

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

REYATAZ 100 mg hörð hylki
REYATAZ 150 mg hörð hylki
REYATAZ 200 mg hörð hylki
REYATAZ 300 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

REYATAZ 100 mg hörð hylki

Í hverju hylki eru 100 mg atazanavír (sem súlfat).

Hjálparefni með þekkta verkun: 54,79 mg af laktósa í hverju hylki.

REYATAZ 150 mg hörð hylki

Í hverju hylki eru 150 mg atazanavír (sem súlfat).

Hjálparefni með þekkta verkun: 82,18 mg af laktósa í hverju hylki.

REYATAZ 200 mg hörð hylki

Í hverju hylki eru 200 mg atazanavír (sem súlfat).

Hjálparefni með þekkta verkun: 109,57 mg af laktósa í hverju hylki.

REYATAZ 300 mg hörð hylki

Í hverju hylki eru 300 mg atazanavír (sem súlfat).

Hjálparefni með þekkta verkun: 164,36 mg af laktósa í hverju hylki.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hylki, hart.

REYATAZ 100 mg hörð hylki

Ógegnsett, blátt og hvítt hylki, á það er letrað með hvítu og bláu bleki „BMS 100 mg“ á annan helminginn og „3623“ á hinn helminginn.

REYATAZ 150 mg hörð hylki

Ógegnsett, blátt og fölblátt hylki, á það er letrað með hvítu og bláu bleki „BMS 150 mg“ á annan helminginn og „3624“ á hinn helminginn.

REYATAZ 200 mg hörð hylki

Ógegnsett, blátt hylki, á það er letrað með hvítu bleki „BMS 200 mg“ á annan helminginn og „3631“ á hinn helminginn.

REYATAZ 300 mg hörð hylki

Ógegnsett, rautt og blátt hylki, á það er letrað með hvítu bleki „BMS 300 mg“ á annan helminginn og „3622“ á hinn helminginn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

REYATAZ hylki, gefin samhliða rítónavír í litlum skömmtum í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum, eru ætluð til meðferðar á fullorðnum og börnum 6 ára og eldri með HIV-1 sýkingu.

Byggt á fánægum niðurstöðum veirurannsókna og klínískra rannsókna hjá fullorðnum er ekki búist við veirueyðandi áhrifum hjá sjúklingum með stofna sem eru ónæmir fyrir mörgum próteasahemlum (≥ 4 PI stökkbreytingar). Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá börnum frá 6 ára til yngri en 18 ára (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Val á REYATAZ hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum á að byggjast á einstaklingsbundnum næmisprófum og meðferðarsögu sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Sérfræðingur með reynslu í meðferð á HIV sýkingu skal hefja meðferðina.

Fullorðnir: ráðlagður skammtur REYATAZ hylkja er 300 mg einu sinni á dag með 100 mg rítónavír einu sinni á dag með mat. Rítónavír er notað sem örvun (booster) fyrir lyfjahvörf atazanavírs (sjá kafla 4.5 og 5.1). (Sjá einnig kafla 4.4 Notkun ásamt rítónavíri aðeins hætt við takmarkandi skilyrði)

Börn

Börn (6 ára til yngri en 18 ára): skammtur REYATAZ hylkja fyrir börn er ákvarðaður út frá líkamsþyngd eins og fram kemur í töflu 1 og á ekki að vera stærri en ráðlagður skammtur fyrir fullorðna. REYATAZ hylki verður að taka ásamt rítónavír og þau á að taka með mat.

Tafla 1: Skammtar REYATAZ hylkja með rítónavír fyrir börn (6 ára til yngri en 18 ára)

Líkamsþyngd (kg)	REYATAZ skammtur einu	rítónavír skammtur einu sinni
	sinni á dag	á dag ^a
15 til minna en 20	150 mg	100 mg ^b
20 til minna en 40	200 mg	100 mg
að minnsta kosti 40	300 mg	100 mg

^a Rítónavír hylki, töflur eða mixtúra.

^b Ekki má nota minna en 80 mg og ekki meira en 100 mg af rítónavír mixtúru fyrir börn sem eru frá 15 kg til minna en 20 kg og geta ekki gleypst rítónavír hylki/töflur.

Fyrirliggjandi gögn gera ekki ráð fyrir notkun REYATAZ með rítónavír í litlum skömmtum hjá börnum sem eru minna en 15 kg.

Börn (yngri en 6 ára): Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum á aldrinum þriggja mánaða til 6 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra. Ekki má nota REYATAZ handa börnum yngri en þriggja mánaða vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi, sérstaklega ef haft er í huga hugsanleg hættu á gulufárstaugakvilla (kernicterus).

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi: ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum. Ekki er mælt með REYATAZ ásamt rítónavír hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi: REYATAZ með rítónavír hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. REYATAZ með rítónavír á að nota með varúð hjá sjúklingum

með vægt skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með í meðallagi alvarlega skerta/alvarlega skerta lifrarstarfsemi eiga ekki að nota REYATAZ ásamt rítónavíri (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Ef notkun rítónavírs er hætt eftir ráðlagða upphafsmeðferð sem er örvuð með rítónavíri (sjá kafla 4.4) má halda áfram REYATAZ meðferð án örvunar hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi með 400 mg skammti og hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi en minnka skal skammtinn í 300 mg einu sinni á sólarhring, gefið með mat (sjá kafla 5.2). REYATAZ meðferð án örvunar má ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Meðganga og eftir fæðingu:

Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu:

Ekki er víst að útsetning fyrir atazanavír sé nægileg eftir REYATAZ 300 mg ásamt rítónavír 100 mg, einkum þegar virkni atazanavírs eða jafnvel allrar meðferðarinnar getur verið skert vegna lyfjaónæmis. Þar sem takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi og vegna einstaklingsbundins breytileika á meðgöngu má hugleiða þéttmælingu lyfsins í blóði til að tryggja fullnægjandi útsetningu,

Gert er ráð fyrir að frekari hætta sé á minnkaðri útsetningu fyrir atazanavír þegar atazanavír er gefið ásamt lyfjum sem vitað er að draga úr útsetningu þess (t.d. tenófóvír dísóproxílfúmarat eða H₂-viðtakablokkar).

- Ef þörf er á tenófóvír dísóproxílfúmarati eða H₂-viðtakablokka þarf hugsanlega að auka skammtinn REYATAZ 400 mg með rítónavír 100 mg í samræmi við þéttmælingu (sjá kafla 4.6 og 5.2).
- Notkun REYATAZ ásamt rítónavír á meðgöngu er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem fá bæði tenófóvír dísóproxílfúmarat og H₂-viðtakablokka.

(Sjá kafla 4.4 Notkun ásamt rítónavíri aðeins hætt við takmarkandi skilyrði).

Eftir fæðingu:

Í kjölfar hugsanlegrar minnkunar á útsetningu fyrir atazanavír á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu, getur útsetning fyrir atazanavír aukist tvo fyrstu mánuði eftir fæðingu (sjá kafla 5.2). Því þarf að fylgjast náið með sjúklingum eftir fæðingu með tilliti til aukaverkana.

- Á þessu tímabili eru sömu skammtar ráðlagðir handa sjúklingum eftir fæðingu og öðrum sjúklingum, þar með talið þeim sem fá samhliða lyf sem vitað er að hafa áhrif á útsetningu fyrir atazanavír (sjá kafla 4.5).

Lyfjagjöf: til inntöku. Hylkin á að gleypa heil.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

REYATAZ má ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega lifrabilun (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2). REYATAZ ásamt rítónavíri má ekki nota hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega lifrabilun (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Ekki má gefa REYATAZ samhliða simvastatíni eða lóvastatíni (sjá kafla 4.5).

Ekki má nota rifampicin samhliða REYATAZ (sjá kafla 4.5).

Ekki má nota PDE5 hemilinn síldenafíl þegar ábendingin er lungnaháþrýstingur (sjá kafla 4.5). Sjá kafla 4.4 og 4.5 varðandi samhliða gjöf síldenafíls þegar það er gefið við rístruflunum.

REYATAZ má ekki nota í samsettri meðferð með lyfjum sem eru hvarfefni P450 ísóensímsins CYP3A4 og eru með þröngt lækningalegt bil (t.d. quetiapín, alfuzosín, astemizól, terfenadín, cisapríð, pímozíð, kínidín, beprídíl, tríazólám, mídazólám til inntöku (gæta skal varúðar þegar mídazólám er gefið sem stungulyf/innrennslislyf, sjá kafla 4.5) og korndrjónaalkalóíða, einkum ergotamín, díhýdróergotamín, ergonóvín, metýlrgonovín) (sjá kafla 4.5).

REYATAZ má ekki nota ásamt vörum sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort, *Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi virkni með andretróveirumeðferð minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

REYATAZ með rítónavír í stærri skömmtum en 100 mg einu sinni á dag hefur ekki verið metið klínískt. Stærri skammtar af rítónavír geta breytt öryggi atazanavírs (áhrif á hjarta, of hátt kólesteról í blóði) og eru því ekki ráðlagðir. Einungis þegar atazanavír með rítónavír er gefið samhliða efavírenz er hugsanlegt að auka skammt rítónavírs í 200 mg einu sinni á dag. Í þeim tilvikum skal hafa náði klínískt eftirlit (sjá kaflann Milliverkanir við önnur lyf hér að neðan).

Sjúklingar, sem einnig eru haldnir öðrum sjúkdómum

Skert lifrarstarfsemi: Atazanavír umbrotnar aðallega í lifur og aukin þéttni í plasma kom í ljós hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.3). Öryggi og áhrif REYATAZ hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með verulega truflun á lifrarstarfsemi. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta meðferð með andretróveirulyfjum eru í aukinni hættu á að fá alvarleg og hugsanlega lífshættuleg viðbrögð í lifur, sjá kafla einnig Samantekt á eiginleikum þessara lyfja (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, m.a. langvinna virka lifrabólgu, er aukin tíðni á óeðlilegri lifrarstarfsemi meðan á meðferð með andretróveirulyfjum stendur og fylgjast þarf náði með sjúklingnum samkvæmt viðtekinni venju. Ef lifrarsjúkdómur versnar hjá þessum sjúklingum þarf hugsanlega að gera hlé á meðferðinni eða stöðva hana.

Skert nýrnastarfsemi: Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Samt sem áður er REYATAZ ekki ráðlagt hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

QT lenging: Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá einkennalausri skammtaháðri lengingu á PR bili. Gæta þarf varúðar við notkun lyfja sem vitað er að lengja PR bil. Hjá sjúklingum með leiðslu truflanir í hjarta (annarrar eða þriðju gráðu gáttasleglarof eða flókið greinrof (complex bundle-branch block)) á að nota REYATAZ með varúð og aðeins ef ávinningur er meiri en áhætta (sjá kafla 5.1). Gæta skal sérstakrar varúðar þegar REYATAZ er ávísað ásamt lyfjum sem geta hugsanlega aukið QT bil og /eða hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir (hægur hjartsláttur, meðfætt langt QT, truflun á blóðsaltajafnvægi (sjá kafla 4.8 og 5.3)).

Sjúklingar með dreyrasyki: Hjá sjúklingum með dreyrasyki A og B og meðhöndlaðir eru með próteasahemlum hefur verið greint frá aukinni blæðingartilhneigingu, m.a sjálfsprottum margúlum (haematomas) í húð og liðblæðingum. Nokkrir sjúklingar fengu storkuþátt VIII til viðbótar. Í meira en helmingi tilvikanna var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða notkun þeirra hafin aftur ef henni hafði verið hætt. Talið er að um orsakatengsl sé að ræða þó verkunarháttur hafi ekki verið skýrður. Sjúklingar með dreyrasyki þurfa því að vera meðvitaðir um að blæðingar geti hugsanlega aukist.

Endurdreifing fitu

Samsett meðferð með andretróveirulyfjum, hefur verið tengd endurdreifingu líkamsfitu (lipodystrophy) hjá HIV sjúklingum. Eins og er eru langtímaáhrif þessa ekki kunnug. Þekking á þessu ferli er ekki nægjanleg. Tilgáta er um að samband sé á milli aukningar á fituvef iðra (visceral lipomatosis) og próteasahemla og fituþróunar (lipoatrophy) og nukleósíð bakritahemla. Ákveðnir þættir eins og hærri aldur og þættir tengdir lyfjameðferðum svo sem aukinn meðferðartími gegn

retróveiru (antiretroviral treatment) og tengdar efnaskiptaraskanir hafa verið tengdar við meiri áhættu á fitukyrkingi. Við klíniska skoðun ætti að meta hvort merki séu um breytingu á fitudreifingu.

Samsett andretróveirumeðferð (combination antiretroviral therapy (CART)), þar með talið samsett meðferð með REYATAZ (með eða án rítónavír) tengist blóðfituvandamálum. Íhuga ætti mælingar á blóðfitu og blóðsykri hjá fastandi sjúklingum. Meðhöndla skal lípíðraskanir á klínískt viðeigandi hátt (sjá kafla 4.8).

Sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum með REYATAZ (með eða án rítónavír) að REYATAZ valdi minni blóðfituvandamálum en samanburðarlyf. Ekki hefur verið sýnt fram á klínísk áhrif slíkra uppgötvana vegna skorts á sértækum rannsóknum varðandi hættu á hjarta og æðakerfi. Fyrst og fremst þarf að hafa veiruhemjandi áhrif að leiðarljósi við val á andretróveirumeðferð. Mælt er með að leita ráða í stöðluðum viðmiðunarreglum til að ráða bót á blóðfituvandamálum.

Blóðsykurshækkun

Greint hefur verið frá tilvikum um nýframkomna sykursýki, blóðsykurshækkun og versnun á sykursýki hjá sjúklingum sem fá próteasahemla. Í nokkrum þessara tilvika reyndist blóðsykurshækkunin alvarleg og í sumum tilvikum tengd ketónblóðsýringu. Margir sjúklinganna voru með aðra sjúkdóma sem truflað geta þessa mynd og sumir sjúkdómanna þarfnast meðferðar með lyfjum sem talin eru geta valdið sykursýki eða blóðsykurshækkun.

Bilirúbínhækkun í blóði

Tímabundin bilirúbínhækkun í blóði (óbundið bilirúbín) tengd bælingu á UDP-glúkúrónósýl transferasa (UGT) hefur komið í ljós hjá sjúklingum sem fengu REYATAZ (sjá kafla 4.8). Hækkun á lifrartransamínösum sem verður við bilirúbínhækkun hjá sjúklingum þarf að meta vegna annarra orsaka. Hugleiða þarf aðra meðferð en REYATAZ meðferð ef gula eða gul augnhvíta reynist óbærileg fyrir sjúklinginn. Ekki er ráðlegt að minnka skammt atazanavírs vegna þess að læknanleg áhrif geta horfið og þol getur myndast.

Indínavír tengist einnig bilirúbínhækkun í blóði (óbundið bilirúbín) vegna bælingar á UGT. Samsetningin REYATAZ og indínavír hefur ekki verið rannsökuð og ekki er ráðlagt að gefa þessi lyf samtímis (sjá kafla 4.5).

Notkun ásamt rítónavíri aðeins hætt við takmarkandi skilyrði

Ráðlögð staðalmeðferð er REYATAZ örvað með rítónavíri sem tryggir bestu þætti í lyfjahvörfum og bælingu veira.

- Ekki er ráðlagt að hætta notkun rítónavírs í örvaðri REYATAZ meðferð en má íhuga hjá fullorðnum sjúklingum sem fá 400 mg skammt einu sinni á sólarhring með mat við eftirfarandi samsett takmarkandi skilyrði:
- fyrri veirufræðilegur meðferðarrestur ekki til staðar
- veirumagn ekki greinanlegt síðustu 6 mánuði á núverandi meðferð
- veirustofn sem er ekki með HIV veiruónæmi sem tengist stökkbreytingum (resistance associated mutations, RAMs) við núverandi meðferð.

Ekki skal íhuga að gefa REYATAZ án rítónavírs sjúklingum sem fá grunnmeðferð sem inniheldur tenófóvír dísóproxílfúmarat og samhliða öðrum lyfjum sem minnka aðgengi atazanavírs (sjá kafla 4.5 Ef notkun rítónavírs er hætt í ráðlagðri örvaðri atazanavírmeðferð) eða ef meðferðarhaldni er talið ábótavant.

Ekki skal gefa REYATAZ án rítónavírs á meðgöngu þar sem talið er að það gæti leitt til of lítillar útsetningar sem skiptir máli fyrir sykingu móðurinnar og smits í meðgöngu eða fæðingu.

Gallsteinar

Greint hefur verið frá gallsteinum hjá sjúklingum sem fá REYATAZ (sjá kafla 4.8). Hjá nokkrum sjúklingum hefur sjúkrahúsinnlögn reynst nauðsynleg fyrir frekari meðferð og nokkrir sjúklingar fengu fylgikvilla. Ef einkenni um gallsteina koma fram þarf að hugleiða tímabundið hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg.

Nýrnasteinakvilli

Greint hefur verið frá nýrnasteinakvilla hjá nokkrum sem fá REYATAZ (sjá kafla 4.8). Hjá nokkrum sjúklingum hefur sjúkrahúsinnlögn reynst nauðsynleg fyrir frekari meðferð og nokkrir sjúklingar fengu fylgikvilla. Í nokkrum tilvikum hefur nýrnasteinakvilli tengst bráðri nýrnabilun eða skertri nýrnastarfsemi. Ef einkenni nýrnasteinakvilla koma fram þarf að hugleiða tímabundið hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis carinii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hinsvegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita lækniástoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Útbrot og tengd heilkenni

Útbrot eru yfirleitt væg til meðalalvarleg dröfnuörðuútbrot sem koma fram á fyrstu 3 vikum meðferðar með REYATAZ.

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaróðasótt (erythema multiforme), eitrunarútbrotum og lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) hjá sjúklingum sem fá REYATAZ. Sjúklingum á að leiðbeina varðandi einkennin og fylgjast á náíð með viðbrögðum í húð. Hætta á notkun REYATAZ ef veruleg útbrot koma fram.

Bestur árangur næst með snemmgreiningu og að hætta notkun þeirra lyfja sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum. Ef Stevens-Johnson heilkenni eða lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) sem tengist notkun REYATAZ koma fram á ekki að hefja notkun REYATAZ á ný.

Milliverkanir við önnur lyf

Ekki er ráðlagt að nota REYATAZ samhliða atorvastatíni (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun REYATAZ og nevirapíns eða efavírenz er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5). Ef samhliða notkun REYATAZ og bakritahemla sem ekki eru nukleósíð (NNRTI) er nauðsynleg, þarf að hugleiða aukningu á skammti REYATAZ í 400 mg og rítónavír í 200 mg ásamt nánu klínísku eftirliti, þegar þau eru gefin í samsettri meðferð með efavírenz.

Atazanavír umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Ekki er ráðlagt að gefa REYATAZ með lyfjum sem hvata CYP3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

PDE5 hemlar til meðferðar á rístruflunum: gæta skal sérstakrar varúðar þegar PDE5 hemlum er ávísað (síldenafil, tadalafil eða vardenafil) til meðferðar á rístruflunum hjá sjúklingum sem fá REYATAZ. Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf REYATAZ og þessara lyfja auki þéttni þeirra verulega og geti valdið aukaverkunum sem tengjast PDE5 t.d.lágum blóðþrýstingi, breytingu á sjón og sístöðu getnaðarlms (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf vorikónazóls og REYATAZ ásamt rítónavír er ekki ráðlögð nema mat á ávinningi/áhættu réttlæti notkun vorikónazóls

Hjá flestum sjúklingum er gert ráð fyrir minnkaðri útsetningu fyrir vorikónazól og atazanavír. Hjá litlum hluta sjúklinga sem eru án virkrar CYP2C19 samsætu er gert ráð fyrir marktækt aukinni útsetningu fyrir vorikónazól (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun REYATAZ/rítónavír og flútikasóns eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættan á almennum barksteraáhrifum, að meðtöldu Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun salmeteróls og REYATAZ getur valdið auknum aukaverkunum á hjarta og æðar sem tengjast salmeteróli. Samhliða gjöf salmeteróls og REYATAZ er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Frásog atazanavírs getur minnkað þegar sýrustig magans eykst, óháð ástæðu.

Ekki er ráðlagt að gefa REYATAZ samtímis prótónpumpuhemlum (sjá kafla 4.5). Ef talið er óhjákvæmilegt að gefa REYATAZ og prótónpumpuhemla samtímis, skal fylgjast náið með klínísku ástandi ef skammtur REYATAZ er aukinn í 400 mg með 100 mg af rítónavír, skammtar af prótónpumpuhemlum eiga ekki að vera hærri en sem samsvarar 20 mg af ómeprazóli.

Samhliða gjöf REYATAZ og annarra hormóna getnaðarvarnalyfja eða getnaðarvarnalyfja til inntöku sem innihalda prógestógen önnur en norgestímat eða norethindrón hefur ekki verið rannsökuð og á því að forðast hana (sjá kafla 4.5).

Mjólkursykur

Sjúklingar með sjaldgæfa erfðakvilla þ.e. galaktósaóþol, laktasaskort (Lapp lactase deficiency) eða glúkósa-galaktósa vanfrásog eiga ekki að taka lyfið.

Börn

Öryggi

Einkennalaus lenging á PR bili kom oftast fram hjá börnum en fullorðnum sjúklingum.

Greint var frá einkennalausum fyrstu- og annarrar gráðu gáttasleglarofi hjá börnum (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem vitað er að lengja PR bil. Hjá börnum með leiðslutruflanir í hjarta (gáttasleglarof sem er af annarri gráðu eða meira, eða flókið greinrof (complex bundle-branch block)) á að nota REYATAZ með varúð og aðeins ef ávinningur er meiri en áhætta. Ráðlagt er að fylgjast með hjartastarfsemi á grundvelli klínískra upplýsinga (t.d. hægslætti).

Verkun

Atazanavír/rítónavír verkar ekki á fjölónæma stökkbreytta veirustofna. Enda þótt ekki sé hægt að gera ráð fyrir ávinningi af meðferð hjá fullorðnum með ≥ 4 PI stökkbreytingar, geta jafnvel færri PI stökkbreytingar hjá börnum sem hafa áður fengið meðferð, sagt fyrir um meðferðarrest (sjá kafla 5.1).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þegar REYATAZ og rítónavír eru gefin samtímis gæti milliverkun umbrotsefna rítónavírs verið yfirgnæfandi því rítónavír er öflugri CYP3A4 hemill en atazanavír. Áður en meðferð með REYATAZ og rítónavíri hefst þarf að athuga Samantekt á eiginleikum rítónavírs.

Atazanavír umbrotnar í lifur fyrir tilstuðlan CYP3A4. Það hamlar CYP3A. Því á ekki að gefa REYATAZ samtímis lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 og eru með þröngt lækningalegt bil t.d. astemizól, terfenadín, cisapríð, pímozíð, kínidín, beprídíl, tríazólam, mídazólam til inntöku og korndrjólaalkalóíðum, einkum ergotamín og dihýdróergotamín (sjá kafla 4.3).

Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli atazanavírs og annarra lyfja eru talin upp í töflunni hér fyrir neðan (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“). 90% öryggisbil (CI) er gefið upp innan sviga ef það er fyrir hendi. Rannsóknirnar sem kynntar eru í töflu 2 voru gerðar á heilbrigðum einstaklingum nema annað komi fram. Mikilvægt er að margar rannsóknir voru gerðar með óorvuðu atazanavíri, en það er ekki ráðlögð meðferð með atazanavíri (sjá kafla 4.4).

Ef það er læknisfræðilega réttmætt að hætta notkun rítónavírs við takmarkandi skilyrði (sjá kafla 4.4), er sérstök athygli vakin á þeim milliverkunum atazanavírs sem geta verið aðrar ef rítónavír er ekki til staðar (sjá upplýsingar hér að neðan í töflu 2).

Tafla 2: Milliverkanir REYATAZ og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf
ANDRETRÓVEIRULYF		
<i>Próteasahemlar:</i> Samhliða gjöf REYATAZ/rítónavír og annarra próteasahemla hefur ekki verið rannsökuð en gert er ráð fyrir aukinni útsetningu fyrir öðrum próteasahemlum. Því er þannig samhliða gjöf ekki ráðlögð.		
Rítónavír 100 mg einu sinni á dag (atazanavír 300 mg einu sinni á dag) Rannsóknir gerðar á sjúklingum með HIV smit.	Atazanavír AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavír C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavír C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1.339%)* * Í sameinuðum greiningum var atazanavír 300 mg og rítónavír 100 mg (n=33) borið saman við atazanavír 400 mg án rítónavírs (n=28). Verkunarháttur milliverkana atazanavírs og rítónavírs er CYP3A4 hömlun.	Rítónavír 100 mg einu sinni á dag er notað sem örvunarskammtur fyrir lyfjahvörf atazanavírs.
Indínavír	Indínavír tengist óbeint bilirúbínhækkun í blóði (óbundið bilirúbín) vegna bælingar á UGT.	Ekki er ráðlagt að gefa REYATAZ samtímis indínavíri (sjá kafla 4.4).
<i>Núkleósíð/núkleótíð bakritahemlar(NRTI)</i>		
Lamivúdín 150 mg tvisvar á dag + zídóvúdín 300 mg tvisvar á dag (atazanavír 400 mg einu sinni á dag)	Engin marktæk áhrif á þéttni lamivúdíns og zídóvúdíns komu í ljós.	Byggt á þessum niðurstöðum og þar sem ekki er gert ráð fyrir að rítónavír hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf núkleósíð/núkleótíð bakritahemla, er ekki gert ráð fyrir marktækri breytingu á útsetningu fyrir þessum lyfjum við samhliða gjöf þessara lyfja og REYATAZ.
Abacavír	Ekki er gert ráð fyrir marktækri breytingu á útsetningu fyrir abacavíri þegar abacavír og REYATAZ eru gefin samhliða.	

<p>Dídanósín töflur (innihalda stuðpúða (buffer)) 200 mg/stavúðin 40 mg, hvort tveggja stakir skammtar (atazanavír 400 mg stakur skammtur)</p>	<p>Atazanavír, samhliða gjöf ddI+d4T (fastandi) Atazanavír AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavír C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavír C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavír, gefið einni klst. eftir ddI+d4T (fastandi) Atazanavír AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavír C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavír C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Þéttni atazanavírs minnkaði stórlega þegar það var gefið ásamt dídanósíni stuðpúðatöflum og stavúðíni. Verkunarháttur milliverkana er sá að með auknu pH sem tengist sýruhamlandi eiginleikum dídanósín stuðpúðataflna dregur úr leysanleika atazanavírs. Engin marktæk áhrif á þéttni dídanósíns og stavúðíns komu í ljós.</p>	<p>Dídanósín á að taka fastandi 2 klst. eftir REYATAZ sem er tekið með mat. Þegar stavúðin er gefið samhliða REYATAZ er ekki gert ráð fyrir marktækri breytingu á útsetningu fyrir stavúðíni.</p>
<p>Dídanósín (sýruhjúphylki) 400 mg stakur skammtur (atazanavír 300 mg einu sinni á dag með rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Dídanósín (með mat) Dídanósín AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Dídanósín C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Dídanósín C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Engin marktæk áhrif á þéttni atazanavírs komu í ljós þegar það var gefið ásamt dídanósín sýruhjúphylkjum, en lyfjagjöf með mat dregur úr þéttni dídanósíns.</p>	

<p>Tenófóvír dísóproxílfúmarat 300 mg einu sinni á dag (atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p> <p>Rannsóknir gerðar á sjúklingum með HIV smit</p>	<p>Atazanavír AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanavír C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanavír C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>* Í sameinuðum greiningum úr nokkrum klínískum rannsóknum, var gerður samanburður á atazanavír/rítónavír 300/100 mg sem var gefið ásamt tenófóvír dísóproxílfúmarati 300 mg (n=39) og atazanavír/rítónavír 300/100 mg (n=33).</p> <p>Verkun REYATAZ/rítónavír í samsettri meðferð með tenófóvír dísóproxílfúmarati á meðferðarreynendum sjúklingum var sýnd í klínískri rannsókn 045 og í klínískri rannsókn 138 á meðferðaróreyndum sjúklingum (sjá kafla 4.8 og 5.1). Verkunarháttur milliverkunar atazanavírs og tenófóvírs dísóproxílfúmarats er ekki þekktur.</p>	<p>Ráðlagt er að gefa REYATAZ 300 mg ásamt rítónavíri 100 mg og tenófóvír dísóproxílfúmarat 300 mg (öll lyfin sem stakur skammtur með mat) þegar tenófóvír dísóproxílfúmarat er gefið samhliða.</p>
<p>Tenófóvír dísóproxílfúmarat 300 mg einu sinni á dag (atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Tenófóvír dísóproxílfúmarat AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenófóvír dísóproxílfúmarat C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenófóvír dísóproxílfúmarat C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til aukaverkana sem tengjast tenófóvír dísóproxílfúmarati, m.a. truflun á nýrnastarfsemi.</p>
<p><i>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)</i></p>		
<p>Efavírenz 600 mg einu sinni á dag (atazanavír 400 mg einu sinni á dag ásamt rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Atazanavír (e.h.): gefið með mat Atazanavír AUC ↔0%(↓9% ↑10%)* Atazanavír C_{max} ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanavír C_{min} ↓42%(↓51% ↓31%)*</p>	<p>Ekki er mælt með samhliða gjöf efavírenz og REYATAZ (sjá kafla 4.4)</p>

<p>Efavírenz 600 mg einu sinni á dag (atazanavír 400 mg einu sinni á dag ásamt rítónavír 200 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Atazanavír (e.h.): gefið með mat Atazanavír AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavír C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavír C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Samanburður á REYATAZ 300 mg/rítónavír 100 mg einu sinni á dag, að kvöldi, án efavírenz. Þessi minnkun á C_{min} fyrir atazanavír getur haft neikvæð áhrif á verkun á atazanavírs. Verkunarháttur milliverkana efavírenz/atazanavír er CYP3A4 virkjun. ** byggt á fyrirliggjandi (historical) samanburði.</p>	
<p>Nevírapín 200 mg tvisvar á dag (atazanavír 400 mg einu sinni á dag með rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p> <p>Rannsókn gerð á sjúklingum með HIV smit</p>	<p>Nevírapín AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevírapín C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevírapín C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavír AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanavír C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanavír C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>* Samanburður á REYATAZ 300 mg og rítónavír 100 mg án nevírapíns. Þessi minnkun á C_{min} fyrir atazanavír getur haft neikvæð áhrif á verkun á atazanavírs. Verkunarháttur milliverkunar nevírapín/atazanavír er CYP3A4 virkjun.</p>	<p>Ekki er mælt með samhliða gjöf nevírapíns og REYATAZ (sjá kafla 4.4)</p>
<p><i>Samrunahemlar</i></p>		
<p>Raltegravír 400 mg tvisvar á dag (atazanavír/rítónavír)</p>	<p>Raltegravír AUC ↑41% Raltegravír C_{max} ↑24% Raltegravír C_{12hr} ↑77%</p> <p>Verkunarháttur er UGT1A1 blokkun.</p>	<p>Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum raltegravírs.</p>
<p><i>Próteasahemlar við lifrabólgu C</i></p>		

<p>Boceprevir 800 mg þrisvar á dag (atazanavír 300 mg/rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>boceprevír AUC ↔5% boceprevír C_{max} ↔7% boceprevír C_{min} ↔18%</p> <p>atazanavír AUC ↓ 35% atazanavír C_{max} ↓ 25% atazanavír C_{min} ↓ 49%</p> <p>rítónavír AUC ↓ 36% rítónavír C_{max} ↓ 27% rítónavír C_{min} ↓ 45%</p>	<p>Þegar atazanavír/rítónavír var gefið samhliða boceprevíri dró úr útsetningu fyrir atazanavíri, sem getur tengst minni verkun og minni stjórn á HIV sýkingunni. Ef nauðsyn krefur má íhuga þessa samhliða gjöf í hverju tilviki fyrir sig hjá sjúklingum þar sem veirumagni er haldið niðri og sem eru með HIV stofna sem hafa ekki myndað þol fyrir meðferðinni. Nauðsynlegt er að auka klínískt eftirlit og eftirlit með blóðrannsóknunum með tilliti til HIV bælingar.</p>
<p>SÝKLALYF</p>		
<p>Claritrómýcin 500 mg tvisvar á dag (atazanavír 400 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Claritrómýcin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Claritrómýcin C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Claritrómýcin C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH claritrómýcin 14-OH claritrómýcin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH claritrómýcin C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH claritrómýcin C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavír AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavír C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavír C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Þegar skammtar claritrómýcins eru minnkaðir getur það orðið til þess að þéttni 14-OH claritrómýcins verður undir læknanlegum mörkum. Verkunarháttur milliverkunar claritrómýcin/atazanavír er CYP3A4 hömlun.</p>	<p>Ekki er hægt gefa leiðbeiningar um skammtaminnkun, því skal gæta varúðar þegar REYATAZ er gefið samhliða claritrómýcini.</p>
<p>SVEPPALYF</p>		
<p>Ketókónazól 200 mg einu sinni á dag (atazanavír 400 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Engin marktæk áhrif á þéttni atazanavírs komu í ljós.</p>	<p>Ketókónazól og ítrakónazól skal nota með varúð með REYATAZ/rítónavír, ekki er mælt með stórum skömmtum af ketókónazól og ítrakónazól (>200 mg/sólarhring).</p>
<p>Ítrakónazól</p>	<p>Ítrakónazól er öflugur hemill líkt og ketókónazól og einnig hvarfefni fyrir CYP3A4.</p>	<p>Ketókónazól og ítrakónazól skal nota með varúð með REYATAZ/rítónavír, ekki er mælt með stórum skömmtum af ketókónazól og ítrakónazól (>200 mg/sólarhring).</p>

	Byggt á niðurstöðum frá öðrum örvuðum próteasahemlum og ketókónazóli, þar sem 3-föld aukning varð á AUC fyrir ketókónazól, er gert ráð fyrir að REYATAZ/rítónavír auki þéttni ketókónazóls eða ítrakónazóls.	
<p>Vorikónazól 200 mg tvisvar á dag (atazanavír 300 mg/rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p> <p>Einstaklingar sem eru með a.m.k. eina virka CYP2C19 samsætu.</p>	<p>Vorikónazól AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikónazól C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikónazól C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavír AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavír C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavír C_{min} ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Rítónavír AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Rítónavír C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Rítónavír C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Hjá flestum sjúklingum, sem eru með a.m.k. eina virka CYP2C19 samsætu, er gert ráð fyrir minnkaðri útsetningu fyrir vorikónazól og atazanavíri.</p>	<p>Samhliða gjöf vorikónazóls og REYATAZ ásamt rítónavíri er ekki ráðlögð nema mat á ávinningi/áhættu fyrir sjúklinginn réttlæti notkun vorikónazóls (sjá kafla 4.4).</p> <p>Þegar meðferð með vorikónazól er nauðsynleg þarf að ákvarða arfgerð CYP2C19 hjá sjúklingum ef kostur er.</p> <p>Ef þessi samsetning er óumflýjanleg, eru þessar leiðbeiningar því gefnar miðað við stöðu CYP2C19:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hjá sjúklingum með a.m.k. eina virka CYP2C19 samsætu er mælt með nánu klínísku eftirliti með tilliti til verkunarbrests vorikónazóls (klínísk einkenni) og atazanavírs (veirufraeðileg svörun). - hjá sjúklingum án virkrar CYP2C19 samsætu er mælt með nánu klínísku eftirliti og að fylgjast með rannsóknaniðurstöðum með tilliti til aukaverkana vorikónazóls. <p>Ef ekki er hægt að ákvarða arfgerð skal fylgjast nákvæmlega með öryggi og verkun.</p>

<p>Vorikónazól 50 mg tvisvar á dag (atazanavír 300 mg/rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p> <p>Einstaklingar sem eru án virkrar CYP2C19 samsætu.</p>	<p>Vorikónazól AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikónazól C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikónazól C_{min} ↑765% (↑571% ↑1,020%)</p> <p>Atazanavír AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavír C_{max} ↓19% (↓34% ↔0.2%) Atazanavír C_{min} ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Rítónavír AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Rítónavír C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Rítónavír C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Hjá örfáum sjúklingum sem eru án virkrar CYP2C19 samsætu er gert ráð fyrir marktækt aukinni útsetningu fyrir vorikónazól.</p>	
<p>Flúkónazól 200 mg einu sinni á dag (atazanavír 300 mg og rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Engin marktæk breyting varð á þéttni atazanavírs og flúkónazóls þegar REYATAZ/rítónavír var gefið ásamt flúkónazól.</p>	<p>Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir flúkónazól og REYATAZ.</p>
<p>LYF SEM Hafa ÁHRIF Á MÝCOBAKTERÍUR</p>		
<p>Rifabútín 150 mg tvisvar í viku (atazanavír 300 mg og rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Rifabútín AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabútín C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabútín C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-desacetyl-rifabútín AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetyl- rifabútín C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetyl- rifabútín C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Samanborið við rifabútín 150 mg eitt og sér einu sinni á dag. Heildar rifabútín og 25-O-desacetyl-rifabútín AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Í fyrri rannsóknum kom fram að rifabútín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atazanavírs.</p>	<p>Þegar rifabútín er gefið með REYATAZ er ráðlagður skammtur rifabútíns 150 mg þrisvar í viku á ákveðnum dögum (t.d. mánudagur-miðvikudagur-föstudagur). Hafa skal aukið eftirlit með aukaverkunum tengdum rifabútíni þ.m.t. dauftykningafæð og æðahjúpsbólgu þar sem búast má við aukinni útsetningu fyrir rifabútíni. Frekari skammtaminnkun rifabútíns í 150 mg tvisvar í viku á ákveðnum dögum er ráðlögð hjá sjúklingum sem þola ekki 150 mg þrisvar í viku. Hafa skal í huga að ekki er víst að útsetning fyrir rifabútíni verði ákjósanleg eftir 150 mg tvisvar í viku og valdi þannig þoli fyrir rifabútíni og meðferðarbresti. Ekki þarf að breyta skömmtum REYATAZ.</p>

Rifampicin	Rifampicin er öflugur CYP3A4 örvi sem sýnt hefur verið fram á að valdi 72% lækkun á AUC plasmabéttni atazanavírs, sem getur valdið meðferðabresti og þróun ónæmis. Þegar skammtar REYATAZ eða annarra próteasahemla með rítónavíri voru auknir í tilraunum til að vinna bug á minnkaðri útsetningu varð vart við hækkaða tíðni aukaverkana á lifur	Ekki má nota rifampicin samhliða REYATAZ (sjá kafla 4.3).
GEDROFSLYF		
Quetiapín	Vegna hömlunar CYP3A4 af völdum REYATAZ er gert ráð fyrir aukinni þéttni quetiapíns.	Ekki má nota quetiapín ásamt REYATAZ þar sem REYATAZ getur aukið quetiapíntengda eiturverkun. Aukin plasmabéttni quetiapíns getur valdið dáí (sjá kafla 4.3).
LYF SEM DRAGA ÚR MAGASÝRU		
<i>H₂-viðtakablokkar</i>		
Án tenófóvír dísóproxílfúmarats		
HIV smitaðir sjúklingar sem fá atazanavír/rítónavír í ráðlögðum skömmtum 300/100 mg einu sinni á dag		Sjúklingar sem ekki fá tenófóvír dísóproxílfúmarat: Ef REYATAZ 300 mg ásamt rítónavír 100 mg er gefið samhliða H ₂ -viðtakablokkum eiga skammtarnir ekki að vera stærri en sem nemur 20 mg famotidín tvisvar á dag. Ef stærri skammtur H ₂ -viðtakablokka er nauðsynlegur (t.d. 40 mg famotidín tvisvar á dag eða sambærilegt) má íhuga að auka skammt REYATAZ/rítónavír úr 300/100 mg í 400/100 mg.
Famotidín 20 mg tvisvar á dag	Atazanavír AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavír C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavír C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidín 40 mg tvisvar á dag	Atazanavír AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavír C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavír C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
Heilbrigðir sjálfboðaliðar sem fá atazanavír/rítónavír í stærri skömmtum þ.e. 400/100 mg einu sinni á dag		
Famotidín 40 mg tvisvar á dag	Atazanavír AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavír C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavír C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Ásamt tenófóvír dísóproxílfúmarat 300 mg einu sinni á dag		
HIV smitaðir sjúklingar sem fá atazanavír/rítónavír í ráðlögðum skömmtum 300/100 mg einu sinni á dag		Sjúklingar sem fá tenófóvír dísóproxílfúmarat: Ef REYATAZ/rítónavír er gefið samhliða ásamt bæði tenófóvír dísóproxílfúmarat og H ₂ -viðtakablokka er ráðlagt að auka skammt REYATAZ í 400 mg ásamt 100 mg af rítónavír. Ekki á að gefa stærri skammt en sem jafngildir famotidíni 40 mg tvisvar á dag.
Famotidín 20 mg tvisvar á dag	Atazanavír AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanavír C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanavír C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotidín 40 mg tvisvar á dag	Atazanavír AUC ↓24% (↓36% ↓11%) * Atazanavír C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanavír C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%) *	
HIV smitaðir sjúklingar sem fá atazanavír/rítónavír í stærri skömmtum þ.e. 400/100 mg einu sinni á dag		
Famotidín 20 mg tvisvar á dag	Atazanavír AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavír C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavír C _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*	

Famotidín 40 mg tvisvar á dag	Atazanavír AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavír C _{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavír C _{min} ↔1,3% (↓10% ↑15)*	
	* Samanborið við atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt ritónavír 100 mg einu sinni á dag og tenófóvír dísóproxilfúmarat 300 mg, allt sem stakur skammtur með mat. Samanborið við atazanavír 300 mg ásamt ritónavír 100 mg <i>án tenófóvír dísóproxilfúmarats</i> er gert ráð fyrir að þéttni atazanavírs minnki um 20% til viðbótar Verkunarháttur milliverkana er sá að með auknu pH í maga af völdum H ₂ -viðtakablokka dregur úr leysanleika atazanavírs	
<i>Prótónpumpuhemlar</i>		

<p>Ómeprazol 40 mg einu sinni á dag (atazanavír 400 mg einu sinni á dag ásamt rítónavíri 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Atazanavír (f.h.): 2 klst. eftir omeprazol Atazanavír AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavír C_{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavír C_{min} ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>Samhliða gjöf REYATAZ ásamt rítónavíri og prótonpumpuhemla er ekki ráðlögð. Ef samsetningin er talin óhjákvæmileg, er náð klínískt eftirlit ráðlagt ásamt því að auka skammt REYATAZ í 400 mg með 100 mg of rítónavíri. Skammtar prótonpumpuhemla eiga ekki að vera stærri en skammtar sem eru sambærilegir ómeprazol 20 mg (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Ómeprazol 20 mg einu sinni á dag (atazanavír 400 mg einu sinni á dag ásamt rítónavíri 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Atazanavír (f.h.): 1 klst. eftir omeprazol Atazanavír AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavír C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavír C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%) *</p> <p>* samanborið við atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt rítónavíri 100 mg einu sinni á dag Lækkun á AUC, C_{max}, og C_{min} færðist ekki til betri vegar þegar aukinn skammtur REYATAZ/rítónavír (400/100 mg einu sinni á dag) og ómeprazol var gefið tímabundið með 12 klst. millibili. Þótt það hafi ekki verið rannsakað, er gert ráð fyrir svipuðum niðurstöðum með próteasahemlum. Þessi minnkaða útsetning fyrir atazanavíri gæti haft neikvæð áhrif á verkun atazanavírs. Verkunarháttur milliverkana er sá að með auknu pH í maga af völdum prótonpumpuhemla dregur úr leysanleika atazanavírs.</p>	
<p><i>Sýrubindandi lyf</i></p>		
<p>Sýrubindandi lyf og lyf sem innihalda stuðpúða</p>	<p>Minnkuð þéttni atazanavír getur verið afleiðing aukins pH í maga ef sýrubindandi lyf, þar með talin lyf sem eru stuðpúðar eru gefin samhliða REYATAZ.</p>	<p>REYATAZ á að gefa 2 klst. fyrir eða 1 klst. eftir gjöf sýrubindandi lyfja eða lyfja sem eru stuðpúðar.</p>
<p>ALPHA 1-ADRENVÍÐTAKA BLOKKAR</p>		
<p>Alfuzosín</p>	<p>Þéttni alfuzosíns getur aukist og valdið lágum blóðþrýstingi. Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun vegna REYATAZ og/eða rítónavírs.</p>	<p>Ekki má gefa alfuzosín ásamt REYATAZ (sjá kafla 4.3).</p>
<p>SEGAVERNARLYF</p>		
<p>Warfarín</p>	<p>Við samhliða gjöf REYATAZ getur hugsanlega orðið hækkun eða lækkun í þéttni warfaríns.</p>	<p>Ráðlagt er að fylgjast náið með INR (International Normalised Ratio) meðan á meðferð með REYATAZ stendur, einkum í upphafi meðferðar</p>

FLOGAVEIKILYF		
Karbamazepín	REYATAZ getur aukið plasmabéttni karbamazepíns vegna CYP3A4 hömlunar. Vegna hvetjandi áhrifa karbamazepíns er ekki hægt að útiloka minnkaða útsetningu fyrir REYATAZ.	Gæta skal varúðar við notkun karbamazepíns samhliða REYATAZ. Ef samhliða notkun er nauðsynleg þarf að fylgjast með þéttni karbamazepíns í sermi og aðlaga skammtinn samkvæmt því. Fylgjast skal náið með veirusvörun sjúklings.
Fenýtóín, fenóbarbital	Rítónavír getur dregið úr þéttni fenýtóíns og/eða fenóbarbitals í plasma vegna CYP2C9 og CYP2C19 örvunar. Vegna hvetjandi áhrifa fenýtóíns/fenóbarbitals er ekki hægt að útiloka minnkaða útsetningu fyrir REYATAZ.	Gæta skal varúðar við notkun fenóbarbitals og fenýtóíns samhliða REYATAZ/rítónavír. Þegar REYATAZ/rítónavír er gefið samhliða fenýtóín eða fenóbarbital getur þurft að aðlaga skammt fenýtóíns eða fenóbarbitals. Fylgjast skal náið með veirusvörun sjúklings.
Lamotrigín	Samhliða gjöf lamotrigíns og REYATAZ/rítónavír getur dregið úr plasmabéttni lamotrigíns vegna UGT1A4 örvunar.	Gæta skal varúðar við notkun lamotrigíns samhliða REYATAZ/rítónavír. Ef nauðsyn krefur þarf að fylgjast með þéttni lamotrigíns og aðlaga skammtinn samkvæmt því.
ÆXLISHEMJANDI OG ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
<i>Æxlishemjandi lyf</i>		
Irinótecan	Atazanavír hamlar UGT og getur truflað umbrot irinótecans og valdið þannig auknum eituráhrifum irinótecans.	Ef REYATAZ er gefið samhliða irinótecani, þarf að fylgjast náið með sjúklingum vegna aukaverkana tengdum irinótecani.
<i>Ónæmisbælandi lyf</i>		
Cýkósporín Tacrolímus Sirólímus	Þéttni þessara ónæmisbælandi lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða REYATAZ vegna CYP3A4 hömlunar.	Ráðlagt er að fylgjast ört með læknanlegri þéttni þessara lyfja, þar til plasmabéttni er orðin stöðug.
HJARTA- OG ÆDALYF		
<i>Lyf við hjartsláttartruflunum</i>		

Amiódaron, Lídókain til almennrar notkunar, Kínidín	Þéttni þessara lyfja við hjartsláttartruflunum getur aukist þegar þau eru gefin samhliða REYATAZ. Verkunarháttur milliverkana amiódarons eða lídókains (til almennrar notkunar) og atazanavírs er vegna CYP3A hömlunar. Kínidín hefur þröngt verkunarbíl og ekki á að nota það vegna hugsanlegrar hömlunar CYP3A fyrir tilstilli REYATAZ.	Gæta skal varúðar og ráðlagt er að fylgjast náið með læknanlegri þéttni þegar það er hægt. Kínidín á ekki að nota samhliða (sjá kafla 4.3).
<i>Kalsíumgangalokar</i>		
Bepridíl	REYATAZ á ekki að nota ásamt lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 og hafa þröngt læknanlegt bíl.	Bepridíl á ekki að nota samhliða (sjá kafla 4.3).
Diltiazem 180 mg einu sinni á dag (atazanavír 400 mg einu sinni á dag)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C _{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C _{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Desacetyl-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetyl-diltiazem C _{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetyl-diltiazem C _{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Engin marktæk áhrif á þéttni atazanavírs kom í ljós. Aukning var á PR bili samanborið við þegar atazanavír var notað eitt og sér. Samhliða gjöf diltiazems og REYATAZ/rítónavír hefur ekki verið rannsökuð. Verkunarháttur milliverkana diltiazem/atazanavír er CYP3A4 hömlun.	Ráðlagt er að minnka upphafsskammt diltiazems um 50% og auka síðan skammta smám saman eftir þörfum og fylgjast með hjartalínuriti.
Verapamíl	Þéttni verapamíls í sermi getur aukist vegna REYATAZ vegna CYP3A4 hömlunar.	Gæta skal varúðar þegar verapamíl er gefið samhliða REYATAZ.
BARKSTERAR		

<p>Flútikasón própíónat 50 mikróg í nef 4 sinnum á dag í 7 daga (rítónavír 100 mg hylki tvisvar á dag)</p>	<p>Þéttni flútikasón própíónats í plasma eykst marktækt, þar sem eðlislæg cortisón þéttni minnkar um u.þ.b. 86% (90% CI 82-89%). Gera má ráð fyrir meiri áhrifum við innöndun flútikasón própíónats. Greint hefur verið frá almennum barksteraáhrifum m.a. Cushings heilkenni og bælandi áhrifum á nýrnahettur hjá sjúklingum sem fengu rítónavír og flútikasón própíónat með innöndun eða í nef. Þetta gæti einnig gerst með öðrum barksterum sem umbrotna samkvæmt P450 3A ferli, t.d. búdesóníð. Enn sem komið er eru áhrif mikillar útsetningar fyrir flútikasón própíónati á þéttni rítónavírs í plasma ekki þekkt. Verkunarháttur milliverkana er CYP3A4 hömlun.</p>	<p>Samhliða gjöf REYATAZ/rítónavír og þessara barkstera er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur meðferðarinnar vegi þyngra en hættu á almennum barksteraáhrifum (sjá kafla 4.4). Hugleiða þarf að minnka skammta barkstera ásamt nánú eftirliti staðbundinna og almennra áhrifa eða skipta yfir í barkstera sem er ekki hvarfefni fyrir CYP3A4 (t.d. beclómetasón). Ef hættu á meðferð með barksterum þarf enn fremur að minnka skammta smám saman á löngum tíma.</p>
<p>RISTRUFLANIR</p>		
<p><i>PDE5 hemlar</i></p>		
<p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>Sildenafil, tadalafil og vardenafil umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða gjöf REYATAZ getur aukið þéttni PDE5 hemla og aukaverkanir tengdum PDE5 hemlum, þar með talið lágur blóðþrýstingur, breytingar á sjón og sístaða getnaðarlíms. Verkunarháttur þessarar milliverkunar er CYP3A4 hömlun.</p>	<p>Vara skal sjúklinga við þessum hugsanlegu aukaverkunum við notkun PDE5 hemla þegar þeir eru notaðir við rístruflunum, samhliða REYATAZ (sjá kafla 4.4). Sjá einnig LUNGNAHÁÐRÝSTINGUR í töflunni til frekari upplýsinga þegar REYATAZ er gefið ásamt sildenafil.</p>
<p>JURTALYF</p>		
<p>Jóhannesarjurt (Hypericum perforatum):</p>	<p>Gera má ráð fyrir að samhliða notkun jóhannesarjurtar og REYATAZ geti valdið marktækri lækkun á plasmáþéttni atazanavírs. Þessi áhrif geta verið vegna CYP3A4 virkjunar. Hætta er á verkunarleysi og myndun ónæmis (sjá kafla 4.3).</p>	<p>Ekki á að nota REYATAZ samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt.</p>
<p>GETNAÐARVARNAHORMÓN</p>		

<p>Etinýlöstradiól 25 míkrog + norgestimát (atazanavír 300 mg einu sinni á dag með rítónavír 100 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Etinýlöstradiól AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinýlöstradiól C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etinýlöstradiól C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimát AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimát C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimát C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Þéttni etinýlöstradióls jókst þegar atazanavír var gefið eitt og sér vegna hömlunar atazanavírs á UGT og CYP3A4, en samanlögð áhrif atazanavírs/rítónavírs eru lækkuð gildi etinýlöstradióls vegna aukinna áhrifa rítónavírs.</p> <p>Aukning á útsetningu fyrir prógestíni getur valdið aukaverkunum (t.d. insúlínómótstöðu, blóðfituröskun, þrymlabólum og blettum), og þannig mögulega haft áhrif á meðferðarfylgni.</p>	<p>Ef getnaðarvarnalyf til inntöku er gefið ásamt REYATAZ/rítónavír er ráðlagt að getnaðarvarnalyfið innihaldi að minnsta kosti 30 míkrog af etinýlöstradióli og að sjúklingur sé minntur á algera meðferðarfylgni í sambandi við getnaðarvarnalyfið. Samhliða gjöf REYATAZ/rítónavír og annarra hormóna getnaðarvarnalyfja eða getnaðarvarnalyfja til inntöku sem innihalda prógestógen önnur en norgestimát hefur ekki verið rannsökuð og á því að forðast hana. Ráðlagt er að nota aðrar áreiðanlegar getnaðarvarnir.</p>
<p>Etinýlöstradiól 35 míkrog + noretindrón (atazanavír 400 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Etinýlöstradiól AUC ↑ 48% (↑ 31%; ↑ 68%) Etinýlöstradiól C_{max} ↑ 15% (↓ 1%; ↑ 32%) Etinýlöstradiól C_{min} ↑ 91% (↑ 57%; ↑ 133%)</p> <p>Noretindrón AUC ↑ 110% (↑68%; ↑ 162%) Noretindrón C_{max} ↑ 67% (↑42%; ↑ 196%) Noretindrón C_{min} ↑ 262% (↑ 157%; ↑ 409%)</p> <p>Aukning útsetningar fyrir prógestíni getur leitt til tengdra aukaverkana (t.d. insúlínþol, hækkun á blóðfitu, þrymlabólur og blettun) og haft þannig hugsanleg áhrif á meðferðarheldni.</p>	
<p>FITULÆKKANDI LYF</p>		
<p><i>HMG-CoA redúktasahemlar</i></p>		

Simvastatín Lóvastatín	Umbrot simvastatíns og lóvastatíns eru afar háð CYP3A4 og samhliða gjöf REYATAZ getur aukið þéttina.	Ekki má gefa simvastatín eða lóvastatín samhliða REYATAZ vegna aukinnar hættu á vöðvakvilla m.a. rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.3).
Atorvastatín	Hætta á vöðvakvilla m.a. rákvöðvalýsu getur einnig verið aukin með atorvastatíni, sem umbrotnar einnig fyrir tilstilli CYP3A4.	Samhliða gjöf atorvastatíns og REYATAZ er ekki ráðlögð. Ef notkun atorvastatíns er talin bráðnaðsynleg á að nota minnsta mögulega skammt af atorvastatíni og viðhafa nákvæmt eftirlit hvað varðar öryggi (sjá kafla 4.4).
Pravastatín Flúvastatín	Þótt það hafi ekki verið rannsakað, er mögulegt að útsetning fyrir pravastatíni eða flúvastatíni geti aukist við samhliða gjöf próteasahemla. Pravastatín umbrotnar ekki fyrir tilstilli CYP3A4. Flúvastatín umbrotnar að hluta til fyrir tilstilli CYP2C9.	Gæta skal varúðar.
BETA ADRENVIRK LYF TIL INNÖNDUNAR		
Salmeteról	Samhliða gjöf REYATAZ getur aukið þéttni salmeteróls og aukið aukaverkanir sem tengjast salmeteróli. Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun vegna atazanavírs og/eða rítónavírs.	Samhliða gjöf salmeteróls og REYATAZ er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
ÓPÍÓÍÐAR		
Búprenorfin, einu sinni á dag, stöðugur viðhaldsskammtur, (atazanavír 300 mg einu sinni á dag ásamt rítónavír 100 mg einu sinni á dag).	Búprenorfin AUC ↑ 67% Búprenorfin C _{max} ↑ 37% Búprenorfin C _{min} ↑ 69% Norbúprenorfin AUC ↑ 105% Norbúprenorfin C _{max} ↑ 61% Norbúprenorfin C _{min} ↑ 101% Milliverkanirnar eru vegna hömlunar á CYP3A4 og UGT1A1. Ekki marktæk áhrif á þéttni atazanavírs (þegar lyfið er gefið ásamt rítónavíri).	Samhliða gjöf REYATAZ ásamt rítónavíri krefst klínískrs eftirlits vegna slævandi áhrifa og áhrifa á skilvitlega starfsemi. Hugsanlega þarf að minnka skammt búprenorfíns.
Metadon, stöðugur viðhaldsskammtur (atazanavír 400 mg einu sinni á dag)	Engin marktæk áhrif á þéttni metadons komu í ljós. Þar sem sýnt hefur verið fram á að rítónavír gefið í þetta litlum skömmtum (100 mg tvisvar á dag) hefur engin marktæk áhrif á þéttni metadons, er samkvæmt þessum niðurstöðum ekki gert ráð fyrir neinum milliverkunum þegar metadon er gefið ásamt REYATAZ.	Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar metadon er gefið samhliða REYATAZ.
LUNGNÁHÁPRÝSTINGUR		
<i>PDE5 HEMLAR</i>		

Sildenafil	Samhliða gjöf REYATAZ getur aukið þéttni PDE5 hemla og aukaverkanir sem tengjast PDE5 hemlum. Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun vegna atazanavír og/eða rítónavír.	Öruggur og virkur skammtur í samsetningu með REYATAZ hefur ekki verið ákvarðaður fyrir sildenafil þegar það er notað við lungnaháprýstingi. Ekki á að nota sildenafil þegar ábendingin er lungnaháprýstingur (sjá kafla 4.3).
SEFANDI LYF		
<i>Benzodiazepín</i>		
Mídazólám Tríazólám	Mídazólám og tríazólám umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða gjöf REYATAZ getur valdið mikilli aukningu á þéttni þessara benzodiazepína. Engar rannsóknir á milliverkunum vegna samtímis notkunar REYATAZ og benzodiazepína hafa verið gerðar. Byggt á niðurstöðum annarra CYP3A4 hemla, er gert ráð fyrir að þéttni mídazóláms í plasma sé marktækt meiri þegar mídazólám er gefið til inntöku. Niðurstöður frá samhliða notkun mídazóláms stungulyfs og annarra próteasahemla benda til hugsanlegrar 3-4 faldrar aukningar á þéttni mídazóláms í plasma.	Ekki má gefa REYATAZ samhliða tríazólám eða mídazólami til inntöku (sjá kafla 4.3), þar sem gæta þarf varúðar við samhliða gjöf REYATAZ og mídazólám stungulyfs. Ef REYATAZ er gefið ásamt mídazólám stungulyfi á að gera það á gjörgæsludeild eða sambærilegri deild þar sem náð eftirlit er tryggt og viðeigandi útbúnaður er fyrir hendi ef til öndunarþælingar og/eða langrar slævingar kæmi. Hugsanlega þarf að breyta skömmtum mídazóláms, einkum ef um meira en einn skammt af mídazólami er að ræða.

Ef notkun rítónavírs er hætt í ráðlagðri örvaðri atazanavírmeðferð (sjá kafla 4.4)

Sömu ráðleggingar vegna lyfjamilliverkana myndu eiga við, nema;

- að samhliðagjöf er ekki ráðlögð með tenófovíri, boceprevíri, karbamazepíni, fenýtóíni, fenóbarbitáli, prótonpumpuhemlum og búprenorfíni.
- að samhliðagjöf með famotidíni er ekki ráðlögð en ef þörf er á skal gefa atazanavír án rítónavír annaðhvort 2 klst. eftir gjöf famotidíns eða 12 klst. fyrir. Enginn stakur skammtur af famotidíni skal vera stærri en 20 mg og sólarhringsskammtur í heild af famotidíni skal ekki vera hærri en 40 mg.
- Þörf er á að íhuga að;
 - samhliðagjöf vorikónazól og REYATAZ án rítónavírs getur haft áhrif á þéttni atazanavírs
 - samhliðagjöf flútikasón og REYATAZ án rítónavírs getur aukið þéttni flútikasóns samanborið við gjöf flútikasón eingöngu
 - ef getnaðarvarnalyf til inntöku eru gefin með REYATAZ án rítónavírs er ráðlagt að getnaðarvarnalyfið til inntöku innihaldi ekki meira en 30 µg af etínýlöstradióli
 - ekki er þörf á skammtaaðlögun lamotrigíns.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar á fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Allnokkrar upplýsingar um notkun atazanavírs hjá konum á meðgöngu (300-1.000 þunganir) sýna ekki fram á vanskapað vegna eiturverkana við notkun atazanavírs. Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt fram á

eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Notkun REYATAZ ásamt rítónavíri er hugsanleg á meðgöngu aðeins ef hugsanlegir kostir veða þyngra en hugsanleg áhætta.

Í klínískri rannsókn AI424-182 fékk 41 kona REYATAZ/rítónavír (300/100 mg eða 400/100 mg) í samsettri meðferð með zídóvúdín/lamivudín á öðrum eða þriðja þriðjung meðgöngu. Hjá sex af 20 (30%) konum sem fengu REYATAZ/rítónavír 300/100 mg og 13 af 21 (62%) konu sem fékk REYATAZ/rítónavír 400/100 mg kom 3. eða 4. stigs gallrauðadreyri fram. Engin tilvik mjólkursýrublóðsýringar komu fram í klínískri rannsókn AI424-182.

Í rannsókninni var lagt mat á 40 ungbörn sem fengu fyrirbyggjandi andretróveirumeðferð (án REYATAZ) og voru HIV-1 DNA neikvæð við fæðingu og/eða fyrstu 6 mánuði eftir fæðingu. Þrjú af 20 ungbörnum (15%) mæðra sem höfðu fengið meðferð með REYATAZ/rítónavír 300/100 mg og fjögur af 20 ungbörnum (20%) mæðra sem höfðu fengið meðferð með REYATAZ/rítónavír 400/100 mg fengu 3.-4. stigs gallrauðadreyra. Engar vísbendingar voru um sjúklega gulu og sex af 40 ungbörnum í rannsókninni fengu ljósameðferð í að hámarki 4 daga. Ekki var greint frá gulufárstaugakvilla (kenicterus) hjá nýburum.

Sjá ráðleggingar um skammta í kafla 4.2 og upplýsingar um lyfjahvörf í kafla 5.2.

Þegar REYATAZ ásamt rítónavíri er gefið konum á meðgöngu er ekki vitað hvort það hækki bilirúbín í blóði og valdi gulufárstaugakvilla hjá nýburum og ungbörnum. Þegar líða fer að fæðingu verður að ihuga aukið eftirlit.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort atazanavír eða umbrotsefni atazanavírs skiljist út í brjóstamjólk. Rannsóknir á rottum leiddu í ljós að atazanavír skilst út í mjólk. Almennt gildir að HIV sýktum konur er ráðlagt frá að hafa barn á brjósti til að koma í veg fyrir HIV smit.

Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum á frjósemi og fósturvísisþroska snemma á fósturskeiði hjá rottum breytti atazanavír gangmálum en hafði engin áhrif á mökun eða frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum REYATAZ á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa á sjúklinginn um að greint hefur verið frá svima meðan á meðferð með REYATAZ stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggi

REYATAZ hefur verið metið með tilliti til öryggis í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum með 1.806 fullorðnum sjúklingum, sem fengu 400 mg REYATAZ einu sinni á dag (1.151 sjúklingar, miðgildi meðferðarlengdar var 52 vikur og hámarks meðferðarlengd var 152 vikur) eða 300 mg REYATAZ með rítónavír 100 mg einu sinni á dag (655 sjúklingar, miðgildi meðferðarlengdar var 96 vikur og hámarks meðferðarlengd var 108 vikur).

Samræmi var á milli aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu 400 mg REYATAZ einu sinni á dag og hjá sjúklingum sem fengu 300 mg REYATAZ einu sinni á dag, fyrir utan að oftast var greint frá gulu og hækkuðu heildarbilirúbíni í blóði hjá þeim sem fengu REYATAZ ásamt rítónavír.

Á meðal þeirra sjúklinga sem fengu 400 mg REYATAZ einu sinni á dag eða 300 mg REYATAZ með 100 mg rítónavír einu sinni á dag, voru einu aukaverkanirnar óháð alvarleika, sem voru mjög algengar og með a.m.k. hugsanleg tengsl við meðferðina með REYATAZ og einum eða fleiri NRTI, voru ógleði (20%), niðurgangur (10%) og gula (13%). Á meðal þeirra sjúklinga sem fengu 300 mg

REYATAZ með 100 mg rítónavír, var tíðni gulu 19%. Í flestum tilvikum var greint frá gulu innan fárra daga til nokkurra mánaða eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

b. Tafla yfir aukaverkanir

Mat á aukaverkunum af meðferð með REYATAZ er byggt á öryggisupplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu af notkun lyfsins eftir markaðssetningu. Tíðni aukaverkana hér að neðan er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir, þar með talin einstök tilvik ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<i>Ónæmiskerfi:</i>	sjaldgæfar: ofnæmi
<i>Efnaskipti og næring:</i>	sjaldgæfar: sykursýki ^a , blóðsykurshækkun ^{a,b} , þyngdarminnkun, þyngdaraukning, lystarleysi, aukin matarlyst
<i>Geðræn vandamál:</i>	sjaldgæfar: þunglyndi, vistarfirring, kvíði, svefnleysi, svefntruflanir, óeðlilegar draumfarir
<i>Taugakerfi:</i>	algengar: höfuðverkur sjaldgæfar: úttaugakvilli, yfirið, minnisleysi, sundl, svefnhöfði, brenglað bragðskyn
<i>Augu:</i>	algengar: gul augnhvíta
<i>Hjarta:</i>	sjaldgæfar: torsades de pointes ^a mjög sjaldgæfar: lenging á QTc bili ^a , bjúgur, hjartsláttarónot
<i>Æðar:</i>	sjaldgæfar: háþrýstingur
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:</i>	sjaldgæfar: andnauð
<i>Meltingarfæri:</i>	algengar: uppköst, niðurgangur, kviðverkir, ógleði, meltingartruflanir sjaldgæfar: brisbólga, magabólga, þaninn kviður, sár í munni, uppþemba, munnþurrkur
<i>Lifur og gall:</i>	algengar: gula sjaldgæfar: lifrabólga, gallsteinar ^a , gallteppa ^a mjög sjaldgæfar: lifrar- og miltisstækkun, gallblöðrubólga ^a
<i>Húð og undirhúð:</i>	algengar: útbrot sjaldgæfar: regnbogaróðasótt ^{a,b} , eitrunarútbrot í húð ^{a,b} , lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) ^{a,b} , ofnæmisbjúgur ^a , ofsakláði, hárlos, kláði mjög sjaldgæfar: Stevens-Johnson heilkenni ^{a,b} , vessablöðruútbrot, exem, æðavíkkun
<i>Stoðkerfi og, stoðvefur:</i>	sjaldgæfar: vöðvarýrnun, liðverkir, vöðvaþrautir mjög sjaldgæfar: vöðvakvilli

<i>Nýru og þvagfæri:</i>	sjaldgæfar: nýrnasteinar ^a , blóð í þvagi, próteinmiga, óeðlilega tíð þvaglát, millivefsbólga nýrna mjög sjaldgæfar: verkur í nýrum
<i>Æxlunarfæri og brjóst:</i>	sjaldgæfar: brjóstastækkun hjá körlum
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	algengar: heilkenni fitukyrkinga (lipodystrophy) ^b , þreyta sjaldgæfar: verkur í brjósti, lasleiki, hiti, þróttleysi mjög sjaldgæfar: óeðlilegt göngulag (gait disturbance)

^a Þessar aukaverkanir komu fram eftir markaðssetningu, hins vegar var tíðnin metin með tölfræðiútreikningum byggðum á heildarfjölda sjúklinga sem fengu REYATAZ í slembuðum samanburðarrannsóknum og öðrum tiltækum klínískum rannsóknum (n = 2.321).

^b Sjá upplýsingar í kafla c: Lýsing á völdum aukaverkunum.

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretroveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörum vegna sýkinga af völdum einkennalausra eða leifa tækifærissýkinga. Einnig hefur verið greint frá sjálfsofnæmis-sjúkdómum (t.d. Graves sjúkdómi) í sambandi við ónæmisendur-virkjun. Tími sem greint hefur verið frá að hafi liðið fram að því að slíkt kom fram er hins vegar breytilegri og þessi tilvik geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretroveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Samsett andretroveirumeðferð hefur verið tengd breyttri fitudreifingu (fitukyrking) hjá sjúklingum með HIV smit þ.á.m. fiturýrnun undir húð á útlimum og í andliti, aukna fitu í kviðarholi og í iðrum, brjóstastækkun (hypertrophy) og fitusöfnun aftan á hálsi (buffalo hump).

Samsett meðferð gegn retróveirum hefur verið tengd við efnaskiptaraskanir eins og t.d. þríglýseríðhækkun, kólesterólhækkun, insúlínónæmi, blóðsykurshækkun og laktatahækkun í blóði (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Útbrot og tengd heilkenni

Útbrot eru yfirleitt væg til meðalalvarleg dröfnuörðuútbrot sem koma fram á fyrstu 3 vikum meðferðar með REYATAZ.

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt (erythema multiforme), eitrunarútbrotum og lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) við notkun REYATAZ (sjá kafla 4.4).

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Þær óeðlilegu rannsóknaniðurstöður sem oftast var greint frá hjá sjúklingum sem fengu REYATAZ og einn eða fleiri NRTI var hækkun á heildarbilirúbíni aðallega vegna hækkunar á ótengdu bilirúbíni (87% stig 1, 2, 3 eða 4). 3 eða 4 stigs hækkun á heildarbilirúbíni kom fram hjá 37% (6% stig 4). Af þeim meðferðarreynðu sjúklingum sem fengu 300 mg REYATAZ einu sinni á dag með 100 mg rítónavír einu sinni á dag í 95 vikur (miðgildi) höfðu 53% 3-4 stigs hækkun á heildarbilirúbíni. Af þeim sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfið áður og fengu REYATAZ 300 mg einu sinni á dag með 100 mg rítónavír einu sinni á dag í 96 vikur (miðgildi) höfðu 48% 3-4 stigs hækkun á heildarbilirúbíni (sjá kafla 4.4).

Önnur greinileg frávik í niðurstöðum rannsókna (stig 3 eða 4) hjá $\geq 2\%$ sjúklinga sem fengu REYATAZ og einn eða fleiri NRTI eru: hækkaður kreatínínasi (7%), hækkaður alanínámínótransferasi/glútamic-pýruvic transamínasi í sermi, ALT/SGPT (5%), lágt gildi

hlutleysiskyrninga (5%), hækkaður aspartat amínótransferasi/glútamic-oxaloacetic transamínasi í sermi (AST/SGOT) (3%) og lípasahækkun (3%).

Tvö % sjúklinga sem fengu REYATAZ fengu samtímis ALT/AST hækkun stig 3-4 og hækkun á heildarbilirúbíni stig 3-4.

d. Börn

Í klínískum rannsóknum fengu börn þriggja mánaða til yngri en 18 ára meðferð með REYATAZ í að meðaltali 115 vikur. Öryggi þessara rannsókna var í heildina svipað og hjá fullorðnum. Greint frá fyrstu gráðu (23%) og annarrar gráðu (1%) einkennalausú gáttasleglarofi hjá börnum. Þær óeðlilegu rannsóknaniðurstöður sem oftast var greint frá hjá börnum sem fengu REYATAZ var hækkað heildarbilrúbín ($\leq 2,6$ föld eðlileg efri mörk, gráða 3-4) sem kom fram hjá 45% sjúklinga.

e. Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar sem einnig eru með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C

Af 1.151 sjúklingum sem fengu 400 mg atazanavír einu sinni á dag, voru 177 sjúklingar einnig með langvinna lifrabólgu B eða C og af 655 sjúklingum sem fengu 300 mg atazanavír einu sinni á dag með 100 mg rítónavír einu sinni á dag voru 97 sjúklingar einnig með langvinna lifrabólgu B eða C. Meiri líkur eru á transamínasahækkun hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B eða C, en hjá sjúklingum án langvinnrar lifrabólgu af völdum veira. Enginn munur var á tíðni hækkaðs bilirúbíns hjá þessum sjúklingum og sjúklingum með lifrabólgu af völdum veira. Tíðni bráðrar lifrabólgu sem þarfnast meðferðar eða transamínasahækkun hjá sjúklingum sem einnig voru með langvinna lifrabólgu B eða C var sambærileg milli REYATAZ og samanburðar meðferðarinnar (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af bráðri ofskömmun REYATAZ hjá mönnum. Heilbrigðir sjálfboðaliðar hafa tekið allt að 1.200 mg í einum skammti án þess að óæskileg einkenni hafi komið fram. Við stóra skammta sem leiða til mikillar útsetningar getur gula (einkum vegna óbeinnar bilirúbínhækkunar í blóði, óháð breytingum á lifrarstarfsemi) eða lenging á PR bili sést (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Meðferð við ofskömmun REYATAZ ætti að vera almenn stuðningsmeðferð m.a. fylgjast með lífsmörkum og fylgjast með klínísku ástandi sjúklings og hjartalínuriti. Bent er á ef kostur er, að framkalla uppköst eða magaskolun. Einnig er hægt að gefa virk lyfjakol til að fjarlægja lyf sem ekki hefur frásogast. Ekkert sértækt mótiefni er við ofskömmun með REYATAZ. Ólíklegt er að blóðskilun komi að gagni til að fjarlægja lyfið svo nokkru nemi, þar sem atazanavír umbrottnar aðallega í lifur og er mikið próteinbundið.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: próteasahemill, ATC flokkur: J05AE08

Verkunarmáti: atazanavír er azapeptíð HIV-1 próteasahemill (PI). Efnasambandið blokkar sértækt ferli gag-pol veirupróteina í HIV-1 sýktum frumum og kemur þannig í veg fyrir myndun fullmótaðra veirueinda og sýkingu annarra fruma.

Veirueyðandi áhrif in vitro: atazanavír sýnir and-HIV-1 (hjá öllum flokkum sem voru prófaðir) og and-HIV-2 virkni í frumuræktun.

Ónæmi

Fullorðnir sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð með andretróveirulyfjum

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu verið á meðferð með andretróveirulyfjum og fengu óorvað atazanavír eru I50L útskipting, stundum ásamt breytingu á A71V, merki um útskiptingu sem veldur ónæmi fyrir atazanavíri. Ónæmi fyrir atazanavíri var á bilinu 3,5-29-falt án vísbendinga um svipgerðarkrossónæmi fyrir öðrum próteasahemlum. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu verið á meðferð með andretróveirulyfjum og fengu örvað atazanavír kom I50L útskipting ekki fram hjá neinum sjúklingi án útskiptingar fyrir próteasahemla í upphafi. N88S útskipting hefur sjaldan sést hjá sjúklingum þar sem veirueyðandi meðferð með atazanavíri (með eða án rítónavírs) hefur ekki skilað árangri. Þótt það geti stuðlað að minnkuðu næmi fyrir atazanavíri þegar það verður með öðrum próteasa útskiptingum, hefur ekki komið fram í klínískum rannsóknum að N88S leiði alltaf til svipgerðarónæmis fyrir atazanavíri eða haft samkvæm áhrif á klíníska verkun.

Tafla 3. De novo útskiptingar hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð og meðferð með atazanavíri og rítónavír skilaði ekki árangri (Rannsókn 138, 96 vikur)

Tíðni	de novo próteasahemla útskipting (n=26) ^a
>20%	engin
10-20%	engin

^a Fjöldi sjúklinga með paraðar arfgerðir flokkaðar sem meðferðarrestur (HIV RNA \geq 400 eintök/ml)

Hjá sjúklingum þar sem meðferð brást kom M184I/V útskipting fram hjá 5/26 sjúklingum sem fengu REYATAZ/rítónavír og 7/26 lópinavír/rítónavír.

Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum

Í 100 stofnum frá sjúklingum þar sem meðferð með veirueyðandi lyfjum hafði ekki skilað viðunandi árangri með annaðhvort atazanavíri, atazanavíri+rítónavír, eða atazanavíri+saquinavíri var ónæmi fyrir atazanavíri staðfest. Af 60 stofnum frá sjúklingum sem fengu atazanavír eða atazanavír+rítónavír, sýndu 18 (30%) I50L svipgerð sem áður var lýst hjá sjúklingum sem ekki höfðu verið á meðferð með andretróveirulyfjum, þetta kom fram í rannsóknum 009, 043 og 045 hjá sjúklingum sem vanir voru meðferð með andretróveirulyfjum.

Tafla 4. De novo útskiptingar hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð og meðferð með atazanavíri og rítónavír brást (Rannsókn 045, 48 vikur)

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

^a Fjöldi sjúklinga með paraðar arfgerðir flokkaðar sem meðferðarrestur (HIV RNA \geq 400 eintök/ml)

^b Tíu sjúklingar voru með svipgerðarónæmi fyrir atazanavíri og rítónavír (margföldun [FC]>5.2) við upphaf meðferðar. FC næmi í frumuræktun samanborið við villigerð var greint með PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornía, Bandaríkjunum)

Engin af de novo útskiptingunum (sjá töflu 4) er sértæk fyrir atazanavír sem getur endurspeglad að fyrri ónæmi fyrir atazanavíri og rítónavír kemur aftur fram hjá sjúklingum í rannsókn 045 sem vanir voru meðferð með andretróveirulyfjum.

Ónæmi sem myndast hjá sjúklingum sem vanir voru meðferð með andretróveirulyfjum er aðallega vegna uppsöfnunar meiri- og minniháttar stökkbreytinga, sem lýst var áður og tengist ónæmi fyrir próteasahemlum.

Klínískar niðurstöður

Hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki fengið andretróveirulyf

Rannsókn 138 er alþjóðleg, slembivals, opin, fjölsetra framsýn rannsókn á sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð þar sem borin er saman meðferð með REYATAZ/rítónavír (300 mg/100 mg einu sinni á dag) og lópinavír/rítónavír (400 mg/100 mg tvisvar á dag), hvort tveggja í samsettri meðferð með föstum skammti af tenófóvír dísóproxílfumarati/emtricitabíni (300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag). REYATAZ/rítónavír hópurinn sýndi svipuð (non-inferior) andveiruáhrif og lópinavír/rítónavír hópurinn, metið sem hlutfall sjúklinga með HIV RNA <50 eintök/ml í viku 48 (tafla 5).

Greining á niðurstöðum eftir 96 vikna meðferð sýndi varanleika veiruhemjandi áhrifa (tafla 5).

Tafla 5: Niðurstöður verkunar (í rannsókn 138)^a

Breyta	REYATAZ/rítónavír ^b (300 mg/100 mg einu sinni á dag) n=440		Lópinavír/rítónavír ^c (400 mg/100 mg tvisvar á dag) n=443	
	Vika 48	Vika 96	Vika 48	Vika 96
HIV RNA <50 eintök/ml, %				
Allir sjúklingar	78	74	76	68
Áætlaður munur [95% CI]	Vika 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Vika 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Greining samkvæmt meðferðaráætlun	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Áætlaður munur [95% CI]	Vika 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Vika 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV RNA < 50 eintök/ml, % upphafsgildi^d				
HIV RNA				
<100.000 eintök/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100.000 eintök/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Magn CD4 <50 frumur/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 til <100 frumur/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 til <200 frumur/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥200 frumur/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
HIV RNA Meðalbreyting frá upphafsgildi, log₁₀ eintök/ml				
Allir sjúklingar	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 Meðalbreyting frá upphafsgildi, frumur/mm³				
Allir sjúklingar	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 Meðalbreyting frá upphafsgildi frumur/mm³ af upphafsgildi				
HIV RNA				
<100.000 eintök/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100.000 eintök/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a Meðal upphafsgildi CD4 var 214 frumur/mm³ (á bilinu 2 til 810 frumur/mm³ og meðal upphafsgildi HIV-1 RNA í plasma var 4,94 log₁₀ eintök/ml (á bilinu 2,6 til 5,88 log₁₀ eintök/ml)

^b REYATAZ/rítónavír með tenófóvír disóproxílfumarati/emtricitabíni (fastur skammtur 300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag).

^c Lópinavír/ rítónavír með tenófóvír disóproxílfumarati /emtricitabíni (fastur skammtur 300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag).

^d Greining á þeim sem til stóð að meðhöndla (intent to treat analysis), þar sem litið var á gildi sem vantaði sem meðferðarrest.

^e Greining samkvæmt meðferðaráætlun: þeir sem ekki luku rannsókn og sjúklingar með mikil frávik frá meðferðaráætlun voru útilokaðir.

^f Fjöldi matshæfra sjúklinga.

Notkun rítónavírs hætt í örvarðri atazanavírmeðferð (sjá einnig kafla 4.4)

Rannsókn 136 (INDUMA)

Í opinni, slembiraðaðri samanburðarrannsókn í kjölfar 26 til 30 vikna innleiðslufasa með REYATAZ 300 mg + rítónavír 100 mg einu sinni á dag og tveimur NRTI, sýndi óörvað REYATAZ 400 mg einu sinni á dag og tveir NRTI sem gefið var í 48 vikna viðhaldsfasa (n=87) svipuð andveiruáhrif og REYATAZ + rítónavír og tveir NRTI (n=85) hjá einstaklingum með HIV sýkingu þar sem afritun HIV var alveg haldið niðri, metið sem hlutfall einstaklinga með HIV RNA < 50 afrit/ml: 78% einstaklinga sem fengu óörvað REYATAZ og tvo NRTI samanborið við 75% sem fengu REYATAZ + rítónavír og tvo NRTI.

Ellefu einstaklingar (13%) í hópnum sem fékk óörvað REYATAZ og 6 (7%) í hópnum sem fékk REYATAZ + rítónavír fengu veirufræðilegt bakslag. Fjórir einstaklingar í hópnum sem fékk óörvað REYATAZ og 2 í hópnum sem fékk REYATAZ + rítónavír fengu HIV RNA > 500 afrit/ml í

viðhaldsfasanum. Ónæmi fyrir próteasahemli kom ekki fram hjá neinum einstaklingi í hvorugum hópnum. Útskipting M184V í bakritahemli, sem miðlar ónæmi fyrir lamivúdini og emtricitabíni, fannst hjá 2 einstaklingum í hópnum sem fékk óörvað REYATAZ og 1 einstaklingi í hópnum sem fékk REYATAZ + rítónavír.

Færri hættu meðferð í hópnum sem fékk óörvað REYATAZ (1 samanborið við 4 einstaklinga í hópnum sem fékk REYATAZ + rítónavír). Í hópnum sem fékk óörvað REYATAZ kom fram minni bilirúbínhækkun í blóði og gula samanborið við REYATAZ + rítónavír hópinn (18 og 28 einstaklingar, talið í sömu röð).

Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum

Rannsókn 045 er slembivals, fjölsetra rannsókn þar sem REYATAZ/rítónavír (300/100 mg einu sinni á dag) og REYATAZ/saquinavír (400/1.200 mg einu sinni á dag) er borið saman við lópinavír + rítónavír (400/100 mg föst samsetning, tvisvar sinnum á dag) hvert í samsettri meðferð með tenófóvír dísóproxílfumarati (sjá kafla 4.5 og 4.8) og einn NRTI, hjá sjúklingum þar sem tvær eða fleiri undangengnar meðferðir með a.m.k. einum próteasahemli, NRTI og NNRTI brugðust. Hjá slembiröðuðum sjúklingum var meðaltími fyrri útsetningar fyrir andretróveirulyfjum 138 vikur fyrir próteasahemla, 281 vika fyrir NRTI og 85 vikur fyrir NNRTI. Í upphafi fengu 34% sjúklinganna próteasahemla og 60% fengu NNRTI. Fimmtán af 120 (13%) í REYATAZ+rítónavír hópnum og 17 af 123 (14%) sjúklingum í lópinavír+rítónavír hópnum höfðu 4 eða fleiri af próteasahemla útskiptingunum L10, M46, I54, V82, I84 og L90. Þrjátíu og tvö % sjúklinga í rannsókninni höfðu veirustofn með færri en tvær NRTI útskiptingar.

Aðalendapunktur (primary endpoint) var mismunur á HIV RNA frá upphafi og eftir 48 vikur (tafla 6).

Tafla 6: Niðurstöður verkunar í viku 48^a og í viku 96 (rannsókn 045)

Breyta	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg einu sinni á dag) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg tvisvar á dag) n=123		Mismunur ATV/RTV-LPV/RTV [97.5% CI ^d]	
	Vika 48	Vika 96	Vika 48	Vika 96	Vika 48	Vika 96
HIV RNA Meðalbreyting frá upphafsgildi, log₁₀ eintök/ml						
Allir sjúklingar	-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 [-0,3, 0,41]
HIV RNA <50 eintök/ml, %^f (svörun/matshæfni)						
Allir sjúklingar	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV RNA <50 eintök/ml við valið upphafsgildi próteinasahemla útskiptingar,^g % (svörun/matshæfni)						
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 Meðalbreyting frá upphafsgildi, frumur/mm³						
Allir sjúklingar	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

^aMeðal upphafsgildi CD4 var 337 frumur/mm³ (14-1.543 frumur/mm³) og meðal upphafsgildi HIV-1 RNA í plasma var 4,4 log₁₀ eintök/ml (2,6-5,88 log₁₀ eintök/ml).

^b Atazanavír/rítónavír með tenófóvír dísóproxílfumarati/emtricitabíni (fastur skammtur 300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag).

^c Lópinavír/rítónavír með tenófóvír dísóproxílfumarati/emtricitabíni (fastur skammtur 300 mg/200 mg töflur einu sinni á dag).

^d Öryggisbil.

^e Fjöldi matshæfra sjúklinga.

^f Meðferðarákvörðunargreining (intent-to-treat analysis), þar sem litið var á gildi sem vantaði sem meðferðarrest. Þeir sem svöruðu meðferð með lópinavír/rítónavír og luku meðferð fyrir viku 96 voru útilokaðir frá greiningu í viku 96. Hlutfall sjúklinga með HIV RNA < 400 eintök/ml var 53% og 43% fyrir atazanavír/rítónavír og 54% og 46% fyrir lópinavír/rítónavír í viku 48 og 96.

^g Valdar útskiptingar fela í sér sérhverja breytingu á stöðu L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, og L90 (0-2, 3, 4 eða fleiri) í upphafi

NA = á ekki við

Breyting HIV-RNA gilda miðað við upphafsgildi eftir 48 vikna meðferð fyrir REYATAZ +rítónavír og lópinavír+rítónavír voru svipuð. Samhljóða niðurstöður komu í ljós í greiningu með aðferðinni „last observation carried forward“ (mismunur 0,11; 97,5% öryggisbil [0,15; 0,36]). Í greiningu samkvæmt veittri meðferð (as treated analysis), gildi sem vantaði voru útilokuð, var hlutfall sjúklinga með HIV RNA < 400 eintök/ml (< 50 eintök/ml) í REYATAZ+rítónavír hópnum 55% (40%) og 56% (46%) í lópinavír+rítónavír hópnum.

Eftir 96 vikna meðferð náðu meðal breytingar HIV RNA miðað við upphafsgildi fyrir REYATAZ+rítónavír og lópinavír+rítónavír því viðmiði að vera ekki lakari (non-feriority) byggt á athuguðum tilvikum. Samhljóða niðurstöður komu í ljós í greiningu með aðferðinni „last observation carried forward analysis“. Í greiningu samkvæmt veittri meðferð (as treated analysis), gildi sem vantaði voru útilokuð, var hlutfall sjúklinga með HIV RNA < 400 eintök/ml (< 50 eintök/ml) 84% (72%) í REYATAZ+rítónavír hópnum og 82% (72%) í lópinavír+rítónavír hópnum. Mikilvægt er að taka eftir að eftir 96 vikna greiningu voru 48% sjúklinga enn í rannsókninni.

Sýnt var fram á að REYATAZ + saquinavír væri lakara en lópinavír+rítónavír.

Börn

Mat á lyfjahlöfðum, öryggi, þoli og verkun REYATAZ er byggt á niðurstöðum úr opinni, fjölsetra klínískri rannsókn PACTG 1020A sem gerð var á sjúklingum á aldrinum þriggja mánaða til 21 árs. Í heildina fengu 182 börn í rannsókninni (81 sem hafði ekki fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður og 101 sem hafði fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður) REYATAZ (hylki eða duft til inntöku) einu sinni á sólarhring með eða án rítónavír samtímis tveimur NRTI.

Klínískar niðurstöður úr rannsókninni eru ekki fullnægjandi m.t.t. notkunar atazanavírs (með eða án rítónavírs) hjá börnum yngri en 6 ára.

Upplýsingar um verkun hjá 41 barni, 6 ára til yngri en 18 ára, sem fékk REYATAZ hylki með rítónavír koma fram í töflu 7. Hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður var meðalupphafsgildi CD4 344 frumur/mm³ (á bilinu 2-800 frumur/mm³) og meðalupphafsgildi HIV 1 RNA í plasma 4,67 log₁₀ eintök/ml (á bilinu: 3,70-5,00 log₁₀ eintök/ml). Hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður var meðalupphafsgildi CD4 522 frumur/mm³ (á bilinu: 100-1.157 frumur/mm³) og meðalupphafsgildi HIV 1 RNA í plasma 4,09 log₁₀ eintök/ml (á bilinu: 3,28-5,00 log₁₀ eintök/ml).

Tafla 7: Niðurstöður verkunar (börn 6 ára til yngri en 18 ára) í viku 48 (rannsókn PACTG 1020A)

Breyta	Sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð með andretróveirulyfjum REYATAZ Hylki/rítónavír (300 mg/100 mg einu sinni á sólarhring) n=16	Sjúklingar sem hafa fengið meðferð með andretróveirulyfjum REYATAZ Hylki/rítónavír (300 mg/100 mg einu sinni á sólarhring) n=25
HIV RNA <50 eintök/ml, %^a		
Allir sjúklingar	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA <400 eintök/ml, %^a		
Allir sjúklingar	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 Meðalbreyting frá upphafsgildi, frumur/mm³		
Allir sjúklingar	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
HIV RNA <50 eintök/ml við valið upphafsgildi próteasahemla útskiptingar,^c % (svörun/matshæfni^d)		
0-2	Á ekki við.	27 (4/15)
3	Á ekki við.	-
≥ 4	Á ekki við.	0 (0/3)

^a Greining á þeim sem til stóð að meðhöndla (intent-to-treat analysis), þar sem litið var á gildi sem vantaði sem meðferðarrest.

^b Fjöldi matshæfra sjúklinga.

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

^d M.a. sjúklingar með ónæmi í upphafi meðferðar.

Mjög takmarkaðar upplýsingar eru úr rannsóknum hjá börnum. Fyrirliggjandi gögn benda til að atazanavír með rítónavír sé ekki árangursríkt hjá börnum sem hafa fengið meðferð áður, jafnvel þó PI stökkbreytingar séu mjög fáar (<3).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á REYATAZ hördum hylkjum hjá öllum undirhópum barna við meðferð á HIV-1 sýkingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf atazanavírs voru metin hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum og sjúklingum með HIV sýkingu, marktækur munur kom í ljós hjá þessum tveimur hópum. Lyfjahvörf atazanavírs eru ekki línuleg.

Frásög: í fjölskammta rannsókn með REYATAZ 300 mg einu sinni á dag með 100 mg rítónavír einu sinni á dag með mat á sjúklingum með HIV sýkingu (n= 33, sameinaðar rannsóknir) var margfeldismeðaltal (geometric mean) (CV%) C_{max} 4.466 (42%) ng/ml, þar sem tíminn þar til C_{max} var náð var u.þ.b. 2,5 klst. fyrir atazanavír. Margfeldismeðaltal (CV%) C_{min} var 654 (76%) ng/ml og AUC 44.185 (51%) ng klst./ml fyrir atazanavír.

Við endurtekna skammta REYATAZ 400 mg (án rítónavírs) einu sinni á dag með mat hjá sjúklingum með HIV sýkingu (n=13) var margfeldismeðaltal (CV%) fyrir C_{max} atazanavírs 2.298 (71) ng/ml og tíminn fram að C_{max} var u.þ.b. 2,0 klst. Margfeldismeðaltal (CV%) fyrir C_{max} atazanavírs og AUC var 120 (109) ng/ml og 14.874 (91) ng•klst./ml, talið í sömu röð.

Áhrif fæðu: Þegar REYATAZ og rítónavír er tekið með mat nær aðgengi atazanavírs hámarki. Þegar stakur 300 mg skammtur REYATAZ og 100 mg rítónavír var gefinn ásamt léttari máltíð jókst AUC fyrir atazanavír um 33% og um 40% aukning varð bæði á C_{max} og 24 klst. þéttni atazanavírs miðað við í föstu. Lyfjagjöf samtímis fituríkri máltíð hafði ekki áhrif á AUC fyrir atazanavír miðað við í föstu og C_{max} var innan við 11% miðað við gildi í föstu. Þéttni í 24 klst. eftir fituríka máltíð jókst um u.þ.b. 30% vegna seinkaðs frásogs: miðgildi T_{max} jókst úr 2,0 í 5,0 klst. Gjöf REYATAZ með rítónavír annaðhvort með léttari eða fituríkri máltíð minnkaði frávíksstuðull AUC og C_{max} um u.þ.b. 25% samanborið við föstu. Til að auka aðgengi og draga úr breytileika á að taka REYATAZ með mat.

Dreifing: Þegar þéttni atazanavírs er á bilinu 100 til 10.000 ng/ml er það u.þ.b. 86% próteinbundið í sermi hjá mönnum. Atazanavír binst alfa-1 sýruglúkópróteinum (AAG) 89% og albúmíni í svipuðu magni eða 86% við 1.000 ng/ml. Í fjölskammta rannsókn hjá HIV sýktum sjúklingum voru 400 mg REYATAZ einu sinni á dag gefin með léttari máltíð í 12 vikur, atazanavír greindist í mænuvökva og í sæði.

Umbrot: rannsóknir á mönnum og *in vitro* rannsóknir með lifrarmíkrosóm úr mönnum hafa sýnt fram á að atazanavír umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 ísóensíma í ilduð umbrotsefni sem síðan skiljast út með galli sem óbundin eða glúkúróneruð umbrotsefni. Auk þess eru aðrar smávægilegar umbrotsleiðir þ.e. N-afalkýlering og vatnsrof. Tvö minniháttar umbrotsefni atazanavírs hafa fundist í blóðrásinni. Bæði eru þau óvirk gegn HIV *in vitro*.

Brotthvarf: eftir einn 400 mg skammt af ¹⁴C-atazanavír kom 79% af heildargeislavirkni fram í hægðum og 13% í þvagi. U.þ.b. 20% af lyfinu á óbreyttu formi finnst í hægðum og 7% í þvagi. Eftir 800 mg skammt einu sinni á dag í 2 vikur var meðalútskilnaður lyfsins á óbreyttu formi um nýru 7%. Hjá fullorðnum sjúklingum með HIV sýkingu (n= 33, sameinaðar rannsóknir) var meðalhelmingunartími innan skammtabils atazanavírs 12 klst. við stöðuga blóðþéttni eftir 300 mg dagskammt með 100 mg rítónavír einu sinni á dag með léttari máltíð.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi: hjá heilbrigðum einstaklingum er útskilnaður af gefnum skammti á óbreyttu formi um nýru u.þ.b. 7%. Engar upplýsingar um lyfjahvörf REYATAZ ásamt rítónavír hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi liggja fyrir. REYATAZ (án rítónavírs) hefur verið rannsakað hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (n=20), þar á meðal voru sjúklingar í blóðskilun, við endurtekna 400 mg skammta einu sinni á dag. Þótt rannsóknin sé takmarkandi (þ.e. þéttni óbundins lyfs var ekki rannsökuð), benda niðurstöður til að 30% til 50% lækkun sé á lyfjavarfabreytum atazanavírs hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Verkunarháttur þessarar lækkunar er ekki þekktur. (Sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi: umbrot og brotthvarf atazanavírs fer aðallega fram í lifur. REYATAZ (án rítónavírs) hefur verið rannsakað hjá fullorðnum einstaklingum með í meðallagi til alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (14 einstaklingar með Child-Pugh flokk B og 2 með Child-Pugh flokk C) eftir stakan 400 mg skammt. Meðaltals AUC_(0-∞) var 42% meira hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðaltals helmingunartími atazanavírs hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi var 12,1 klst., samanborið við 6,4 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum. Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf atazanavír eftir 300 mg skammt með rítónavír hafa ekki verið rannsökuð. Gert er ráð fyrir að þéttni atazanavírs með eða án rítónavír aukist hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Aldur/kyn: 59 heilbrigðir einstaklingar, konur og karlar tóku þátt í rannsókn á lyfjahvörfum atazanavírs (29 ungir og 30 aldraðir). Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahvörfum með tilliti til aldurs og kyns.

Kynþættir: Þýðisgreining á lyfjahvörfum úr II. stigs klínískum rannsóknum benti ekki til mismunar á lyfjahvörfum atazanavírs eftir kynþætti.

Meðganga:

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá ófrískum konum með HIV sýkingu sem fengu REYATAZ hylki ásamt rítónavír koma fram í töflu 8.

Tafla 8: Lyfjahvörf atazanavírs ásamt rítónavír við stöðuga blóðþéttni hjá ófrískum konum með HIV sýkingu ekki fastandi

Lyfjahvörf	atazanavír 300 mg ásamt rítónavír 100 mg		
	annar þriðjungur meðgöngu (n=9)	síðasti þriðjungur meðgöngu (n=20)	eftir fæðingu ^a (n=36)
C _{max} ng/ml Margfeldismeðaltal (geometric mean) (CV%)	3.729,09 (39)	3.291,46 (48)	5.649,10 (31)
AUC ng•h/ml Margfeldismeðaltal (geometric mean) (CV%)	34.399,1 (37)	34.251,5 (43)	60.532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b Margfeldismeðaltal (geometric mean) (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1.420,64 (47)

^a Hámarksþéttni og AUC fyrir atazanavír var u.þ.b. 26-40% hærra eftir fæðingu (4-12 vikur) borið saman við hjá sjúklingum sem voru ekki barnshafandi og voru HIV sýktir. Lágstyrkur atazanavírs í plasma var u.þ.b. 2-falt hærra eftir fæðingu borið saman við hjá sjúklingum sem voru ekki barnshafandi og voru HIV sýktir.

^b C_{min} er þéttni 24 klst. eftir inntöku.

Börn

Lyfjahvörf atazanavírs hjá börnum sýna aukinn frásogshraða samanborið við hjá fullorðnum. Lítilsháttar tilhneiging er til aukinnar úthreinsunar hjá ungum börnum eftir aðlögun að þyngd. Því er hlutfall hámarksgildis og lægsta gildis hærra. Búist er við að margfeldismeðaltal (geometric mean) AUC gilda hjá börnum við ráðlagða skammta sé svipað og hjá fullorðnum, með hærra

margfeldis meðaltal C_{max} (13-17%) og lægra margfeldis meðaltal C_{min} (allt að 30%) samanborið við hjá fullorðnum. Breytileiki lyfjahvarfa er meiri hjá ungum börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta voru aukaverkanir sem tengdust atazanavír aðallega bundnar við lifur og voru m.a. oftast lítilsháttar/væg aukning á bilirúbíni og lifrarenímum og stækkun og blöðrumyndun í lifrarfrumum, sem og einstaka lifrarfrumudrep, eingöngu í kvenmúsum. Útsetning fyrir atazanavír hjá karlmúsum, rottum og hundum þegar það er gefið í skömmtum sem tengjast breytingum í lifur, var a.m.k. jöfn þeim breytingum sem sjást hjá mönnum eftir ráðlagðan 400 mg sólarhringsskammt. Þéttni atazanavírs í skömmtum sem ollu einstaka lifrarfrumudrepi hjá kvenmúsum var 12 sinnum meiri en í mönnum við ráðlagðan skammt. Lítilsháttar/væg aukning var á kólesteróli og glúkósa í sermi hjá rottum en ekki hjá músum og hundum.

Í *in vitro* rannsóknum var 15% hömlun á klónuðum kalíumgöngum (human) hERG við þéttni (30 μ M) atazanavírs sem samsvarar 30-faldri þéttni á óbundnu lyfi við C_{max} hjá mönnum. Svipuð þéttni atazanavírs lengdi hrifspennu (action potential duration) (APD_{90}) um 13% í rannsókn á Purkinje þráðum hjá kanínum. Breytingar á hjartarafriti, (gúlshægsláttur, lenging á PR bili, lenging á QT bili og lenging á QRS) komu í ljós aðeins í upphafi 2 vikna rannsóknar á eituráhrif sem gerð var á hundum. Síðari 2 vikna og 9 mánaða rannsókn á eituráhrif á hundum sýndu engin áhrif á hjartarafrit sem tengdust lyfinu. Klínískt mikilvægi þessara forklínísku upplýsinga er ekki þekkt. Ekki er hægt að útiloka hugsanleg áhrif lyfsins á hjarta í mönnum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hafa þarf í huga hugsanlega lengingu á PR bili ef til ofskömmtunar kæmi. (sjá kafla 4.9).

Í rannsókn á frjósemi og þróun fósturvísa í kvenrottum breytti atazanavír tímgunarhring án þess að hafa áhrif á þörun eða frjósemi. Hjá rottum og kanínum kom vanskapnaður ekki fram eftir skammta sem höfðu eituráhrif á móður. Stór sár komu í ljós á maga og þörmum hjá dauðum eða dauðvona ungafullum kanínum í skömmtum fyrir móður sem eru 2 og 4 sinnum stærri en stærstu skammtar sem gefnir eru í rannsókn á áhrifum á fósturþroska. Mat á þroska rottunga fyrir og eftir fæðingu sýndi að atazanavír dró tímabundið úr þyngd afkvæma, í skömmtum sem höfðu eituráhrif á móður. Atazanavír í líkamanum við skammta sem höfðu eituráhrif á móður var a.m.k. jafnt eða aðeins meira en hjá mönnum eftir 400 mg einu sinni á dag.

Atazanavír var neikvætt í Amesprófi fyrir víxlaða stökkbreytingu, en litningafrávik komu fram *in vitro* með eða án efnaskiptavirkni. Atazanavír var einnig neikvætt í smákjarnaprófi í beinmerg í *in vivo* rannsókn á rottum og DNA skemmd í skeifugörn (comet assay) svo og í DNA viðgerðarprófi við lifur í plasma - og vefjapéttni sem var meiri en veldur litningabroti (clastogenic) *in vitro*.

Í langtímarannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum atazanavírs á mýs og rottur, er aukin tíðni góðkynja lifraræxla, hjá kvenmúsum eingöngu. Þessi aukna tíðni góðkynja lifraræxla í kvenmúsum er að öllum líkindum afleiðing breytinga vegna eituráhrifa á lifur og sýnt er fram á með frumudauða og álitid er að það hafi enga þýðingu hjá mönnum í venjulegum læknanlegum skömmtum. Æxlismyndun fannst hvorki hjá karlmúsum né hjá rottum.

Atazanavír jók ógegnsæi hornhimnu í nautgripum í *in vitro* í augnertingarprófi, sem bendir til hugsanlegra ertandi áhrifa á augu við beina snertingu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

REYATAZ 100 mg hörð hylki

Hylkin innihalda: króspóvídón, mjólkursykureinhýdrat og magnesíumsterat

Hylkin sjálf:

matarlím, indígókarmín (E132) og títantvíoxíð (E171)

Blátt blek sem inniheldur: gljálakk, própýlenglýkól, ammoníumhýdroxíð og indígókarmín (E132)

Hvítt blek sem inniheldur: gljálakk, títantvíoxíð (E171), ammoníumhýdroxíð, própýlenglýkól og símetikón

REYATAZ 150 mg hörð hylki

Hylkin innihalda: króspóvíðón, mjólkursykureinhýdrat og magnesíumsterat

Hylkin sjálf: matarlím, indígókarmín (E132) og títantvíoxíð (E171)

Blátt blek sem inniheldur: gljálakk, própýlenglýkól, ammoníumhýdroxíð og indígókarmín (E132)

Hvítt blek sem inniheldur: gljálakk, títantvíoxíð (E171), ammoníumhýdroxíð, própýlenglýkól og símetikón

REYATAZ 200 mg hörð hylki

Hylkin innihalda: króspóvíðón, mjólkursykureinhýdrat og magnesíumsterat

Hylkin sjálf: matarlím, indígókarmín (E132) og títantvíoxíð (E171)

Hvítt blek sem inniheldur: gljálakk, títantvíoxíð (E171), ammoníumhýdroxíð, própýlenglýkól og símetikón

REYATAZ 300 mg hörð hylki

Hylkin innihalda: króspóvíðón, mjólkursykureinhýdrat og magnesíumsterat

Hylkin sjálf: matarlím, rautt járnnoxíð, svart járnnoxíð, gult járnnoxíð, indígókarmín (E132) og títantvíoxíð (E171)

Hvítt blek sem inniheldur: gljálakk, títantvíoxíð (E171), ammoníumhýdroxíð, própýlenglýkól og símetikón

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

REYATAZ 100 mg hörð hylki

Hver askja inniheldur háþéttni fjöletýlenglas (HDPE) með öryggisloki úr fjölprópýleni. Hvert glas inniheldur 60 hörð hylki.

Í hverri öskju eru 60 x 1 hylki, 10 þynnur með 6 x 1 hylki, í ál/ál rifgataðri stakskammtaþynnu.

REYATAZ 150 mg hörð hylki

Hver askja inniheldur háþéttni fjöletýlenglas (HDPE) með öryggisloki úr fjölprópýleni. Hvert glas inniheldur 60 hörð hylki.

Í hverri öskju eru 60 x 1 hylki, 10 þynnur með 6 x 1 hylki, í ál/ál rifgataðri stakskammtaþynnu.

REYATAZ 200 mg hörð hylki

Hver askja inniheldur háþéttni fjöletýlenglas (HDPE) með öryggisloki úr fjölprópýleni. Hvert glas inniheldur 60 hörð hylki.

Í hverri öskju eru 60 x 1 hylki, 10 þynnur með 6 x 1 hylki, í ál/ál rifgataðri stakskammtaþynnu.

REYATAZ 300 mg hörð hylki

Hver askja inniheldur háþéttni fjöletýlenglas (HDPE) með öryggisloki úr fjölprópýleni. Hvert glas inniheldur 30 hörð hylki.

Í hverri öskju eru 30 x 1 hylki, 5 þynnur með 6 x 1 hylki, í ál/ál rifgataðri stakskammtaþynnu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/267/001-006; 008-010

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. mars 2004
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. mars 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
TEXTI Á ÖSKJU (GLAS OG ÞYNNUPAKKNING) OG TEXTI Á MIÐA Á GLASI**

1. HEITI LYFS

REYATAZ 100 mg hörð hylki
atazanavír

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 100 mg atazanavír (sem súlfat).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: inniheldur mjólkursykur (sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Askja og miði á glasi (1 glas): 60 hörð hylki

Þynnupakkning: 60 hörð hylki

5. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Hylkin á að gleypa heil. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Glas:
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Þynnupakkning:
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Glas
60 hörð hylki:EU/1/03/267/001

Þynnupakkning:
60 hörð hylki:EU/1/03/267/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ytri askja: REYATAZ 100 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

REYATAZ 100 mg hörð hylki
atazanavír

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
TEXTI Á ÖSKJU (GLAS OG ÞYNNUPAKKNING) OG TEXTI Á MIÐA Á GLASI**

1. HEITI LYFS

REYATAZ 150 mg hörð hylki
atazanavír

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 150 mg atazanavír (sem súlfat).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: inniheldur mjólkursykur (sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Askja og miði á glasi (1 glas): 60 hörð hylki

Þynnupakkning: 60 hörð hylki

5. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Hylkin á að gleypa heil. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Glas:
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Þynnupakkning:
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Glas
60 hörð hylki:EU/1/03/267/003

Þynnupakkning:
60 hörð hylki:EU/1/03/267/004

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ytri askja: REYATAZ 150 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

REYATAZ 150 mg hörð hylki
atazanavír

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
TEXTI Á ÖSKJU (GLAS OG ÞYNNUPAKKNING) OG TEXTI Á MIÐA Á GLASI**

1. HEITI LYFS

REYATAZ 200 mg hörð hylki
atazanavír

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 200 mg atazanavír (sem súlfat).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: inniheldur mjólkursykur (sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Askja og miði á glasi (1 glas): 60 hörð hylki

Þynnupakkning: 60 hörð hylki

5. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Hylkin á að gleypa heil. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Glas:
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Þynnupakkning:
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Glas
60 hörð hylki:EU/1/03/267/005

Þynnupakkning:
60 hörð hylki:EU/1/03/267/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ytri askja: REYATAZ 200 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

REYATAZ 200 mg hörð hylki
atazanavír

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
TEXTI Á ÖSKJU (GLAS OG ÞYNNUPAKKNING) OG TEXTI Á MIÐA Á GLASI**

1. HEITI LYFS

REYATAZ 300 mg hörð hylki
atazanavír

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 300 mg atazanavír (sem súlfat).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: inniheldur mjólkursykur (sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Askja og miði á glasi (1 glas): 30 hörð hylki
Glasaaskja (3 glös): 3 x 30 hörð hylki (3 glös með 30 hörðum hylkjum)
Glasapakking (3 glös): 30 hörð hylki í fjölpakkingu með 3 glösum

Þynnupakking: 30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Hylkin á að gleypa heil. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Glas:
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Þynnupakking:

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Glas

30 hörð hylki: EU/1/03/267/008

3 x 30 hörð hylki: EU/1/03/267/010

Þynnupakking:

30 hörð hylki: EU/1/03/267/009

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ytri askja: REYATAZ 300 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

REYATAZ 300 mg hörð hylki
atazanavír

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

REYATAZ 100 mg hörð hylki atazanavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um REYATAZ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota REYATAZ
3. Hvernig nota á REYATAZ
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á REYATAZ
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um REYATAZ og við hverju það er notað

REYATAZ er veirueyðandi (eða andretróveiru) lyf. Það er í flokki lyfja sem eru kölluð *próteasahemlar*. Þessi lyf hafa stjórn á HIV sýkingu (Human Immunodeficiency Virus) með því að stoppa prótein sem HIV þarf til að fjölga sér. Það dregur úr magni HIV í líkamanum og styrkir þannig ónæmiskerfið. Þannig dregur REYATAZ úr hættu á öðrum sjúkdómum sem tengjast HIV sýkingu.

REYATAZ hylki má nota handa fullorðnum og börnum 6 ára og eldri. Læknirinn hefur ávísað REYATAZ vegna þess að þú ert með HIV sýkingu sem veldur alnæmi (Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)).

Það er yfirleitt notað í samsettri meðferð með öðrum lyfjum sem ráðast gegn HIV sýkingu. Læknirinn ákveður hvernig samsett meðferð hentar þér best.

REYATAZ lækna ekki HIV sýkingu. Þú getur haldið áfram að fá sýkingar og önnur óþægindi tengd HIV sýkingu. Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri andretróveirumeðferð. Ræddu við lækninn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

2. Áður en byrjað er að nota REYATAZ

Ekki má nota REYATAZ

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir atazanavír eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla⁶).
- **ef þú ert með meðalalvarlegan/alvarlegan lifrarsjúkdóm.** Læknirinn metur alvarleika lifrarsjúkdómsins áður en ákveðið er hvort þú megir taka REYATAZ
- **ef þú tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:** sjá einnig *Notkun annarra lyfja samhliða REYATAZ*
 - rifampicín, sem er sýklalyf notað við berklum
 - astemizól eða terfenadín (algeng lyf við ofnæmi, hugsanlega fáanleg án lyfseðils), cisaprid (notað við bakflæði, stundum kallað brjóstsviði), primózid (notað við geðklofa), kinidín eða bepridíl (notað við hjartsláttartruflunum), ergotamín, dehydróergotamín, ergonavín, metýlrgonavín (notað við höfuðverk) og alfuzosín (notað við blöðruháskirtilsstækkun)
 - quetiapín (notað við geðklofa, geðhvörfum og alvarlegu þunglyndi)

- lyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, náttúruulyf)
- tríazólam, og mídazólam til inntöku (notað til að auðvelda fólki að sofna og/eða draga úr kvíða)
- simvastatín og lóvastatín (notað til að draga úr kólesteróli í blóði).

Ekki skal taka sildenafilil ásamt REYATAZ þegar sildenafilil er notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi. Sildenafilil er einnig notað við rístruflunum. Láttu lækninn vita ef þú notar sildenafilil við rístruflunum.

Láttu lækninn vita ef eitthvað af þessu á við hjá þér.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá sumum sjúklingum áður en og þegar REYATAZ er notað. Leitið ráða hjá lækninn eða lyfjafræðingi áður en REYATAZ er notað, ganga skal úr skugga um að læknirinn viti eftirfarandi:

- ef þú ert með lifrabólgu B eða C
- ef þú ert með dreyrasýki tegund A eða B
- ef þú ert með sykursýki
- ef þú þarfnast blóðskilunar
- ef þú tekur getnaðarvarnatöflur
- ef þú tekur ómeprazol eða aðra prótónpumpuhemla, famotidín eða aðra H₂-viðtakablokka (notaðir við sjúkdómum sem tengjast magasýru)
- ef þú tekur eftir breytingu á líkamsfitu. Breyting á dreifingu líkamsfitu, fituaukning eða -mínkun getur orðið hjá sjúklingum sem fá meðferð með retróveirueyðandi lyfjum.

Greint hefur verið frá nýrnasteinum hjá sjúklingum sem taka REYATAZ. Ef merki eða einkenni nýrnasteina koma fram (verkur í síðu, blóð í þvagi, verkur við þvaglát) skaltu samstundis láta lækninn vita.

Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta merki eða einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að and-HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu lækninum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja lækninum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja lækninum frá því.

Gallrauðadreyri (aukið magn bilirúbíns í blóði) hefur komið í ljós hjá sjúklingum sem fá REYATAZ. Það getur lýst sér með lítilsháttar gulleitri húð eða augnhvítu. Ef þessi einkenni koma fram skaltu láta lækninn vita.

Greint hefur verið frá alvarlegum húðútbrotum, m.a. Stevens-Johnson heilkenni hjá sjúklingum sem nota REYATAZ. Ef útbrot koma fram skaltu tafarlaust láta lækninn vita.

Ef þú tekur eftir breytingu á hjartslætti skaltu láta lækninn vita.

Börn og unglingar

Börn 6 ára og eldri sem eru að minnsta kosti 15 kg og geta gleypst hylki mega taka REYATAZ hylki (sjá Hvernig taka á REYATAZ).

Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með hjartastarfsemi hjá börnum sem fá REYATAZ. Læknirinn ákveður það.

Notkun annarra lyfja samhliða REYATAZ

Ekki má taka REYATAZ með ákveðnum lyfjum. Þessi lyf eru talin upp í byrjun kafla 2.

Til eru lyf sem ekki á að nota samtímis REYATAZ. Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega er mikilvægt að nefna eftirtalin lyf:

- önnur lyf við HIV sýkingu
- boceprevír (notað við lifrabólgu C)
- síldenafil, vardenafil eða tadalafil (lyf við rístruflunum)
- ef þú notar getnaðarvarnatöflur ásamt REYATAZ, skaltu tryggja að þú takir þær nákvæmlega samkvæmt leiðbeiningum læknisins og að þú sleppir ekki úr skammti
- öll lyf sem eru notuð við sjúkdómum sem tengjast magasýru (t.d. sýrubindandi lyf, H₂ blokkar og prótónpumpuhemlar)
- blóðþrýstingsslækkandi lyf, lyf sem hægja á hjartslætti eða við hjartsláttartruflunum
- atorvastatín, pravastatín og flúvastatín (notað til að draga úr kólesteróli í blóði)
- salmeteról (notað við astma)
- nevirapín og efavírenz (notað við HIV sýkingu)
- cýclósporín, tacrolímus og sirólímus (ónæmisbælandi lyf)
- ákveðin sýklalyf (rífabútín, clarithrómycin)
- ketókónazól, ítrakónazól og vorikónazól (sveppalyf)
- warfarín (blóðþynningarlyf, notað til að koma í veg fyrir blóðkekki)
- karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital, lamotrigín (flogaveikilyf)
- irinótecan (krabbameinslyf)
- róandi lyf (t.d. mídazólám sem stungulyf)
- búprenorfín (notað við ópíumfíkn og verkjum).

Nokkur lyf geta milliverkað við rítónavír, lyf sem er tekið ásamt REYATAZ. Mikilvægt er að láta lækninn vita ef þú færð flúttikasón eða búdesóníð (gefið í nef eða með innöndun við ofnæmi eða astma).

Notkun REYATAZ með mat eða drykk

Mikilvægt er að taka REYATAZ með mat (máltíð eða staðgóðum bita milli mála) þar sem það stuðlar að bættu frásogi lyfsins.

Meðganga og brjóstgjöf

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Ræddu einnig við lækninn um brjóstgjöf. Sjúklingar sem taka REYATAZ eiga ekki að vera með barn á brjósti. Konum sem smitaðar eru með HIV er ráðlagt frá að vera með barn á brjósti því veiran getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir svima eða vönkun skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.

REYATAZ inniheldur laktósa

Ef þú ert með óþol fyrir einhverjum sykurtegundum (t.d. mjólkursykri) skaltu hafa samband við lækninn áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á REYATAZ

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum. Þannig getur þú verið viss um að fullum áhrifum sé náð og minni líkur eru á að veiran myndi ónæmi fyrir meðferðinni.

Ráðlagður skammtur af REYATAZ hylkjum fyrir fullorðna er 300 mg einu sinni á sólarhring með 100 mg rítónavír einu sinni á dag með mat, í samsettri meðferð með öðru lyfi gegn HIV sýkingu. Lækurinn getur breytt skammti REYATAZ til samræmis við meðferðina.

Lækurinn ákveður réttan skammt fyrir börn (frá 6 ára til yngri en 18 ára) miðað við þyngd. Skammtur af REYATAZ hylkjum er ákvarðaður út frá líkamsþyngd barnsins og á að taka einu sinni á sólarhring með mat og 100 mg rítónavír eins og sýnt er hér fyrir neðan:

Líkamsþyngd (kg)	REYATAZ skammtur einu sinni á sólarhring (mg)	Rítónavír skammtur* einu sinni á sólarhring (mg)
15 til minna en 20	150	100
20 til minna en 40	200	100
að minnsta kosti 40	300	100

*Nota má rítónavír hylki, töflur eða mixtúru.

Engar skammtaráðleggingar eru fyrir REYATAZ hjá börnum yngri en 6 ára eða sem eru minna en 15 kg.

REYATAZ hylkin á að taka með mat (máltíð eða staðgóðum bita milli mála). Hylkin á að gleypa heil. **Hylkin á ekki að opna.**

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of stór skammtur af REYATAZ er tekinn fyrir slysi skaltu samstundis leita ráða hjá læknum eða næsta sjúkrahúsi.

Ef gleymist að taka REYATAZ

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann eins fljótt og hægt er, með mat og næsta skammt síðan samkvæmt áætlun. Ekki taka skammtinn sem gleymdist ef tími er nokkurn veginn kominn til að taka næsta skammt. Bíddu og taktu næsta skammt á réttum tíma. Ekki á að tvöfalda næsta skammt.

Ef hætt er að nota REYATAZ

Ekki á að hætta að taka REYATAZ án þess að tala við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Við meðhöndlun á HIV sýkingum er ekki alltaf auðvelt að segja til um hvaða áhrif eru af völdum REYATAZ, vegna annarra lyfja eða vegna sjúkdómsins sjálfs. Þess vegna er mjög mikilvægt að segja læknum frá öllum breytingum á heilsufari.

Sjúklingar sem hafa fengið meðferð með REYATAZ hafa greint frá eftirtöldum aukaverkunum:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

- höfuðverkur
- gul augnhvíta (merki um gulu)
- uppköst, niðurgangur, kviðverkir (magaverkir eða óþægindi), ógleði, meltingartruflanir (tregða)
- gula, gul húð eða augnhvíta
- útbrot
- heilkenni fitukyrkings (líkamsbreytingar vegna fitudreifingar, fitusöfnunar, eða fitutaps) örmögnun

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- torsades de pointes (lífshættulegur, óreglulegur hjartsláttur)
- einkenni frá úttaugum (dofi, máttleysi, náladofi eða verkur í hand- og fótleggjum)
- ofnæmisviðbrögð
- sykursýki (líkaminn getur ekki fjarlægt sykur úr blóði)
- blóðsykurhækkun (of mikill sykur í blóði)
- þróttleysi (óvenjuleg þreyta eða máttleysi)
- þyngdarminnkun, þyngdaraukning, lysterleysi, aukin matarlyst
- þunglyndi, kvíði, svefnerfiðleikar
- vistarfirring, minnisleysi, sundl, svefnhöfgi, óvenjulegir draumar
- yfirlið, háþrýstingur
- mæði (andnað)
- brisbólga, magabólga, munnslímusæri (sár í munn), breyting á bragðskyni, vindgangur, munnþurrkur, þaninn kviður
- lifrabólga
- ofnæmisbjúgur (veruleg bólga í húð og öðrum vefjum yfirleitt á vörum eða augum)
- ofsakláði, hárlos, kláði
- vöðvarýrnun, liðverkir, vöðvaverkir
- nýrasteinkvilli (myndun nýrnasteina), millilífesbólga nýrna (nýrnabólga), blóðmiga, próteinmiga (umframmagn próteina í þvagi) óeðlilega tíð þvaglát
- brjóstastækkun hjá körlum
- brjóstverkur, lympha (almenn vanlíðan), hiti
- svefnerfiðleikar
- alvarleg húðútbrot (ofnæmisviðbrögð m.a. útbrot, hár hiti, blóðpróf sem sýna hækkuð gildi lifrarendíma, aukning á ákveðinni tegund hvíttra blóðkorna [eosinophilia] og/eða eitlastækkun) (sjá kafla 2)
- gallblöðrukvillar (gallsteinar og gallblöðrubólga)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

- QTc lenging (óreglulegur hjartsláttur)
- óeðlilegt göngulag
- búgur, hjartsláttarónot
- lifrar- og miltisstækkun
- vessablöðruútbrot, exem, æðavíkkun
- Stevens Johnson heilkenni (ofnæmisviðbrögð m.a. alvarleg húðútbrot, hár hiti og eitlastækkun) (sjá kafla 2)
- vöðvakvilli (einkenni frá vöðvum sem ekki eru af völdum líkamsræktar)
- verkur í nýrum

Sjúklingar með dreyrásýki tegund A eða B geta orðið varir við aukna blæðingu.

Greint hefur verið frá blóðsykurhækkun og sykursýki getur komið fram eða versnað hjá sjúklingum sem taka próteasahemla. Einnig hefur verið greint frá óvenjulegum hjartslætti hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem nota REYATAZ.

Breytingar á fitu hafa sést hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með retróveirueyðandi lyfjum. Þessar breytingar eru m.a. aukin fita á efri hluta baks og á hálsi (buffalo hump), á brjósti og í kringum maga („bumba“). Einnig getur meðferðin valdið minnkaðri fitu á fót- og handleggjum svo og í andliti. Eins og er eru ástæður fyrir þessu og langtímaáhrif ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á REYATAZ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum, öskjunni eða þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

REYATAZ inniheldur

- Virka innihaldsefnið er atazanavír. Hvert hylki inniheldur 100 mg atazanavír (sem súlfat).
- Önnur innihaldsefni eru m.a. krosþóvídón, mjólkursykureinhýdrat og magnesíumsterat. Í hylkinu sjálfu og blekinu eru matarlím, gljálakk, ammoníumhýdroxíð, símetikon, própýlenglýkól, indígókarmín (E132) og títaníumtvíoxíð (E171).

Lýsing á útliti REYATAZ og pakkningastærðir

Hvert REYATAZ 100 mg hylki inniheldur 100 mg atazanavír. Ógegnsett, blátt og hvítt hylki, á það er lettrað með hvítu og bláu bleki „BMS 100 mg“ á annan helminginn og „3623“ á hinn helminginn.

REYATAZ 100 mg hörð hylki eru í glösum með 60 hylkjum.

REYATAZ 100 mg hörð hylki eru einnig í þynnupakkningum með 60 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi REYATAZ er:

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

Framleiðandi REYATAZ er:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: + 372 6827 400 Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

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

España

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 (1) 6311-833

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85 Tel: + 44 (0800) 731 1736

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

REYATAZ 150 mg hörð hylki atazanavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um REYATAZ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota REYATAZ
3. Hvernig nota á REYATAZ
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á REYATAZ
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um REYATAZ og við hverju það er notað

REYATAZ er veirueyðandi (eða andretróveiru) lyf. Það er í flokki lyfja sem eru kölluð *próteasahemlar*. Þessi lyf hafa stjórn á HIV sýkingu (Human Immunodeficiency Virus) með því að stoppa prótein sem HIV þarf til að fjölga sér. Það dregur úr magni HIV í líkamanum og styrkir þannig ónæmiskerfið. Þannig dregur REYATAZ úr hættu á öðrum sjúkdómum sem tengjast HIV sýkingu.

REYATAZ hylki má nota handa fullorðnum og börnum 6 ára og eldri. Læknirinn hefur ávísað REYATAZ vegna þess að þú ert með HIV sýkingu sem veldur alnæmi (Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)).

Það er yfirleitt notað í samsettri meðferð með öðrum lyfjum sem ráðast gegn HIV sýkingu. Læknirinn ákveður hvernig samsett meðferð hentar þér best.

REYATAZ lækna ekki HIV sýkingu. Þú getur haldið áfram að fá sýkingar og önnur óþægindi tengd HIV sýkingu. Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri andretróveirumeðferð. Ræddu við lækinn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

2. Áður en byrjað er að nota REYATAZ

Ekki má nota REYATAZ

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir atazanavír eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með meðalalvarlegan/alvarlegan lifrarsjúkdóm.** Læknirinn metur alvarleika lifrarsjúkdómsins áður en ákveðið er hvort þú megir taka REYATAZ
- **ef þú tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:** sjá einnig *Notkun annarra lyfja samhliða REYATAZ*
 - rifampicin, sem er sýklalyf notað við berklum
 - astemizól eða terfenadín (algeng lyf við ofnæmi, hugsanlega fánleg án lyfseðils), cisaprid (notað við bakflæði, stundum kallað brjóstsviði), prímózíd (notað við geðklofa), kinidín eða bepridíl (notað við hjartsláttartruflunum), ergotamín, dehydrgotamín, ergonavín, metýlrgonavín (notað við höfuðverk) og alfuzosín (notað við blöðruhálskirtilsstækkun)

- quetiapín (notað við geðklofa, geðhvörfum og alvarlegu þunglyndi)
- lyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, náttúruyf)
- triázólam, og mídazólam til inntöku (notað til að auðvelda fólki að sofna og/eða draga úr kvíða)
- simvastatín og lóvastatín (notað til að draga úr kólesteróli í blóði).

Ekki skal taka sildenafil til ásamt REYATAZ þegar sildenafil er notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi. Sildenafil er einnig notað við rístruflunum. Láttu lækninn vita ef þú notar sildenafil við rístruflunum.

Láttu lækninn vita ef eitthvað af þessu á við hjá þér.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá sumum sjúklingum áður en og þegar REYATAZ er notað. Leitið ráða hjá lækninn eða lyfjafræðingi áður en REYATAZ er notað, ganga skal úr skugga um að læknirinn viti eftirfarandi:

- ef þú ert með lifrabólgu B eða C
- ef þú ert með dreyrasýki tegund A eða B
- ef þú ert með sykursýki
- ef þú þarfnast blóðskilunar
- ef þú tekur getnaðarvarnatöflur
- ef þú tekur ómeprazol eða aðra prótónpumpuhamla, famotidín eða aðra H₂-viðtakablokka (notaðir við sjúkdómum sem tengjast magasýru)
- ef þú tekur eftir breytingu á líkamsfitu. Breyting á dreifingu líkamsfitu, fituaukning eða -minnkun getur orðið hjá sjúklingum sem fá meðferð með retróveirueyðandi lyfjum.

Greint hefur verið frá nýrnasteinum hjá sjúklingum sem taka REYATAZ. Ef merki eða einkenni nýrnasteina koma fram (verkur í síðu, blóð í þvagi, verkur við þvagli) skaltu samstundis láta lækninn vita.

Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta merki eða einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að and-HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu lækninum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja lækninum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja lækninum frá því.

Gallrauðadreyri (aukið magn bilirúbíns í blóði) hefur komið í ljós hjá sjúklingum sem fá REYATAZ. Það getur lýst sér með lítilsháttar gulleitri húð eða augnhvítu. Ef þessi einkenni koma fram skaltu láta lækninn vita.

Greint hefur verið frá alvarlegum húðútbrotum, m.a. Stevens-Johnson heilkenni hjá sjúklingum sem nota REYATAZ. Ef útbrot koma fram skaltu tafarlaust láta lækninn vita.

Ef þú tekur eftir breytingu á hjartslætti skaltu láta lækninn vita.

Börn og unglingar

Börn 6 ára og eldri sem eru að minnsta kosti 15 kg og geta gleypst hylki mega taka REYATAZ hylki (sjá Hvernig taka á REYATAZ).

Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með hjartastarfsemi hjá börnum sem fá REYATAZ. Læknirinn ákveður það.

Notkun annarra lyfja samhliða REYATAZ

Ekki má taka REYATAZ með ákveðnum lyfjum. Þessi lyf eru talin upp í byrjun kafla 2.

Til eru lyf sem ekki á að nota samtímis REYATAZ. Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega er mikilvægt að nefna eftirtalin lyf:

- önnur lyf við HIV sýkingu
- boceprevír (notað við lifrabólgu C)
- síldenafil, vardenafil eða tadalafil (lyf við rístruflunum)
- ef þú notar getnaðarvarnatöflur ásamt REYATAZ, skaltu tryggja að þú takir þær nákvæmlega samkvæmt leiðbeiningum læknisins og að þú sleppir ekki úr skammti
- öll lyf sem eru notuð við sjúkdómum sem tengjast magasýru (t.d. sýrubindandi lyf, H₂ blokkar og prótónpumpuhemlar)
- blóðþrýstingslækkandi lyf, lyf sem hægja á hjartslætti eða við hjartsláttartruflunum
- atorvastatín, pravastatín og flúvastatín (notað til að draga úr kólesteróli í blóði)
- salmeteról (notað við astma)
- nevirapín og efavírenz (notað við HIV sýkingu)
- cýclósporín, tacrolímus og sirólímus (ónæmisbælandi lyf)
- ákveðin sýklalyf (rífabútín, clarithrómycín)
- ketókónazól, ítrakónazól og vorikónazól (sveppalyf)
- warfarín (blóðþynningarlyf, notað til að koma í veg fyrir blóðkekki)
- karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbítal, lamotrigín (flogaveikilyf)
- irinótecan (krabbameinslyf)
- róandi lyf (t.d. mídazólám sem stungulyf)
- búprenorfín (notað við ópíumfíkn og verkjum).

Nokkur lyf geta milliverkað við rítónavír, lyf sem er tekið ásamt REYATAZ. Mikilvægt er að láta lækninn vita ef þú færð flúttikasón eða búdesóníð (gefið í nef eða með innöndun við ofnæmi eða astma).

Notkun REYATAZ með mat eða drykk

Mikilvægt er að taka REYATAZ með mat (máltíð eða staðgóðum bita milli mála) þar sem það stuðlar að bættu frásogi lyfsins.

Meðganga og brjóstgjöf

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Ræddu einnig við lækninn um brjóstgjöf. Sjúklingar sem taka REYATAZ eiga ekki að vera með barn á brjósti. Konum sem smitaðar eru með HIV er ráðlagt frá að vera með barn á brjósti því veiran getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir svima eða vönkun skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.

REYATAZ inniheldur laktósa

Ef þú ert með óþol fyrir einhverjum sykurtegundum (t.d. mjólkursykri) skaltu hafa samband við lækninn áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á REYATAZ

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum. Þannig getur þú verið viss um að fullum áhrifum sé náð og minni líkur eru á að veiran myndi ónæmi fyrir meðferðinni.

Ráðlagður skammtur af REYATAZ hylkjum fyrir fullorðna er 300 mg einu sinni á sólarhring með 100 mg rítónavír einu sinni á dag með mat, í samsettri meðferð með öðru lyfi gegn HIV sýkingu. Læknirinn getur breytt skammti REYATAZ til samræmis við meðferðina.

Læknirinn ákveður réttan skammt fyrir börn (frá 6 ára til yngri en 18 ára) miðað við þyngd. Skammtur af REYATAZ hylkjum er ákvarðaður út frá líkamsþyngd barnsins og á að taka einu sinni á sólarhring með mat og 100 mg rítónavír eins og sýnt er hér fyrir neðan:

Líkamsþyngd (kg)	REYATAZ skammtur einu sinni á sólarhring (mg)	Rítónavír skammtur* einu sinni á sólarhring (mg)
15 til minna en 20	150	100
20 til minna en 40	200	100
að minnsta kosti 40	300	100

*Nota má rítónavír hylki, töflur eða mixtúru.

Engar skammtaráðleggingar eru fyrir REYATAZ hjá börnum yngri en 6 ára eða sem eru minna en 15 kg.

REYATAZ hylkin á að taka með mat (máltíð eða staðgóðum bita milli mála). Hylkin á að gleypa heil. **Hylkin á ekki að opna.**

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of stór skammtur af REYATAZ er tekinn fyrir slysi skaltu samstundis leita ráða hjá læknum eða næsta sjúkrahúsi.

Ef gleymist að taka REYATAZ

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann eins fljótt og hægt er, með mat og næsta skammt síðan samkvæmt áætlun. Ekki taka skammtinn sem gleymdist ef tími er nokkurn veginn kominn til að taka næsta skammt. Bíddu og taktu næsta skammt á réttum tíma. Ekki á að tvöfalda næsta skammt.

Ef hætt er að nota REYATAZ

Ekki á að hætta að taka REYATAZ án þess að tala við læknum.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá REYATAZ getur haft aukaverkanir. Við meðhöndlun á HIV sýkingum er ekki alltaf auðvelt að segja til um hvaða áhrif eru af völdum REYATAZ, vegna annarra lyfja eða vegna sjúkdómsins sjálfs. Þess vegna er mjög mikilvægt að segja læknum frá öllum breytingum á heilsufari.

Sjúklingar sem hafa fengið meðferð með REYATAZ hafa greint frá eftirtöldum aukaverkunum:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

- höfuðverkur
- gul augnhvíta (merki um gulu)
- uppköst, niðurgangur, kviðverkir (magaverkir eða óþægindi), ógleði, meltingartruflanir (tregða)
- gula, gul húð eða augnhvíta
- útbrot

- heilkenni fitukyrkinga (líkamsbreytingar vegna fitudreifingar, fitusöfnunar, eða fitutaps) örmögnun

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- torsades de pointes (lífshættulegur, óreglulegur hjartsláttur)
- einkenni frá úttaugum (dofi, máttleysi, náladofi eða verkur í hand- og fótleggjum)
- ofnæmisviðbrögð
- sykursýki (líkaminn getur ekki fjarlægt sykur úr blóði)
- blóðsykurhækkun (of mikill sykur í blóði)
- þróttleysi (óvenjuleg þreyta eða máttleysi)
- þyngdarminnkun, þyngdaraukning, lystarleysi, aukin matarlyst
- þunglyndi, kvíði, svefnerfiðleikar
- vistarfiring, minnisleysi, sundl, svefnhöfgi, óvenjulegir draumar
- yfirlið, háþrýstingur
- mæði (andnað)
- brisbólga, magabólga, munnslímusæri (sár í munn), breyting á bragðskyni, vindgangur, munnþurrkur, þaninn kviður
- lifrabólga
- ofnæmisbjúgur (veruleg bólga í húð og öðrum vefjum yfirleitt á vörum eða augum)
- ofsakláði, hárlos, kláði
- vöðvarýrnun, liðverkir, vöðvaverkir
- nýrasteinkvilli (myndun nýrnasteina), millilífesbólga nýrna (nýrnabólga), blóðmiga, próteinmiga (umframmagn próteina í þvagi) óeðlilega tíð þvaglát
- brjóstastækkun hjá körlum
- brjóstverkur, lymfa (almenn vanlíðan), hiti
- svefnerfiðleikar
- alvarleg húðútbrot (ofnæmisviðbrögð m.a. útbrot, hár hiti, blóðpróf sem sýna hækkuð gildi lifrarensíma, aukning á ákveðinni tegund hvítra blóðkorna [eosinophilia] og/eða eitlastækkun) (sjá kafla 2)
- gallblöðrukvillar (gallsteinar og gallblöðrubólga)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

- QTc lenging (óreglulegur hjartsláttur)
- óeðlilegt göngulag
- búgur, hjartsláttarónot
- lifrar- og miltisstækkun
- vessablöðruútbrot, exem, æðavíkkun
- Stevens Johnson heilkenni (ofnæmisviðbrögð m.a. alvarleg húðútbrot, hár hiti og eitlastækkun) (sjá kafla 2)
- vöðvakvilli (einkenni frá vöðvum sem ekki eru af völdum líkamsræktar)
- verkur í nýrum

Sjúklingar með dreyrásýki tegund A eða B geta orðið varir við aukna blæðingu.

Greint hefur verið frá blóðsykurhækkun og sykursýki getur komið fram eða versnað hjá sjúklingum sem taka próteasahemla. Einnig hefur verið greint frá óvenjulegum hjartslætti hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem nota REYATAZ.

Breytingar á fitu hafa sést hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með retróveirueyðandi lyfjum. Þessar breytingar eru m.a. aukin fita á efri hluta baks og á hálsi (buffalo hump), á brjósti og í kringum maga („bumba“). Einnig getur meðferðin valdið minnkaðri fitu á fót- og handleggjum svo og í andliti. Eins og er eru ástæður fyrir þessu og langtímaáhrif ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á REYATAZ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum, öskjunni eða þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

REYATAZ inniheldur

- Virka innihaldsefnið er atazanavír. Hvert hylki inniheldur 150 mg atazanavír (sem súlfat).
- Önnur innihaldsefni eru m.a. krospóvídón, mjólkursykureinhýdrat og magnesíumsterat. Í hylkinu sjálfu og blekinu eru matarlím, gljálakk, ammoníumhýdroxíð, símetikon, própýlenglýkól, indígókarmín (E132) og titáníumtvíoxíð (E171).

Lýsing á útliti REYATAZ og pakkningastærðir

Hvert REYATAZ 150 mg hylki inniheldur 150 mg atazanavír. Ógegnsætt, blátt og fölblátt hylki, á það er letrað með hvítu og bláu bleki „BMS 150 mg“ á annan helminginn og „3624“ á hinn helminginn.

REYATAZ 150 mg hörð hylki eru í glösum með 60 hylkjum.

REYATAZ 150 mg hörð hylki eru einnig í þynnupakkningum með 60 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi REYATAZ er:

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

Framleiðandi REYATAZ er:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: + 372 6827 400 Tlf: + 47 67 55 53 50

Norge**Ελλάδα**

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Portugal

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

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 (1) 6311-833

România

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

REYATAZ 200 mg hörð hylki atazanavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um REYATAZ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota REYATAZ
3. Hvernig nota á REYATAZ
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á REYATAZ
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um REYATAZ og við hverju það er notað

REYATAZ er veirueyðandi (eða andretróveiru) lyf. Það er í flokki lyfja sem eru kölluð *próteasahemlar*. Þessi lyf hafa stjórn á HIV sýkingu (Human Immunodeficiency Virus) með því að stoppa prótein sem HIV þarf til að fjölga sér. Það dregur úr magni HIV í líkamanum og styrkir þannig ónæmiskerfið. Þannig dregur REYATAZ úr hættu á öðrum sjúkdómum sem tengjast HIV sýkingu.

REYATAZ hylki má nota handa fullorðnum og börnum 6 ára og eldri. Læknirinn hefur ávísað REYATAZ vegna þess að þú ert með HIV sýkingu sem veldur alnæmi (Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)).

Það er yfirleitt notað í samsettri meðferð með öðrum lyfjum sem ráðast gegn HIV sýkingu. Læknirinn ákveður hvernig samsett meðferð hentar þér best.

REYATAZ lækna ekki HIV sýkingu. Þú getur haldið áfram að fá sýkingar og önnur óþægindi tengd HIV sýkingu. Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri andretróveirumeðferð. Ræddu við lækninn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

2. Áður en byrjað er að nota REYATAZ

Ekki má nota REYATAZ

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir atazanavír eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með meðalalvarlegan/alvarlegan lifrarsjúkdóm.** Læknirinn metur alvarleika lifrarsjúkdómsins áður en ákveðið er hvort þú megir taka REYATAZ
- **ef þú tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:** sjá einnig *Notkun annarra lyfja samhliða REYATAZ*
 - rifampicin, sem er sýklalyf notað við berklum
 - astemízól eða terfenadín (algeng lyf við ofnæmi, hugsanlega fánleg án lyfseðils), cisaprid (notað við bakflæði, stundum kallað brjóstsviði), primózíd (notað við geðklofa), kinidín eða bepridíl (notað við hjartsláttartruflunum), ergotamín, dehydróergotamín, ergonavín, metýlergonavín (notað við höfuðverk) og alfuzosín (notað við blöðruháskirtilsstækkun)
 - quetiapín (notað við geðklofa, geðhvörfum og alvarlegu þunglyndi)

- lyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, náttúruilyf)
- triázólam, og mídazólam til inntöku (notað til að auðvelda fólki að sofna og/eða draga úr kvíða)
- simvastatín og lóvastatín (notað til að draga úr kólesteróli í blóði).

Ekki skal taka sildenafil til ásamt REYATAZ þegar sildenafil er notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi. Sildenafil er einnig notað við rístruflunum. Láttu lækninn vita ef þú notar sildenafil við rístruflunum.

Láttu lækninn vita ef eitthvað af þessu á við hjá þér.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá sumum sjúklingum áður en og þegar REYATAZ er notað. Leitið ráða hjá lækninn eða lyfjafræðingi áður en REYATAZ er notað, ganga skal úr skugga um að læknirinn viti eftirfarandi:

- ef þú ert með lifrabólgu B eða C
- ef þú ert með dreyrasýki tegund A eða B
- ef þú ert með sykursýki
- ef þú þarfnast blóðskilunar
- ef þú tekur getnaðarvarnatöflur
- ef þú tekur ómeprazol eða aðra prótónpumpuhemla, famotidín eða aðra H₂-viðtakablokka (notaðir við sjúkdómum sem tengjast magasýru)
- ef þú tekur eftir breytingu á líkamsfitu. Breyting á dreifingu líkamsfitu, fituaukning eða -minnkun getur orðið hjá sjúklingum sem fá meðferð með retróveirueyðandi lyfjum.

Greint hefur verið frá nýrnasteinum hjá sjúklingum sem taka REYATAZ. Ef merki eða einkenni nýrnasteina koma fram (verkur í síðu, blóð í þvagi, verkur við þvagli) skaltu samstundis láta lækninn vita.

Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta merki eða einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að and-HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu lækninum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja lækninum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja lækninum frá því.

Gallrauðadreyri (aukið magn bilirúbíns í blóði) hefur komið í ljós hjá sjúklingum sem fá REYATAZ. Það getur lýst sér með lítilsháttar gulleitri húð eða augnhvítu. Ef þessi einkenni koma fram skaltu láta lækninn vita.

Greint hefur verið frá alvarlegum húðútbrotum, m.a. Stevens-Johnson heilkenni hjá sjúklingum sem nota REYATAZ. Ef útbrot koma fram skaltu tafarlaust láta lækninn vita.

Ef þú tekur eftir breytingu á hjartslætti skaltu láta lækninn vita.

Börn og unglingar

Börn 6 ára og eldri sem eru að minnsta kosti 15 kg og geta gleypst hylki mega taka REYATAZ hylki (sjá Hvernig taka á REYATAZ).

Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með hjartastarfsemi hjá börnum sem fá REYATAZ. Læknirinn ákveður það.

Notkun annarra lyfja samhliða REYATAZ

Ekki má taka REYATAZ með ákveðnum lyfjum. Þessi lyf eru talin upp í byrjun kafla 2.

Til eru lyf sem ekki á að nota samtímis REYATAZ. Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega er mikilvægt að nefna eftirtalin lyf:

- önnur lyf við HIV sýkingu
- boceprevír (notað við lifrabólgu C)
- síldenafil, vardenafil eða tadalafil (lyf við rístruflunum)
- ef þú notar getnaðarvarnatöflur ásamt REYATAZ, skaltu tryggja að þú takir þær nákvæmlega samkvæmt leiðbeiningum læknisins og að þú sleppir ekki úr skammti
- öll lyf sem eru notuð við sjúkdómum sem tengjast magasýru (t.d. sýrubindandi lyf, H₂ blokkar og prótónpumpuhamlar)
- blóðþrýstingsslækkandi lyf, lyf sem hægja á hjartslætti eða við hjartsláttartruflunum
- atorvastatín, pravastatín og flúvastatín (notað til að draga úr kólesteróli í blóði)
- salmeteról (notað við astma)
- nevirapín og efavírenz (notað við HIV sýkingu)
- cýclósporín, tacrolímus og sirólímus (ónæmisbælandi lyf)
- ákveðin sýklalyf (rífabútín, clarithrómycin)
- ketókónazól, ítrakónazól og vorikónazól (sveppalyf)
- warfarín (blóðþynningarlyf, notað til að koma í veg fyrir blóðkekki)
- karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbítal, lamotrigín (flogaveikilyf)
- irinótecan (krabbameinslyf)
- róandi lyf (t.d. mídazólám sem stungulyf)
- búprenorfín (notað við ópíumfíkn og verkjum).

Nokkur lyf geta milliverkað við rítónavír, lyf sem er tekið ásamt REYATAZ. Mikilvægt er að láta lækninn vita ef þú færð flútikasón eða búdesóníð (gefið í nef eða með innöndun við ofnæmi eða astma).

Notkun REYATAZ með mat eða drykk

Mikilvægt er að taka REYATAZ með mat (máltíð eða staðgóðum bita milli mála) þar sem það stuðlar að bættu frásogi lyfsins.

Meðganga og brjóstgjöf

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Ræddu einnig við lækninn um brjóstgjöf. Sjúklingar sem taka REYATAZ eiga ekki að vera með barn á brjósti. Konum sem smitaðar eru með HIV er ráðlagt frá að vera með barn á brjósti því veiran getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir svima eða vönkun skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.

REYATAZ inniheldur laktósa

Ef þú ert með óþol fyrir einhverjum sykurtegundum (t.d. mjólkursykri) skaltu hafa samband við lækninn áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á REYATAZ

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum. Þannig getur þú verið viss um að fullum áhrifum sé náð og minni líkur eru á að veiran myndi ónæmi fyrir meðferðinni.

Ráðlagður skammtur af REYATAZ hylkjum fyrir fullorðna er 300 mg einu sinni á sólarhring með 100 mg rítónavír einu sinni á dag með mat, í samsettri meðferð með öðru lyfi gegn HIV sýkingu. Læknirinn getur breytt skammti REYATAZ til samræmis við meðferðina.

Læknirinn ákveður réttan skammt fyrir börn (frá 6 ára til yngri en 18 ára) miðað við þyngd. Skammtur af REYATAZ hylkjum er ákvarðaður út frá líkamsþyngd barnsins og á að taka einu sinni á sólarhring með mat og 100 mg rítónavír eins og sýnt er hér fyrir neðan:

Líkamsþyngd (kg)	REYATAZ skammtur einu sinni á sólarhring (mg)	Rítónavír skammtur* einu sinni á sólarhring (mg)
15 til minna en 20	150	100
20 til minna en 40	200	100
að minnsta kosti 40	300	100

*Nota má rítónavír hylki, töflur eða mixtúru.

Engar skammtaráðleggingar eru fyrir REYATAZ hjá börnum yngri en 6 ára eða sem eru minna en 15 kg.

REYATAZ hylkin á að taka með mat (máltíð eða staðgóðum bita milli mála). Hylkin á að gleypa heil. **Hylkin á ekki að opna.**

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of stór skammtur af REYATAZ er tekinn fyrir slysi skaltu samstundis leita ráða hjá læknum eða næsta sjúkrahúsi.

Ef gleymist að taka REYATAZ

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann eins fljótt og hægt er, með mat og næsta skammt síðan samkvæmt áætlun. Ekki taka skammtinn sem gleymdist ef tími er nokkurn veginn kominn til að taka næsta skammt. Bíddu og taktu næsta skammt á réttum tíma. Ekki á að tvöfalda næsta skammt.

Ef hætt er að nota REYATAZ

Ekki á að hætta að taka REYATAZ án þess að tala við læknum.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá REYATAZ getur haft aukaverkanir. Við meðhöndlun á HIV sýkingum er ekki alltaf auðvelt að segja til um hvaða áhrif eru af völdum REYATAZ, vegna annarra lyfja eða vegna sjúkdómsins sjálfs. Þess vegna er mjög mikilvægt að segja læknum frá öllum breytingum á heilsufari.

Sjúklingar sem hafa fengið meðferð með REYATAZ hafa greint frá eftirtöldum aukaverkunum:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

- höfuðverkur
- gul augnhvíta (merki um gulu)
- uppköst, niðurgangur, kviðverkir (magaverkir eða óþægindi), ógleði, meltingartruflanir (tregða)
- gula, gul húð eða augnhvíta
- útbrot

- heilkenni fitukyrkings (líkamsbreytingar vegna fitudreifingar, fitusöfnunar, eða fitutaps) örmögnun

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- torsades de pointes (lífshættulegur, óreglulegur hjartsláttur)
- einkenni frá úttaugum (dofi, máttleysi, náladofi eða verkur í hand- og fótleggjum)
- ofnæmisviðbrögð
- sykursýki (líkaminn getur ekki fjarlægt sykur úr blóði)
- blóðsykurhækkun (of mikill sykur í blóði)
- þróttleysi (óvenjuleg þreyta eða máttleysi)
- þyngdarminnkun, þyngdaraukning, lystarleysi, aukin matarlyst
- þunglyndi, kvíði, svefnerfiðleikar
- vistarfiring, minnisleysi, sundl, svefnhöfgi, óvenjulegir draumar
- yfirlið, háþrýstingur
- mæði (andnað)
- brisbólga, magabólga, munnslímusæri (sár í munn), breyting á bragðskyni, vindgangur, munnþurrkur, þaninn kviður
- lifrabólga
- ofnæmisbjúgur (veruleg bólga í húð og öðrum vefjum yfirleitt á vörum eða augum)
- ofsakláði, hárlos, kláði
- vöðvarýrnun, liðverkir, vöðvaverkir
- nýrasteinkvilli (myndun nýrnasteina), millilífesbólga nýrna (nýrnabólga), blóðmiga, próteinmiga (umframmagn próteina í þvagi) óeðlilega tíð þvaglát
- brjóstastækkun hjá körlum
- brjóstverkur, lymfa (almenn vanlíðan), hiti
- svefnerfiðleikar
- alvarleg húðútbrot (ofnæmisviðbrögð m.a. útbrot, hár hiti, blóðpróf sem sýna hækkuð gildi lifrarensíma, aukning á ákveðinni tegund hvítra blóðkorna [eosinophilia] og/eða eitlastækkun) (sjá kafla 2)
- gallblöðrukvillar (gallsteinar og gallblöðrubólga)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

- QTc lenging (óreglulegur hjartsláttur)
- óeðlilegt göngulag
- búgur, hjartsláttarónot
- lifrar- og miltisstækkun
- vessablöðruútbrot, exem, æðavíkkun
- Stevens Johnson heilkenni (ofnæmisviðbrögð m.a. alvarleg húðútbrot, hár hiti og eitlastækkun) (sjá kafla 2)
- vöðvakvilli (einkenni frá vöðvum sem ekki eru af völdum líkamsræktar)
- verkur í nýrum

Sjúklingar með dreyrasyki tegund A eða B geta orðið varir við aukna blæðingu.

Greint hefur verið frá blóðsykurhækkun og sykursýki getur komið fram eða versnað hjá sjúklingum sem taka próteasahemla. Einnig hefur verið greint frá óvenjulegum hjartslætti hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem nota REYATAZ.

Breytingar á fitu hafa sést hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með retróveirueyðandi lyfjum. Þessar breytingar eru m.a. aukin fita á efri hluta baks og á hálsi (buffalo hump), á brjósti og í kringum maga („bumba“). Einnig getur meðferðin valdið minnkaðri fitu á fót- og handleggjum svo og í andliti. Eins og er eru ástæður fyrir þessu og langtímaáhrif ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á REYATAZ

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum, öskjunni eða þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

REYATAZ inniheldur

- Virka innihaldsefnið er atazanavír. Hvert hylki inniheldur 200 mg atazanavír (sem súlfat).
- Önnur innihaldsefni eru m.a. krosþóvídón, mjólkursykureinhýdrat og magnesíumsterat. Í hylkinu sjálfu og blekinu eru matarlím, gljálakk, ammoníumhýdroxíð, símetikon, própýlenglýkól, indígókarín (E132) og títaníumtvíoxíð (E171).

Lýsing á útliti REYATAZ og pakkningastærðir

Hvert REYATAZ 200 mg hylki inniheldur 200 mg atazanavír. Ógegnsett, blátt hylki, á það er letrað með hvítu bleki „BMS 200 mg“ á annan helminginn og „3631“ á hinn helminginn.

REYATAZ 200 mg hörð hylki eru í glösum með 60 hylkjum.

REYATAZ 200 mg hörð hylki eru einnig í þynnupakkningum með 60 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi REYATAZ er:

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

Framleiðandi REYATAZ er:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: + 372 6827 400 Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

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

España

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 (1) 6311-833

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

REYATAZ 300 mg hörð hylki atazanavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um REYATAZ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota REYATAZ
3. Hvernig nota á REYATAZ
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á REYATAZ
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um REYATAZ og við hverju það er notað

REYATAZ er veirueyðandi (eða andretróveiru) lyf. Það er í flokki lyfja sem eru kölluð *próteasahemlar*. Þessi lyf hafa stjórn á HIV sýkingu (Human Immunodeficiency Virus) með því að stoppa prótein sem HIV þarf til að fjölga sér. Það dregur úr magni HIV í líkamanum og styrkir þannig ónæmiskerfið. Þannig dregur REYATAZ úr hættu á öðrum sjúkdómum sem tengjast HIV sýkingu.

REYATAZ hylki má nota handa fullorðnum og börnum 6 ára og eldri. Læknirinn hefur ávísað REYATAZ vegna þess að þú ert með HIV sýkingu sem veldur alnæmi (Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)).

Það er yfirleitt notað í samsettri meðferð með öðrum lyfjum sem ráðast gegn HIV sýkingu. Læknirinn ákveður hvernig samsett meðferð hentar þér best.

REYATAZ lækna ekki HIV sýkingu. Þú getur haldið áfram að fá sýkingar og önnur óþægindi tengd HIV sýkingu. Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri andretróveirumeðferð. Ræddu við lækninn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

2. Áður en byrjað er að nota REYATAZ

Ekki má nota REYATAZ

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir atazanavír eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla⁶).
- **ef þú ert með meðalalvarlegan/alvarlegan lifrarsjúkdóm.** Læknirinn metur alvarleika lifrarsjúkdómsins áður en ákveðið er hvort þú megir taka REYATAZ
- **ef þú tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:** sjá einnig *Notkun annarra lyfja samhliða REYATAZ*
 - rifampicin, sem er sýklalyf notað við berklum
 - astemízól eða terfenadín (algeng lyf við ofnæmi, hugsanlega fánleg án lyfseðils), cisaprid (notað við bakflæði, stundum kallað brjóstsviði), primózíd (notað við geðklofa), kinidín eða bepridíl (notað við hjartsláttartruflunum), ergotamín, dehydróergotamín, ergonavín, metýlergonavín (notað við höfuðverk) og alfuzosín (notað við blöðruháskirtilsstækkun)
 - quetiapín (notað við geðklofa, geðhvörfum og alvarlegu þunglyndi)

- lyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, náttúruilyf)
- triázólam, og mídazólam til inntöku (notað til að auðvelda fólki að sofna og/eða draga úr kvíða)
- simvastatín og lóvastatín (notað til að draga úr kólesteróli í blóði).

Ekki skal taka sildenafil til ásamt REYATAZ þegar sildenafil er notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi. Sildenafil er einnig notað við rístruflunum. Láttu lækninn vita ef þú notar sildenafil við rístruflunum.

Láttu lækninn vita ef eitthvað af þessu á við hjá þér.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá sumum sjúklingum áður en og þegar REYATAZ er notað. Leitið ráða hjá lækninn eða lyfjafræðingi áður en REYATAZ er notað, ganga skal úr skugga um að læknirinn viti eftirfarandi:

- ef þú ert með lifrabólgu B eða C
- ef þú ert með dreyrasýki tegund A eða B
- ef þú ert með sykursýki
- ef þú þarfnast blóðskilunar
- ef þú tekur getnaðarvarnatöflur
- ef þú tekur ómeprazol eða aðra prótónpumpuhamla, famotidín eða aðra H₂-viðtakablokka (notaðir við sjúkdómum sem tengjast magasýru)
- ef þú tekur eftir breytingu á líkamsfitu. Breyting á dreifingu líkamsfitu, fituaukning eða -minnkun getur orðið hjá sjúklingum sem fá meðferð með retróveirueyðandi lyfjum.

Greint hefur verið frá nýrnasteinum hjá sjúklingum sem taka REYATAZ. Ef merki eða einkenni nýrnasteina koma fram (verkur í síðu, blóð í þvagi, verkur við þvagli) skaltu samstundis láta lækninn vita.

Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta merki eða einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að and-HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu lækninum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja lækninum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamspýngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja lækninum frá því.

Gallrauðadreyri (aukið magn bilirúbíns í blóði) hefur komið í ljós hjá sjúklingum sem fá REYATAZ. Það getur lýst sér með lítilsháttar gulleitri húð eða augnhvítu. Ef þessi einkenni koma fram skaltu láta lækninn vita.

Greint hefur verið frá alvarlegum húðútbrotum, m.a. Stevens-Johnson heilkenni hjá sjúklingum sem nota REYATAZ. Ef útbrot koma fram skaltu tafarlaust láta lækninn vita.

Ef þú tekur eftir breytingu á hjartslætti skaltu láta lækninn vita.

Börn og unglingar

Börn 6 ára og eldri sem eru að minnsta kosti 15 kg og geta gleypst hylki mega taka REYATAZ hylki (sjá Hvernig taka á REYATAZ).

Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með hjartastarfsemi hjá börnum sem fá REYATAZ. Læknirinn ákveður það.

Notkun annarra lyfja samhliða REYATAZ

Ekki má taka REYATAZ með ákveðnum lyfjum. Þessi lyf eru talin upp í byrjun kafla 2.

Til eru lyf sem ekki á að nota samtímis REYATAZ. Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega er mikilvægt að nefna eftirtalin lyf:

- önnur lyf við HIV sýkingu
- boceprevír (notað við lifrabólgu C)
- síldenafil, vardenafil eða tadalafil (lyf við rístruflunum)
- ef þú notar getnaðarvarnatöflur ásamt REYATAZ, skaltu tryggja að þú takir þær nákvæmlega samkvæmt leiðbeiningum læknisins og að þú sleppir ekki úr skammti
- öll lyf sem eru notuð við sjúkdómum sem tengjast magasýru (t.d. sýrubindandi lyf, H₂ blokkar og prótónpumpuþemlar)
- blóðþrýstingsslækkandi lyf, lyf sem hægja á hjartslætti eða við hjartsláttartruflunum
- atorvastatín, pravastatín og flúvastatín (notað til að draga úr kólesteróli í blóði)
- salmeteról (notað við astma)
- nevirapín og efavírenz (notað við HIV sýkingu)
- cýclósporín, tacrolímus og sirólímus (ónæmisbælandi lyf)
- ákveðin sýklalyf (rífabútín, clarithrómycín)
- ketókónazól, ítrakónazól og vorikónazól (sveppalyf)
- warfarín (blóðþynningarlyf, notað til að koma í veg fyrir blóðkekki)
- karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbítal, lamotrigín (flogaveikilyf)
- irinótecan (krabbameinslyf)
- róandi lyf (t.d. mídazólám sem stungulyf)
- búprenorfín (notað við ópíumfíkn og verkjum).

Nokkur lyf geta milliverkað við rítónavír, lyf sem er tekið ásamt REYATAZ. Mikilvægt er að láta lækninn vita ef þú færð flúttikasón eða búdesóníð (gefið í nef eða með innöndun við ofnæmi eða astma).

Notkun REYATAZ með mat eða drykk

Mikilvægt er að taka REYATAZ með mat (máltíð eða staðgóðum bita milli mála) þar sem það stuðlar að bættu frásogi lyfsins.

Meðganga og brjóstgjöf

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Ræddu einnig við lækninn um brjóstgjöf. Sjúklingar sem taka REYATAZ eiga ekki að vera með barn á brjósti. Konum sem smitaðar eru með HIV er ráðlagt frá að vera með barn á brjósti því veiran getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir svima eða vönkun skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.

REYATAZ inniheldur laktósa

Ef þú ert með óþol fyrir einhverjum sykurtegundum (t.d. mjólkursykri) skaltu hafa samband við lækninn áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á REYATAZ

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum. Þannig getur þú verið viss um að fullum áhrifum sé náð og minni líkur eru á að veiran myndi ónæmi fyrir meðferðinni.

Ráðlagður skammtur af REYATAZ hylkjum fyrir fullorðna er 300 mg einu sinni á sólarhring með 100 mg rítónavír einu sinni á dag með mat, í samsettri meðferð með öðru lyfi gegn HIV sýkingu. Læknirinn getur breytt skammti REYATAZ til samræmis við meðferðina.

Læknirinn ákveður réttan skammt fyrir börn (frá 6 ára til yngri en 18 ára) miðað við þyngd. Skammtur af REYATAZ hylkjum er ákvarðaður út frá líkamsþyngd barnsins og á að taka einu sinni á sólarhring með mat og 100 mg rítónavír eins og sýnt er hér fyrir neðan:

Líkamsþyngd (kg)	REYATAZ skammtur einu sinni á sólarhring (mg)	Rítónavír skammtur* einu sinni á sólarhring (mg)
15 til minna en 20	150	100
20 til minna en 40	200	100
að minnsta kosti 40	300	100

*Nota má rítónavír hylki, töflur eða mixtúru.

Engar skammtaráðleggingar eru fyrir REYATAZ hjá börnum yngri en 6 ára eða sem eru minna en 15 kg.

REYATAZ hylkin á að taka með mat (máltíð eða staðgóðum bita milli mála). Hylkin á að gleypa heil. **Hylkin á ekki að opna.**

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of stór skammtur af REYATAZ er tekinn fyrir slysi skaltu samstundis leita ráða hjá læknum eða næsta sjúkrahúsi.

Ef gleymist að taka REYATAZ

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann eins fljótt og hægt er, með mat og næsta skammt síðan samkvæmt áætlun. Ekki taka skammtinn sem gleymdist ef tími er nokkurn veginn kominn til að taka næsta skammt. Bíddu og taktu næsta skammt á réttum tíma. Ekki á að tvöfalda næsta skammt.

Ef hætt er að nota REYATAZ

Ekki á að hætta að taka REYATAZ án þess að tala við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá REYATAZ getur haft aukaverkanir. Við meðhöndlun á HIV sýkingum er ekki alltaf auðvelt að segja til um hvaða áhrif eru af völdum REYATAZ, vegna annarra lyfja eða vegna sjúkdómsins sjálfs. Þess vegna er mjög mikilvægt að segja læknum frá öllum breytingum á heilsufari.

Sjúklingar sem hafa fengið meðferð með REYATAZ hafa greint frá eftirtöldum aukaverkunum:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

- höfuðverkur
- gul augnhvíta (merki um gulu)
- uppköst, niðurgangur, kviðverkir (magaverkir eða óþægindi), ógleði, meltingartruflanir (tregða)
- gula, gul húð eða augnhvíta
- útbrot

- heilkenni fitukyrkings (líkamsbreytingar vegna fitudreifingar, fitusöfnunar, eða fitutaps) örmögnun

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- torsades de pointes (lífshættulegur, óreglulegur hjartsláttur)
- einkenni frá úttaugum (dofi, máttleysi, náladofi eða verkur í hand- og fótleggjum)
- ofnæmisviðbrögð
- sykursýki (líkaminn getur ekki fjarlægt sykur úr blóði)
- blóðsykurhækkun (of mikill sykur í blóði)
- þróttleysi (óvenjuleg þreyta eða máttleysi)
- þyngdarminnkun, þyngdaraukning, lystarleysi, aukin matarlyst
- þunglyndi, kvíði, svefnerfiðleikar
- vistarfiring, minnisleysi, sundl, svefnhöfgi, óvenjulegir draumar
- yfirlið, háþrýstingur
- mæði (andnað)
- brisbólga, magabólga, munnslímusæri (sár í munn), breyting á bragðskyni, vindgangur, munnþurrkur, þaninn kviður
- lifrabólga
- ofnæmisbjúgur (veruleg bólga í húð og öðrum vefjum yfirleitt á vörum eða augum)
- ofsakláði, hárlos, kláði
- vöðvarýrnun, liðverkir, vöðvaverkir
- nýrasteinkvilli (myndun nýrnasteina), millivefsbólga nýrna (nýrnabólga), blóðmiga, próteinmiga (umframmagn próteina í þvagi) óeðlilega tíð þvaglát
- brjóstastækkun hjá körlum
- brjóstverkur, lymfa (almenn vanlíðan), hiti
- svefnerfiðleikar
- alvarleg húðútbrot (ofnæmisviðbrögð m.a. útbrot, hár hiti, blóðpróf sem sýna hækkuð gildi lifrarensíma, aukning á ákveðinni tegund hvítra blóðkorna [eosinophilia] og/eða eitlastækkun) (sjá kafla 2)
- gallblöðrukvillar (gallsteinar og gallblöðrubólga)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

- QTc lenging (óreglulegur hjartsláttur)
- óeðlilegt göngulag
- búgur, hjartsláttarónot
- lifrar- og miltisstækkun
- vessablöðruútbrot, exem, æðavíkkun
- Stevens Johnson heilkenni (ofnæmisviðbrögð m.a. alvarleg húðútbrot, hár hiti og eitlastækkun) (sjá kafla 2)
- vöðvakvilli (einkenni frá vöðvum sem ekki eru af völdum líkamsræktar)
- verkur í nýrum

Sjúklingar með dreyrasyki tegund A eða B geta orðið varir við aukna blæðingu.

Greint hefur verið frá blóðsykurhækkun og sykursýki getur komið fram eða versnað hjá sjúklingum sem taka próteasahemla. Einnig hefur verið greint frá óvenjulegum hjartslætti hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem nota REYATAZ.

Breytingar á fitu hafa sést hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með retróveirueyðandi lyfjum. Þessar breytingar eru m.a. aukin fita á efri hluta baks og á hálsi (buffalo hump), á brjósti og í kringum maga („bumba“). Einnig getur meðferðin valdið minnkaðri fitu á fót- og handleggjum svo og í andliti. Eins og er eru ástæður fyrir þessu og langtímaáhrif ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á REYATAZ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum, öskjunni eða þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

REYATAZ inniheldur

- Virka innihaldsefnið er atazanavír. Hvert hylki inniheldur 300 mg atazanavír (sem súlfat).
- Önnur innihaldsefni eru m.a. krosþóvídón, mjólkursykureinhýdrat og magnesíumsterat. Í hylkinu sjálfu og blekinu eru matarlím, gljálakk, ammoníumhýdroxíð, símetikon, rautt járnnoxíð, svart járnnoxíð, gult járnnoxíð, própýlenglýkól, indígókarmín (E132) og títaníumtvíoxíð (E171).

Lýsing á útliti REYATAZ og pakkningastærðir

Hvert REYATAZ 300 mg hylki inniheldur 300 mg atazanavír. Ógegnsett, rautt og blátt hylki, á það er letrað með hvítu bleki „BMS 300 mg“ á annan helminginn og „3622“ á hinn helminginn.

REYATAZ 300 mg hörð hylki eru í glösum með 30 hylkjum. Eitt eða þrjú glös með 30 hörðum hylkjum í öskju.

REYATAZ 300 mg hörð hylki eru einnig í þynnupakkningum með 30 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi REYATAZ er:

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

Framleiðandi REYATAZ er:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: + 372 6827 400 Tlf: + 47 67 55 53 50

Norge**Ελλάδα**

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Portugal

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

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 (1) 6311-833

România

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

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.