} , lääkeyliherkkyyteen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen ihottuma (DRESS) ^{a,b} , angioedeema ^a , nokkosihottuma, hiustenlähtö, kutina harvinaiset: Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^{a,b} , rakkulainen ihottuma, ekseema, verisuonten laajeneminen
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	melko harvinaiset: lihasatrofia, nivelkipu, lihaskipu harvinaiset: myopatia
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	melko harvinaiset: munuaiskivitauti, hematuria, proteinuria, pollakisuria, interstitiaalnefriitti, krooninen munuaissairaus ^a ; harvinaiset: munuaiskipu
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	melko harvinaiset: gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	yleiset: uupumus melko harvinaiset: rintakipu, yleinen sairauden tunne, kuume, astenia harvinaiset: kävelyvaikeudet

^a Nämä haittavaikutukset on tunnistettu REYATAZ-valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta esiintymistiheydet on arvioitu tilastolaskennallisesti niiden potilaiden kokonaismäärän perusteella, jotka saivat REYATAZ-valmistetta satunnaistetuissa, kontrolloiduissa ja muissa saatavilla olleissa kliinisissä tutkimuksissa (n = 2 321).

^b Ks. lisätietoja kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Metaboliset parametrit

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

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

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

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

Laboratorioarvojen muutokset

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

ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, 48 prosentilla todettiin kokonaisbilirubiinipitoisuuden 3.–4. asteen nousu hoidon keston mediaanin ollessa 96 viikkoa (ks. kohta 4.4).

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on hepatiitti B ja/tai C

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Kokemukset REYATAZ-valmisteen akuutista yliannostuksesta ihmisellä ovat hyvin vähäisiä. Terveet vapaaehtoiset koehenkilöt ovat ottaneet enintään 1 200 mg:n kerta-annoksia, eikä oireisia haitallisia vaikutuksia ole esiintynyt. Suuret annokset, jotka johtavat suureen lääkeainealtistukseen, voivat

aiheuttaa konjugoitumattoman bilirubiinin korkeista pitoisuuksista johtuvaa ikterusta (johon ei liity maksan toimintakokeiden muutoksia) tai PR-ajan pitenemistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Resistenssi

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

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

Taulukko 3: De novo -substituutiot hoidettaessa potilaita, joita ei ole aiemmin hoidettu ja joiden hoito atatsanaviirilla + ritonaviirilla on sittemmin epäonnistunut (tutkimus 138, 96 viikkoa)

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

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

M184I/V-substituutiota ilmaantui 5/26 REYATAZ-valmistetta/ritonaviiria ja 7/26 lopinaviiria/ritonaviiria saaneilla virologisesti tehottomilla potilailla.

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuiset potilaat

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

Taulukko 4: *De novo* -substituutiot hoidettaessa potilaita, joita on aiemmin hoidettu ja joiden hoito atatsanaviirilla + ritonaviirilla on sittemmin epäonnistunut (tutkimus 045, 48 viikkoa)

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

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

^bKymmenellä potilaalla oli lähtötasolla fenotyyppistä resistenssiä atatsanaviiriin + ritonaviiriin yhdistelmälle (muutos [FC] > 5,2). FC herkkyyssoluviljelmissä verrattuna viitteenä käytettyyn villiin tyyppiin analysoitiin PhenoSenseTM:llä (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

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

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

Kliiniset tulokset

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

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

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

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

Tutkimussuunnitelmaan kuuluvassa analyysissä, josta oli suljettu pois keskeyttäneet (ts. potilaat, jotka keskeyttivät ennen viikon 48 HIV-RNA-määrittystä), ja potilaat, jotka olivat poikenneet merkittävästi tutkimussuunnitelmasta, niiden potilaiden osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 48, oli 86 % (338/392) REYATAZ/ritonaviiria käyttäneistä ja 89 % (332/372)

lopinaviiria/ritonaviiria käyttäneistä (eron estimaatti ATV/RTV-LPV/RTV: -3 % [95 % CI, -7,6 %, 1,5 %]).

Taulukko 5: Tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksessa 138^a

Parametri	REYATAZ/ritonaviiri ^b (300 mg/100 mg x 1) n = 440		lopinaviiri/ritonaviiri ^c (400 mg/100 mg x 2) n = 443	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, %				
Kaikki potilaat ^d	78	74	76	68
Eron estimaatti [95 % CI] ^d	Viikko 48: 1,7 % [−3,8 %, 7,1 %] Viikko 96: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
Tutkimussuunnitelmaan kuuluva analyysi ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Eron estimaatti ^e [95 % CI]	Viikko 48: −3 % [−7,6 %, 1,5 %] Viikko 96: 2,2 % [−2,3 %, 6,7 %]			
HIV-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, % lähtötilanteesta ^d				
HIV-RNA-määrä < 100 000 kopiota/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopiota/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4-solumäärä < 50 solua/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50–< 100 solua/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100–< 200 solua/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 solua/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV-RNA-määrän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, log ₁₀ kopiota/ml				
Kaikki potilaat	−3,09 (n = 397)	−3,21 (n = 360)	−3,13 (n = 379)	−3,19 (n = 340)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm ³				
Kaikki potilaat	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4-solumäärän muutos (keskiarvo) lähtötilanteesta, solua/mm ³ lähtötilanteesta				
HIV-RNA-määrä < 100 000 kopiota/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopiota/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

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

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

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

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

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

^fArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuispotilaat

Tutkimus 045 on satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa verrataan REYATAZ-valmisteen (300 mg kerran vuorokaudessa) ja ritonaviirin (100 mg kerran vuorokaudessa) yhdistelmää REYATAZ-valmisteen (400 mg kerran vuorokaudessa) ja sakinaviirin (1 200 mg kerran vuorokaudessa) yhdistelmään ja lopinaviirin ja ritonaviirin (kiinteä 400/100 mg:n annoskombinaatio kaksi kertaa vuorokaudessa) yhdistelmään. Kaikkia yhdistelmähoitoja annetaan yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (ks. kohdat 4.5 ja 4.8) ja yhden NRTI-lääkkeen kanssa potilaille, joilla vähintään kaksi aikaisempaa, proteaasin estäjää, NRTI- tai NNRTI-lääkettä sisältänyttä hoito-ohjelmaa oli osoittautunut virologisesti tehottomaksi. Satunnaistetut potilaat olivat aikaisemmin saaneet retroviruslääkitystä keskimäärin 138 viikkoa (proteaasin estäjiä), 281 viikkoa (NRTI-valmisteita) tai 85 viikkoa (NNRTI-valmisteita). Lähtötilanteessa 34 % potilaista sai proteaasin estäjiä

ja 60 % sai NNRTI-valmisteita. REYATAZ-valmistetta + ritonaviiria saaneen tutkimushaaran 120 potilaasta 15:llä (13 %) ja lopinaviiria + ritonaviiria saaneen haaran 123 potilaasta 17:llä (14 %) todettiin vähintään neljä PI-substituutioista L10, M46, I54, V82, I84 ja L90. Tutkimuksen potilaista 32 prosentilla oli viruskanta, jossa esiintyi alle kaksi NRTI-substituutiota.

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

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

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

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

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

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

^dLuottamusväli.

^eArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

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

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

NA = ei oleellinen

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

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

REYATAZ + sakinaviiri todettiin heikommaksi kuin lopinaviiri + ritonaviiri.

Pediatriset potilaat

REYATAZ-kapseleilla tehdyt pediatriset tutkimukset

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

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

Tehoa koskevat tulokset havaittiin 41 pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 6-vuotiaita tai alle 18-vuotiaita, ja jotka saivat REYATAZ-kapseleita yhdessä ritonaviirin kanssa. Tulokset esitetään taulukossa 7. Niillä potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet lääkitystä, CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 344 solua/mm³ (välillä: 2–800 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA -määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,67 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 3,70–5,00 log₁₀ kopiota/ml). Niillä pediatrisilla potilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet lääkitystä, CD4-solumäärän lähtötilanteen keskiarvo oli 522 solua/mm³ (välillä: 100–1 157 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA -määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,09 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 3,28–5,00 log₁₀ kopiota/ml).

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

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

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

^bArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

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

^dSisältäen potilaat, joilla resistenssiarvo on sama kuin lähtötilanteessa.

NA = ei oleellinen

REYATAZ-jauheella tehdyt pediatriset tutkimukset

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

- AI424-397 (PRINCE I): Vähintään 3 kuukauden ikäiset, mutta alle 6-vuotiaat lapsipotilaat

- AI424-451 (PRINCE II): Vähintään 3 kuukauden ikäiset, mutta alle 11-vuotiaat lapsipotilaat

Näissä tutkimuksissa 155 potilasta (joista 59 ei ollut aiemmin saanut antiretroviraalilääkitystä ja 96 oli saanut aiemmin antiretroviraalilääkitystä) saivat kerran vuorokaudessa REYATAZ-jauhetta ja ritonaviiria yhdistelmänä kahden NRTI-lääkkeen kanssa.

Sisäänottokriteerinä molemmissa tutkimuksissa oli, että potilaiden, joilla ei ollut aiempaa lääkitystä, piti olla genotyyppiltään herkkiä REYATAZ-valmisteelle ja kahdelle NRTI:lle, ja hoitoa aiemmin saaneilta potilailta piti olla todisteet genotyypin ja fenotyypin herkkyydestä REYATAZ-valmisteelle ja vähintään kahdelle NRTI:lle. Potilaat jotka olivat altistuneet antiretroviraalilääkkeille sikiökaudella tai synnytyksen aikana, määriteltiin niin, etteivät ole saaneet aiempaa lääkitystä. Tutkimukseen ei otettu potilaita, jotka olivat saaneet REYATAZ-valmistetta tai REYATAZ-valmistetta/ritonaviiria ennen tutkimukseen sisäänottoa tai joilla oli aiemmin epäonnistunut hoito kahdella tai useammalla proteaasin estäjällä, joilla oli proteaasin estäjän resistenssiä tai aiempaa näyttöä sydänpoikkeavuuksista. Proteaasin estäjän resistenssi määritettiin olevan genotyyppi-resistenssiä atatsanaviirille tai jommallekummalle paikalliselle NRTI-lääkkeelle, joka perustui kahteen kriteeriin 1) mikä tahansa suuri mutaatio: I50L, I84V, N88S ja 2) vähintään 2 seuraavista pienistä tai ristiresistenssimutaatioista: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

Viikolla 48 teho arvioitiin 134 lapsipotilaasta iältään vähintään 3 kuukautta ja alle 11 vuotta jotka saivat REYATAZ-jauhetta ritonaviirin kanssa. Tulokset on esitetty taulukossa 8. Niillä lapsipotilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa, lähtötilanteen CD4-solumäärä oli 930 solua/mm³ (välillä 46–2 291 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,81 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 3,4–5,9 log₁₀ kopiota/ml). Lapsipotilailla, jotka olivat aiemmin saaneet lääkitystä, lähtötilanteen CD4-solumäärä oli 1 441 solua/mm³ (välillä 84–5 703 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA-määrän lähtötilanteen keskiarvo oli 4,67 log₁₀ kopiota/ml (välillä: 2,0–5,9 log₁₀ kopiota/ml).

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

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

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: terveillä koehenkilöillä noin 7 % annetusta annoksesta erittyi munuaisten kautta muuttumattomana atatsanaviirina. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. REYATAZ-valmistetta (ilman ritonaviiria) on tutkittu aikuisilla potilailla, joilla on vakava munuaistoiminnan heikentyminen (n = 20), mukaan lukien hemodialyysipotilaat, useilla 400 mg kerran vuorokaudessa annetuilla annoksilla. Vaikka tutkimuksessa oli joitakin rajoittavia tekijöitä

(kuten se, että vapaan lääkeaineen pitoisuutta ei tutkittu), tulokset viittaavat siihen, että atatsanaviirin farmakokineettiset suureet olivat hemodialyysipotilailla 30–50 % pienempiä kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Kyseisen pienenemisen mekanismi on tuntematon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

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

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

Raskaus:

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

Taulukko 9: Atatsanaviirin ja ritonaviirin vakaan tilan farmakokinetiikka raskaana olevilla HIV-infektiopotilailla ruokailun jälkeen

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirille, rotille ja koirille annetuilla toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa atatsanaviiriin liittyvät löydökset rajoittuivat yleensä maksaan, ja niitä olivat yleensä seerumin bilirubiini- ja maksaentsyymiarvojen minimaalinen tai vähäinen kohoaminen sekä maksasolujen vakuolisaatio ja vain naarashiirillä esiintynyt maksasolunekroosi. Maksamuutoksia aiheuttavien annosten aikaansaama systeeminen atatsanaviirialtistus oli hiirillä (uroksilla), rotilla ja koirilla vähintään samansuuruinen kuin kerran vuorokaudessa annetun 400 mg:n annoksen aikaansaama

altistus ihmisellä. Naarashiirille maksasolunekroosia aiheuttavan annoksen aikaansaama atatsanaviirialtistus oli 12-kertainen kerran vuorokaudessa annetun 400 mg:n annoksen aikaansaamaan altistukseen nähden ihmisillä. Hyvin vähäistä tai lievää seerumin kolesteroli- ja glukoosiarvojen nousua havaittiin rotilla mutta ei hiirillä eikä koirilla.

In vitro -tutkimuksissa ihmisen sydämen kloonatuissa kaliumkanavissa, hERG, toiminta estyi 15-prosenttisesti atatsanaviirin pitoisuudella (30 µM), joka oli 30-kertainen verrattuna vapaan lääkeaineen pitoisuuteen ihmisellä, kun plasman lääkeainepitoisuus on huipputasolla (C_{max}). Vastaava atatsanaviiripitoisuus lisäsi aktiopotentiaalin kestoa (APD₉₀) 13 % kaniinin Purkinjen säikeillä tehdyssä tutkimuksessa. EKG-muutoksia (sinusbradykardia, PR-ajan piteneminen, QT-ajan piteneminen ja QRS-kompleksin leveneminen) havaittiin vain koirilla tehdyssä alustavassa oraalisen hoidon toksisuutta selvittävässä 2 viikon tutkimuksessa. Myöhemmissä koirilla tehdyissä 9 kuukauden oraalisisa toksisuustutkimuksissa ei havaittu lääkkeeseen liittyviä EKG-muutoksia. Näiden nonkliinisten löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Valmisteen mahdollisia ihmiseen kohdistuvia sydänvaikutuksia ei voida sulkea pois (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Mahdollinen PR-ajan piteneminen on otettava huomioon yliannostustapauksissa (ks. kohta 4.9).

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Aspartaami (E951)

Sakkarosi

Appelsiini/vanilja-aromi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Polyesteri/Alumiini/Polyetyleni -annospussi.

Yksi pahvikotelo sisältää 30 annospussia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet:

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

1. Napauta annospussia ennen sekoitusta, jotta jauhe laskeutuu. Leikkaa kukin annospussi puhtailla saksilla katkoviivalla merkittyä viivaa pitkin.
2. Valitse alla listatuista vaihtoehtoista sopiva vaihtoehto jauheen sekoittamiseen ja annosteluun äidinmaidonkorvikkeen, juoman tai ruuan kanssa. Annostelussa voidaan käyttää myös isompaa määrää äidinmaidonkorviketta, juomaa tai ruokaa. Varmista että lapsi juo tai syö koko jauheen sisältävän äidinmaidonkorvikkeen, juoman tai ruuan.
 - A: Suositellun REYATAZ-annospussimäärän sekoittaminen äidinmaidonkorvikkeeseen pienessä annosmitassa tai muussa astiassa sekä annostelu apteekista saadulla ruiskulla:
 - Sekoita sopiva annospussimäärä (4 tai 5 annospussia riippuen lapsen koosta) 10 ml:aan valmista äidinmaidonkorviketta annosmitassa tai muussa astiassa käyttäen lusikkaa. Vedä koko seosmäärä ruiskuun ja annostele pikkulapsen oikean tai vasemman posken sisäosaan. Kaada toiset 10 ml äidinmaidonkorviketta käyttämäsi annosmittaan tai muuhun astiaan ja huuhtelee jäljelle jäänyt REYATAZ-jauhe. Vedä näin saatu seos ruiskuun ja annostele pikkulapsen oikean tai vasemman posken sisäosaan.
 - B: Suositellun REYATAZ-annospussimäärän sekoittaminen juomaan, kuten maitoon tai veteen pienessä juomalasissa:
 - Sekoita annospussien sisältö 30 ml:aan juomaa käyttäen lusikkaa. Juota liuos lapselle. Lisää ylimääräiset 15 ml juomaa käyttämäsi juomalasiin ja huuhtelee lasi huolellisesti, jotta kaikki lasiin jäljelle jäänyt jauhe on sekoittunut hyvin. Juota lapselle näin saatu seos kokonaan.
 - Jos käytät juomana vettä, anna myös ruokaa samalla kertaa.
 - C: Suositellun REYATAZ-annospussimäärän sekoittaminen ruokaan kuten omenasoseeseen tai jugurttiin pienessä astiassa:
 - Sekoita annospussien sisältö yhteen ruokalusikalliseen ruokaa. Syötä seos lapselle. Lisää astiaan yksi ruokalusikallinen ruokaa ja sekoita siihen jäljelle jäänyt osa jauheesta. Syötä lapselle näin saatu seos kokonaan.
3. Koko äidinmaidonkorvikkeeseen, juomaan tai ruokaan sekoitettu määrä REYATAZ-jauhetta on annosteltava tunnin kuluessa sekoittamisesta. Seos voidaan säilyttää tämän ajan alle 30 °C lämpötilassa.

4. Koko seoksen antamisen jälkeen voidaan antaa lapselle lisää äidinmaidonkorviketta, juomaa tai ruokaa.
5. Ritonaviiri annostellaan välittömästi REYATAZ-jauheen annostelun jälkeen.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/03/267/012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. maaliskuuta 2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. helmikuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

▪ Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

▪ Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS (PURKKI- JA LÄPIPAINOPAKKAUS) JA PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 200 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Purkin ulkopakkaus (1 purkki): 60 kovaa kapselia

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

Purkin etiketti: 60 kovaa kapselia

Läpipainopakkaus: 60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Kapselit niellään kokonaisina. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Purkkipakkaus:

Säilytä alle 25°C.

Läpipainopakkaus:
Säilytä alle 25°C.
Säilytä ulkopakkauksessa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Purkkipakkaus:
60 kovaa kapselia: EU/1/03/267/005
3 x 60 kovaa kapselia: EU/1/03/267/011

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ulkopakkaus: REYATAZ 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 200 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS (PURKKI- JA LÄPIPAINOPAKKAUS) JA PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 300 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Purkin ulkopakkaus (1 purkki): 30 kovaa kapselia

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

Purkin etiketti: 30 kovaa kapselia

Läpipainopakkaus: 30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Kapselit niellään kokonaisina. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Purkkipakkaus:

Säilytä alle 25°C.

Läpipainopakkaus:
Säilytä alle 25°C.
Säilytä ulkopakkauksessa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Purkkipakkaus:
30 kovaa kapselia: EU/1/03/267/008
3 x 30 kovaa kapselia: EU/1/03/267/010

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ulkopakkaus: REYATAZ 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 300 mg kovat kapselit
atatsanaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

REYATAZ 50 mg jauhe
atatsanaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 50 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe
30 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP{KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/267/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ulkopakkaus: REYATAZ 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
REYATAZ 50 mg JAUHE - FOLIOANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

REYATAZ 50 mg jauhe
atatsanaviiri
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

REYATAZ 200 mg kapseli, kova atatsanaviiri

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä REYATAZ on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

Älä ota REYATAZ-valmistetta

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

- lääkkeet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste)
- triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään nukahtamislääkkeenä ja/tai ahdistuneisuuden lievittämiseen)
- lomitapidi, simvastatiini ja lovastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- gratsopreviiria sisältävät valmisteet, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteännoksinen yhdistelmävalmiste ja glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävä kiinteännoksinen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon)
- apalutamidi (käytetään eturauhassyövän hoitoon), enkorafenibi (käytetään syövän hoitoon) ja ivosidenibi (käytetään syövän hoitoon)
- karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (käytetään kouristuskohtausten hoitoon).

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

Kerro lääkärille heti, jos käytät jotakin näistä valmisteista.

Varoitukset ja varotoimet

REYATAZ ei paranna HIV-infektiota. Sinulle saattaa edelleen kehittyä HIV-infektioon liittyviä infektioita tai muita sairauksia.

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

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

REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.

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

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

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

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

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

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

Lapset

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

Muut lääkevalmisteet ja REYATAZ

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

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

- muut HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. indinaviiri, nevirapiini ja efavirentsi)
- sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (hepatiitti C:n hoitoon)
- sildenafili, vardenafiili tai tadalafili (käytetään miesten impotenssin [erektiohäiriöiden] hoitoon)
- jos käytät ehkäisytabletteja (**”pillerit”**) raskauden ehkäisyyn samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen kanssa, varmista, että käytät niitä tarkasti lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti etkä unohda annoksen ottamista
- jos käytät jotain mahahaposta johtuvien sairauksien hoitoon käytettävistä lääkkeistä (esim. antasidit, jotka otetaan 1 tunti ennen tai 2 tuntia REYATAZ-valmisteen ottamisen jälkeen, H₂-salpaajia, kuten famotidiinia, tai protonipumpun estäjiä, kuten omepratsolia)
- verenpainelääkkeet, sydämen sykettä hidastavat lääkkeet tai rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, diltiatseemi, systeeminen lidokaiini, verapamiili)
- atorvastatiini, pravastatiini ja fluvastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- salmeteroli (astmalääke)
- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi (elimistön immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä)
- eräät antibiootit (rifabutiini, klaritromysiini)
- ketokonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli (sienilääkkeet)
- apiksabaani, dabigatraani, edoksabaani, rivaroksabaani, varfariini, klopidoogreeli, prasugreeli ja tikagrelori (nk. verenohennuslääkkeitä)
- lamotrigiini (epilepsialääke)
- irinotekaani (syöpälääke)
- elagoliksi (gonadotropiinia vapauttavan hormonin estäjä, käytetään vaikean endometriosikivun hoitoon)
- fostamatinibi (käytetään kroonisen immuunitrombosytopenian hoitoon)
- rauhoittavat lääkkeet (esim. injektiona annettava midatsolaami)
- buprenorfiini (käytetään opiaattien vieroitusoireiden hoitoon ja kivun lievitykseen)
- kortikosteroidit (kaikki antoreitit, mukaan lukien deksametasoni).

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

REYATAZ ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Atatsanaviiri, REYATAZ-valmisteen vaikuttava aine, erittyy ihmisen rintamaitoon. REYATAZ-hoidon aikana ei pitäisi imettää.

Imettämistä **ei suositella** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa **mahdollisimman pian**.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

REYATAZ sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (esim. laktoosi-intoleranssi), keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten REYATAZ-valmistetta otetaan

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

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

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

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

*Voidaan käyttää ritonaviirikapseleita, -tabletteja tai -oraaliliuosta.

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

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

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

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

Jos otat enemmän REYATAZ-kapseleita kuin sinun pitäisi

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

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

Jos unohdat ottaa REYATAZ-annoksesi

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

Jos lopetat REYATAZ-kapseleiden oton

Älä lopeta REYATAZ-kapseleiden ottoa keskustelematta lääkärin kanssa.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

- Ihottumaa ja vaikeaa kutinaa on ilmoitettu hoidon yhteydessä. Ihottuma yleensä häviää kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, eikä vaadi muutosta REYATAZ-hoitoosi. Vaikea ihottuma voi ilmentyä muiden, mahdollisesti vakavien oireiden yhteydessä. Lopeta REYATAZ-valmisteen käyttö välittömästi ja ota yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy flunssan kaltaisia oireita, rakkuloita, kuumetta, limakalvovaurioita suussa, lihas- tai nivelkipua, kasvojen turvotusta tai silmätulehdusta, joka aiheuttaa silmän punoitusta (konjunktiviitti), kivuliaita, lämpimiä tai punaisia patteja (noduleita).
- Ihon tai silmänvalkuaisen kellastumista on havaittu yleisesti hoidon aikana. Kellastuminen johtuu veren bilirubiinipitoisuuden suurenemisesta. Tämä haittavaikutus ei yleensä ole vaarallinen aikuisille ja yli kolmen kuukauden ikäisille lapsille, mutta saattaa olla oire vakavammasta sairaudesta. Jos ihosi tai silmäsi kellastuvat, kerro lääkärille välittömästi.
- Sydämensykkeeseesi saattaa tulla satunnaisesti muutoksia. Kerro lääkärille välittömästi jos sinua pyörryttää, huimaa tai jos yhtäkkiä pyörryt. Nämä saattavat olla vakavan sydänsairauden oireita.
- Maksaongelmia saattaa ilmetä harvoin. Lääkäri määrää sinut verikokeisiin ennen REYATAZ-hoidon aloittamista ja sen aikana. Jos sinulla on maksasairaus, mukaan lukien B- tai C-hepatiitti, maksasairautesi saattaa vaikeutua. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tummaa (teen

väristä) virtsaa, kutinaa, ihon tai silmän kellastumista, vatsan alueen kipua, vaaleita ulosteita tai pahoinvointia.

- Sappirakkoon liittyviä ongelmia ilmenee satunnaisesti REYATAZ-valmisteen käyttäjillä. Sappirakkoon liittyvien haittavaikutusten oireisiin kuuluu esim. kipu vatsan yläoikealla tai yläosassa, pahoinvointi, oksentelu, kuume, ihon ja silmien kellastuminen.
- REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.
- Munuaiskiviä havaitaan satunnaisesti REYATAZ-valmisteen käyttäjillä. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on munuaiskivien oireita, kuten alaselän tai alavatsan kipua, verta virtsassa tai kipua virtsatessa.

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

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä):

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

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta):

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

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä tuhannesta):

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. REYATAZ-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä REYATAZ sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Yksi REYATAZ 200 mg kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria.

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {pvm}

Muut tiedonlähteet

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

REYATAZ 300 mg kapseli, kova atatsanaviiri

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä REYATAZ on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

Älä ota REYATAZ-valmistetta

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

- triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään nukahtamislääkkeenä ja/tai ahdistuneisuuden lievittämiseen)
- lomitapidi, simvastatiini ja lovastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- gratsopreviiria sisältävät valmisteet, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste ja glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon)
- apalutamidi (käytetään eturauhassyövän hoitoon), enkorafenibi (käytetään syövän hoitoon) ja ivosidenibi (käytetään syövän hoitoon)
- karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (käytetään kouristuskohtausten hoitoon).

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

Kerro lääkärille heti, jos käytät jotakin näistä valmisteista.

Varoitukset ja varotoimet

REYATAZ ei paranna HIV-infektiota. Sinulle saattaa edelleen kehittyä HIV-infektioon liittyviä infektioita tai muita sairauksia.

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

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

REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.

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

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

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

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

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

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

Lapset

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

Muut lääkevalmisteet ja REYATAZ

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

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

- muut HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. indinaviiri, nevirapiini ja efavirentsi)
- sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (hepatiitti C:n hoitoon)
- sildenafili, vardenafiili tai tadalafili (käytetään miesten impotenssin [erektiohäiriöiden] hoitoon)
- jos käytät ehkäisytabletteja (**”pillerit”**) raskauden ehkäisyyn samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen kanssa, varmista, että käytät niitä tarkasti lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti etkä unohda annoksen ottamista
- jos käytät jotain mahahaposta johtuvien sairauksien hoitoon käytettävistä lääkkeistä (esim. antasidja, jotka otetaan 1 tunti ennen tai 2 tuntia REYATAZ-valmisteen ottamisen jälkeen, H₂-salpaajia, kuten famotidiinia, tai protonipumpun estäjiä, kuten omepratsolia)
- verenpainelääkkeet, sydämen sykettä hidastavat lääkkeet tai rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, diltiatseemi, systeeminen lidokaiini, verapamiili)
- atorvastatiini, pravastatiini ja fluvastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- salmeteroli (astmalääke)
- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi (elimistön immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä)
- eräät antibiootit (rifabutiini, klaritromysiini)
- ketokonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli (sienilääkkeet)
- apiksabaani, dabigatraani, edoksabaani, rivaroksabaani, varfariini, klopidoogreeli, prasugreeli ja tikagrelori (nk. verenohennuslääkkeitä)
- lamotrigiini (epilepsialääke)
- irinotekaani (syöpälääke)
- elagoliksi (gonadotropiinia vapauttavan hormonin estäjä, käytetään vaikean endometriosikivun hoitoon)
- fostamatinibi (käytetään kroonisen immuunitrombosytopenian hoitoon)
- rauhoittavat lääkkeet (esim. injektiona annettava midatsolaami)
- buprenorfiini (käytetään opiaattien vieroitusoireiden hoitoon ja kivun lievitykseen)
- kortikosteroidit (kaikki antoreitit, mukaan lukien deksametasoni).

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

REYATAZ ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Atatsanaviiri, REYATAZ-valmisteen vaikuttava aine, erittyy ihmisen rintamaitoon. REYATAZ-hoidon aikana ei pitäisi imettää.

Imettämistä **ei suositella** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa **mahdollisimman pian**.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

REYATAZ sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (esim. laktoosi-intoleranssi), keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten REYATAZ-valmistetta otetaan

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

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

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

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

*Voidaan käyttää ritonaviirikapseleita, -tabletteja tai -oraaliliuosta.

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

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

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

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

Jos otat enemmän REYATAZ-kapseleita kuin sinun pitäisi

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

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

Jos unohdat ottaa REYATAZ-annoksesi

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

Jos lopetat REYATAZ-kapseleiden oton

Älä lopeta REYATAZ-kapseleiden ottoa keskustelematta lääkärin kanssa.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

- Ihottumaa ja vaikeaa kutinaa on ilmoitettu hoidon yhteydessä. Ihottuma yleensä häviää kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, eikä vaadi muutosta REYATAZ-hoitoosi. Vaikea ihottuma voi ilmentyä muiden, mahdollisesti vakavien oireiden yhteydessä. Lopeta REYATAZ-valmisteen käyttö välittömästi ja ota yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy flunssan kaltaisia oireita, rakkuloita, kuumetta, limakalvovaurioita suussa, lihas- tai nivelkipua, kasvojen turvotusta tai silmätulehdusta, joka aiheuttaa silmän punoitusta (konjunktiviitti), kivuliaita, lämpimiä tai punaisia patteja (noduleita).
- Ihon tai silmänvalkuaisen kellastumista on havaittu yleisesti hoidon aikana. Kellastuminen johtuu veren bilirubiinipitoisuuden suurenemisesta. Tämä haittavaikutus ei yleensä ole vaarallinen aikuisille ja yli kolmen kuukauden ikäisille lapsille, mutta saattaa olla oire vakavammasta sairaudesta. Jos ihosi tai silmäsi kellastuvat, kerro lääkärille välittömästi.
- Sydämensykkeeseen saattaa tulla satunnaisesti muutoksia. Kerro lääkärille välittömästi jos sinua pyörryttää, huimaa tai jos yhtäkkiä pyörryt. Nämä saattavat olla vakavan sydänsairauden oireita.
- Maksaongelmia saattaa ilmetä harvoin. Lääkäri määrää sinut verikokeisiin ennen REYATAZ-hoidon aloittamista ja sen aikana. Jos sinulla on maksasairaus, mukaan lukien B- tai C-hepatiitti, maksasairautesi saattaa vaikeutua. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tummaa (teen väristä) virtsaa, kutinaa, ihon tai silmän kellastumista, vatsan alueen kipua, vaaleita ulosteita tai pahoinvointia.

- Sappirakkoon liittyviä ongelmia ilmenee satunnaisesti REYATAZ-valmisteen käyttäjillä. Sappirakkoon liittyvien haittavaikutusten oireisiin kuuluu esim. kipu vatsan yläoikealla tai yläosassa, pahoinvointi, oksentelu, kuume, ihon ja silmien kellastuminen.
- REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.
- Munuaiskiviä havaitaan satunnaisesti REYATAZ-valmisteen käyttäjillä. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on munuaiskivien oireita, kuten alaselän tai alavatsan kipua, verta virtsassa tai kipua virtsatessa.

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

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä):

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

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta):

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

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä tuhannesta):

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. REYATAZ-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä REYATAZ sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Yksi REYATAZ 300 mg kapseli sisältää 300 mg atatsanaviiria.

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {pvm}

Muut tiedonlähteet

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

REYATAZ 50 mg jauhe atatsanaviiri

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä REYATAZ on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

Älä ota REYATAZ-valmistetta

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

- ketiapiini (käytetään skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vaikean masennuksen hoitoon), lurasidoni (käytetään skitsofrenian hoitoon)
- lääkkeet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste)
- triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään nukahtamislääkkeenä ja/tai ahdistuneisuuden lievittämiseen)
- lomitapidi, simvastatiini ja lovastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- gratsopreviiria sisältävät valmisteet, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksen yhdistelmävalmiste ja glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävä kiinteäannoksen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon)
- apalutamidi (käytetään eturauhassyövän hoitoon), enkorafenibi (käytetään syövän hoitoon) ja ivosidenibi (käytetään syövän hoitoon)
- karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (käytetään kouristuskohtausten hoitoon).

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

Kerro lääkärille heti, jos käytät jotakin näistä valmisteista.

Varoitukset ja varotoimet

REYATAZ ei paranna HIV-infektiota. Sinulle saattaa edelleen kehittyä HIV-infektioon liittyviä infektioita tai muita sairauksia.

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

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

REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.

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

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

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

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

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

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

Lapset

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

Muut lääkevalmisteet ja REYATAZ

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

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

- muut HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. indinaviiri, nevirapiini ja efavirentsi)
- sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (hepatiitti C:n hoitoon)
- sildenafili, vardenafiili tai tadalafili (käytetään miesten impotenssin [erektiohäiriöiden] hoitoon)
- jos käytät ehkäisytabletteja (**”pillerit”**) raskauden ehkäisyyn samanaikaisesti REYATAZ-valmisteen kanssa, varmista, että käytät niitä tarkasti lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti etkä unohda annoksen ottamista
- jos käytät jotain mahahaposta johtuvien sairauksien hoitoon käytettävistä lääkkeistä (esim. antasidit, jotka otetaan 1 tunti ennen tai 2 tuntia REYATAZ-valmisteen ottamisen jälkeen, H₂-salpaajia, kuten famotidiinia, tai protonipumpun estäjiä, kuten omepratsolia)
- verenpainelääkkeet, sydämen sykettä hidastavat lääkkeet tai rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, diltiazemi, systeeminen lidokaiini, verapamiili)
- atorvastatiini, pravastatiini ja fluvastatiini (kolesterolilääkkeitä)
- salmeteroli (astmalääke)
- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi (elimistön immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä)
- eräät antibiootit (rifabutiini, klaritromysiini)
- ketokonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli (sienilääkkeet)
- apiksabaani, dabigatraani, edoksabaani, rivaroksabaani, varfariini, klopidoogreeli, prasugreeli ja tikagrelori (nk. verenohennuslääkkeitä)
- lamotrigiini (epilepsialääke)
- irinotekaani (syöpälääke)
- elagoliksi (gonadotropiinia vapauttavan hormonin estäjä, käytetään vaikean endometriosikivun hoitoon)
- fostamatinibi (käytetään kroonisen immuunitrombosytopenian hoitoon)
- rauhoittavat lääkkeet (esim. injektiona annettava midatsolaami)
- buprenorfiini (käytetään opiaattien vieroitusoireiden hoitoon ja kivun lievitykseen)
- kortikosteroidit (kaikki antoreitit, mukaan lukien deksametasoni).

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

REYATAZ ruuan ja juoman kanssa

Ks. kohta 3, Miten REYATAZ-valmistetta otetaan.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Atatsanaviiri, REYATAZ-valmisteen vaikuttava aine, erittyy ihmisen rintamaitoon. REYATAZ-hoidon aikana ei pitäisi imettää.

Imettämistä **ei suositella** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitsset imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa **mahdollisimman pian**.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

REYATAZ-jauhe sisältää:

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

3. Miten REYATAZ-valmistetta otetaan

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

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

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

^aYksi annospussi sisältää 50 mg REYATAZ-jauhetta

^bRitonaviiri-oraaliliuos

^cRitonaviiri-oraaliliuos tai kapselit/tabletit

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

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

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

Ohjeet REYATAZ-jauheen käyttöön:

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

Jos otat enemmän REYATAZ-kapseleita kuin sinun pitäisi

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

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

Jos unohdat ottaa REYATAZ-annoksesi

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

Jos lopetat REYATAZ-kapseleiden oton

Älä lopeta REYATAZ-kapseleiden ottoa keskustelematta lääkärin kanssa.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

- Ihottumaa ja vaikeaa kutinaa on ilmoitettu hoidon yhteydessä. Ihottuma yleensä häviää kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, eikä vaadi muutosta REYATAZ-hoitoosi. Vaikea ihottuma voi ilmentyä muiden, mahdollisesti vakavien oireiden yhteydessä. Lopeta REYATAZ-valmisteen käyttö välittömästi ja ota yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu vaikea

ihottuma tai ihottuma, johon liittyy flunssan kaltaisia oireita, rakkuloita, kuumetta, limakalvovaurioita suussa, lihas- tai nivelkipua, kasvojen turvotusta tai silmätulehdusta, joka aiheuttaa silmän punoitusta (konjunktiviitti), kivuliaita, lämpimiä tai punaisia patteja (noduleita).

- Ihon tai silmänvalkuaisen kellastumista on havaittu yleisesti hoidon aikana. Kellastuminen johtuu veren bilirubiinipitoisuuden suurenemisesta. Tämä haittavaikutus ei yleensä ole vaarallinen aikuisille ja yli kolmen kuukauden ikäisille lapsille, mutta saattaa olla oire vakavammasta sairaudesta. Jos ihosi tai silmäsi kellastuvat, kerro lääkärille välittömästi.
- Sydämensykkeeseesi saattaa tulla satunnaisesti muutoksia. Kerro lääkärille välittömästi jos sinua pyörryttää, huimaa tai jos yhtäkkiä pyörryt. Nämä saattavat olla vakavan sydänsairauden oireita.
- Maksaongelmia saattaa ilmetä harvoin. Lääkäri määrää sinut verikokeisiin ennen REYATAZ-hoidon aloittamista ja sen aikana. Jos sinulla on maksasairaus, mukaan lukien B- tai C-hepatiitti, maksasairautesi saattaa vaikeutua. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tummaa (teen väristä) virtsaa, kutinaa, ihon tai silmän kellastumista, vatsan alueen kipua, vaaleita ulosteita tai pahoinvointia.
- Sappirakkoon liittyviä ongelmia ilmenee satunnaisesti REYATAZ-valmisteen käyttäjillä. Sappirakkoon liittyvien haittavaikutusten oireisiin kuuluu esim. kipu vatsan yläoikealla tai yläosassa, pahoinvointi, oksentelu, kuume, ihon ja silmien kellastuminen.
- REYATAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.
- Munuaiskiviä havaitaan satunnaisesti REYATAZ-valmisteen käyttäjillä. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla on munuaiskivien oireita, kuten alaselän tai alavatsan kipua, verta virtsassa tai kipua virtsatessa.

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

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä):

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

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta):

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

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä tuhannesta):

- kävelyvaikeudet
- turvotus
- hepatosplenomegalia (maksan ja pernan suureneminen)

- myopatia (lihassärky tai lihasten arkuus tai heikkous, ei liikunnan aiheuttama)
- munuaiskipu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. REYATAZ-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä REYATAZ sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Yksi annospussi REYATAZ 50 mg jauhetta sisältää 50 mg atatsanaviiria.

Pakkauskoko: 1 pahvikotelo, jossa on 30 annospussia.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {pvm}

Muut tiedonlähteet

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

Käyttöohjeet

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

Anna aina lääke lapsellesi tunnin sisällä sekoittamisesta.

Ennen kuin annat lääkkeen

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

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

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

Lääkkeen valmistaminen ja antaminen juomaan sekoitettuna

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

Lääkkeen valmistaminen ja antaminen ruokaan sekoitettuna

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

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