

Reyataz®

R F_f

Bristol-Myers Squibb

Kapsel, hård 200 mg

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

Antivirala medel för systemiskt bruk, proteashämmare.

Aktiv substans:

Atazanavir

ATC-kod:

J05AE08

Läkemedel från Bristol-Myers Squibb omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Reyataz® kapsel, hård 100 mg, 150 mg, 200 mg och 300 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 25 augusti 2023.

Indikationer

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

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

Valet av REYATAZ för behandlingserfarna vuxna och pediatrika patienter skall baseras på resistentestning och behandlingshistorik (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Kontraindikationer

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

REYATAZ är kontraindicerad hos patienter med svår leverinsufficiens (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). REYATAZ med ritonavir är kontraindicerad hos patienter med måttlig leverinsufficiens (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

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

Samtidig administrering med rifampicin (se avsnitt Interaktioner).

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

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

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

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

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

Samtidig administrering med apalutamid (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

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

Dosering

Vuxna

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

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

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

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

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

^a Ritonavir kapslar, tabletter eller oral lösning.

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

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

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs. REYATAZ med ritonavir rekommenderas inte till patienter som får hemodialys (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

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

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

Graviditet och postpartum.

Under andra och tredje trimestern av graviditeten:

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

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

- Om tenofovirdisoproxil eller en H₂-receptorantagonist behövs, bör en dosökning till REYATAZ 400 mg med ritonavir 100 mg med terapeutisk läkemedelsövervakning övervägas (se avsnitt Graviditet och Farmakokinetik).

- Användning av REYATAZ med ritonavir rekommenderas ej hos gravida patienter som får både tenofovirdisoproxil och en H₂-receptorantagonist.

(Se även avsnitt Varningar och försiktighet Utsättning av ritonavir endast under restriktiva villkor).

Under postpartum:

Efter en möjlig minskning av atazanavirexponeringen under andra och tredje trimestern, kan atazanavirexponeringen öka under de två första månaderna efter födseln (se avsnitt Farmakokinetik). Därför ska postpartumpatienter noga övervakas för biverkningar.

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

Pediatriska patienter (yngre än 3 månader)

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

Administreringssätt

För oral användning. Kapslarna skall sväljas hela.

Varningar och försiktighet

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

Patienter med annan samtidig sjukdom

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

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

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

QT-prolongering: Dosrelaterade asymptomatiska förlängningar i PR-intervallet har observerats i kliniska studier med REYATAZ. Försiktighet bör iaktas med läkemedel som är kända för att inducera PR-förlängningar. Hos patienter med överledningsproblem (av andra gradens eller högre atrioventrikulärt eller komplext grenblock), bör REYATAZ användas med försiktighet och endast om fördelarna överstiger risken (se avsnitt Farmakodynamik). Särskild försiktighet bör iaktas när REYATAZ förskrivs tillsammans

med läkemedel som har potential att öka QT-intervallet och/eller hos patienter med tidigare existerande riskfaktorer (bradykardi, medfött långt QT, elektrolytobalans (se avsnitt Biverkningar och Prekliniska uppgifter).

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

Vikt och metabola parametrar

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

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

Hyperbilirubinemi

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

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

Utsättning av ritonavir endast under restriktiva villkor

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

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

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

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

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

Kolelitiasis

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

Kronisk njursjukdom

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

Nefrolitiasis

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekros

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

Hudutslag och relaterade syndrom

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

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

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

Interaktioner med andra läkemedel

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

Samtidig administrering av REYATAZ och nevirapin eller efavirenz rekommenderas inte (se avsnitt Interaktioner). Om samtidig användning av REYATAZ och en NNRTI är nödvändig kan dosökning övervägas för både REYATAZ och ritonavir till 400 mg respektive 200 mg, i kombination med efavirenz tillsammans med noggrann klinisk övervakning.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population

Säkerhet

Asymtomatisk förlängning av PR-intervallet var mer frekvent hos pediatrika patienter än hos vuxna. Asymtomatisk AV-blockering av första och andra graden har rapporterats hos pediatrika patienter (se avsnitt Biverkningar). Försiktighet bör iakttas med läkemedel som är kända för att inducera PR-förlängningar. Hos pediatrika patienter med överledningsproblem (av andra gradens eller högre

atrioventrikulärt eller komplext grenblock), bör REYATAZ användas med försiktighet och endast om fördelarna överstiger riskerna. Övervakning av hjärtat rekommenderas vilket baseras på kliniska fynd (t.ex. bradykardi).

Effekt

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

Hiälpämnen

Laktos

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

Interaktioner

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

Atazanavir metaboliseras i levern via CYP3A4. Det hämmar CYP3A4. REYATAZ är därför kontraindicerat i kombination med läkemedel som är substrat för CYP3A4 och har ett smalt terapeutiskt index: quetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil, triazolam, oralt administrerat midazolam, lomitapid och ergotalkaloider, särskilt ergotamin och dihydroergotamin (se avsnitt Kontraindikationer).

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

Övriga interaktioner

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

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

Tabell 2: Interaktioner mellan REYATAZ och andra läkemedel

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion	Rekommendationer rörande samtidig administrering
MEDEL MOT HEPATIT C		
Grazoprevir 200 mg QD (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir AUC: ↑43% (↑30% ↑57%)	Samtidig administrering av REYATAZ och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerat på grund av den

	Atazanavir C_{max}: ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C_{min}: ↑23% (↑13% ↑134%) Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C_{max}: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C_{min}: ↑1064% (↑696% ↑1602%) Grazoprevirkoncentrationerna ökade kraftigt vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir.	signifikanta ökningen av plasmakoncentrationerna av grazoprevir och den potentiellt associerade riskökningen för ALAT-stegringar (se avsnitt Kontraindikationer).
Elbasvir 50 mg QD (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C_{max}: ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C_{min}: ↑15% (↑2% ↑29%) Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C_{max}: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C_{min}: ↑545% (↑451% ↑654%) Elbasvirkoncentrationerna ökade vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir.	
Sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg endos* (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)	Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%) Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%) Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%) *Ingen farmakokinetisk interaktion i intervallet 70-143%	Samtidig administrering av REYATAZ med produkter som innehåller voxilaprevir förväntas öka koncentrationen av voxilaprevir. Samtidig administrering av REYATAZ med regimer som innehåller voxilaprevir rekommenderas inte.

	Effekten av atazanavir och ritonavir exponering har inte studerats. Förväntat: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir Interaktionsmekanismen mellan REYATAZ/ritonavir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir är hämning av OATP1B, P-gp, och CYP3A.	
Glecaprevir 300 mg/ pibrentasvir 120 mg QD (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD)	Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%) *Effekter på atazanavir och ritonavir efter första dosen av glecaprevir och pibrentasvir har rapporterats.	Samtidig administrering av REYATAZ med fast doskombination av glecaprevir och pibrentasvir är kontraindicerad på grund av en potentiellt ökad risk för ALAT-stegring i samband med signifikant ökade plasmakoncentrationer av glecaprevir och pibrentasvir (se avsnitt Kontraindikationer).
TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMARE		
Tikagrelor	Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	Samtidig administrering av REYATAZ och tikagrelor rekommenderas inte på grund av en potentiell ökning av tikagrelors trombocyttaggregationshämmande effekt.
Klopidogrel	Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	Samtidig administrering med klopidogrel rekommenderas inte på grund av en potentiell minskning av klopidogrels trombocyttaggregationshämmande effekt.
Prasugrel	Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	Ingen dosjustering behövs när prasugrel administreras samtidigt som REYATAZ (med eller utan ritonavir).
ANTIRETROVIRALA MEDEL		

Proteashämmare: Samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir och andra proteashämmare har inte studerats, men kan förväntas öka exponeringen för andra proteashämmare. Sådan kombinationsbehandling rekommenderas därför inte.		
Ritonavir 100 mg QD (atazanavir 300 mg QD) Studier genomförda på hiv-infekterade patienter	Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* *I en kombinerad analys jämfördes atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg (n=33) med atazanavir 400 mg utan ritonavir (n=28). Interaktionsmekanismen mellan atazanavir och ritonavir är CYP3A4 hämning	Ritonavir 100 mg en gång per dag används som booster av atazanavirs farmakokinetik.
Indinavir	Indinavir är associerat med indirekt okonjugerad hyperbilirubinemi på grund av hämning av UGT.	Samtidig administrering av REYATAZ och indinavir rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Nukleosid/nukleotid omvänt transkriptashämmare (NRTI:er)		
Lamivudin 150 mg BID + zidovudin 300 mg BID (atazanavir 400 mg QD)	Ingen signifikant effekt på lamivudin- och zidovudinkoncentrationen observerades.	Baserat på dessa data och eftersom ritonavir inte förväntas ha en signifikant påverkan på NRTI:ernas farmakokinetik, förväntas samtidig administrering av dessa läkemedel och REYATAZ inte signifikant ändra exponeringen av de samtidigt administrerade läkemedlen.
Abakavir	Samtidig administrering av abakavir och REYATAZ förväntas inte att signifikant ändra exponeringen av abakavir.	
Didanosin (buffrade tabletter) 200 mg/stavudin 40 mg, båda endos (atazanavir 400 mg endos)	Atazanavir, samtidig administrering med ddl+d4T (fastande) Atazanavir AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C _{max} : ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C _{min} : ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanavir, doserat 1 h efter ddl+d4T (fastande) Atazanavir AUC: ↔3% (↓36% ↑67%)	Didanosin bör tas på fastande mage 2 timmar efter REYATAZ taget med föda. Den samtidiga administreringen av stavudin med REYATAZ förväntas inte att signifikant ändra exponeringen av stavudin.

	Atazanavir C_{max}: ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min}: ↔3% (↓39% ↑73%) Atazanavirkoncentrationen minskade kraftigt vid samtidig administrering med didanosin (buffrade tabletter) och stavudin. Interaktionsmekanismen är reducerad löslighet av atazanavir med ökat pH som beror på närvaron av antisyramedel hos didanosin buffrade tabletter. Ingen signifikant effekt på didanosin- och stavudinkoncentrationen observerades.	
Didanosin (enterokapslar) 400 mg endos (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Didanosine (med föda) Didanosine AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosine C_{max}: ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosine C_{min}: ↑25% (↓8% ↑69%) Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades vid samtidig administrering med didanosin enterokapslar, men administrering med föda minskade didanosinkoncentrationen.	
Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg QD (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD) 300 mg tenofovirdisoproxilfumarat motsvarar 245 mg tenofovirdisoproxil. Studier genomförda på hiv-infekterade patienter	Atazanavir AUC: ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanavir C_{max}: ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanavir C_{min}: ↓23% (↓43% ↑2%)* * I en kombinerad analys från ett flertal kliniska studier jämfördes atazanavir/ritonavir 300/100 mg, administrerat tillsammans med tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg (n=39), med atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33).	Vid samtidig administrering med tenofovirdisoproxilfumarat, rekommenderas att REYATAZ 300 mg ges tillsammans med ritonavir 100 mg och tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg (alla som engångsdos tillsammans med föda).

	Effekten av REYATAZ/ritonavir i kombination med tenofovirdisoproxilfumarat till behandlingserfarna patienter har visats i klinisk studie 045 och för behandlingsnaiva patienter i studie 138 (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik). Interaktionsmekanismen mellan atazanavir och tenofovirdisoproxilfumarat är okänd.	
Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg QD (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD) 300 mg tenofovirdisoproxilfumarat motsvarar 245 mg tenofovirdisoproxil.	Tenofovirdisoproxilfumarat AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovirdisoproxilfumarat C_{max}: ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovirdisoproxilfumarat C_{min}: ↑29% (↑21% ↑36%)	Patienter bör övervakas noggrant för tenofovirdisoproxilfumarat-associerade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen.
<i>Icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI:er)</i>		
Efavirenz 600 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (eftermiddag): alla administrerade med föda Atazanavir AUC: ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max}: ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min}: ↓42% (↓51% ↓31%)*	Samtidig administrering av efavirenz och REYATAZ rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Efavirenz 600 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 200 mg QD)	Atazanavir (eftermiddag): alla administrerade med föda Atazanavir AUC: ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C_{max}: ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C_{min}: ↔12% (↓16% ↑49%) */** *Vid jämförelse med REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg en gång per dag till kvällen utan efavirenz. Denna minskning av atazanavir C_{min} kan påverka effekten av atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen mellan efavirenz/atazanavir är CYP3A4 induktion. **baserat på historisk jämförelse.	

Nevirapin 200 mg BID (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD) Studie genomförd på hiv-infekterade patienter	Nevirapin AUC: ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapin C_{max}: ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapin C_{min}: ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanavir AUC: ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanavir C_{max}: ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanavir C_{min}: ↓59% (↓73% ↓40%)* *Vid jämförelse med REYATAZ 300 mg och ritonavir 100 mg utan nevirapin. Denna minskning av atazanavir C_{min}, kan påverka effekten av atazanavir negativt. Interaktionsmekanismen av nevirapin/atazanavir är CYP3A4 induktion.	Samtidig administrering av nevirapin och REYATAZ rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet)
<i>Integrashämmare</i>		
Raltegravir 400 mg BID (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC: ↑41% Raltegravir C_{max}: ↑24% Raltegravir C_{12hr}: ↑77% Mekanismen är hämning av UGT1A1.	Ingen dosjustering krävs för raltegravir.
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg BID (atazanavir 400 mg QD)	Klaritromycin AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromycin C_{max}: ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromycin C_{min}: ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klaritromycin 14-OH klaritromycin AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromycin C_{max}: ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromycin C_{min}: ↓62% (↓66% ↓58%)	Ingen rekommendation beträffande dosreduktion kan ges; försiktighet bör därför iakttas om REYATAZ kombineras med klaritromycin.

	Atazanavir AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max}: ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min}: ↑91% (↑66% ↑121%) En dosreduktion av klaritromycin kan resultera i subterapeutiska koncentrationer av 14-OH klaritromycin. Interaktionsmekanismen mellan klaritromycin/atazanavir är CYP3A4 hämning.	
ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol 200 mg QD (atazanavir 400 mg QD)	Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades.	Ketokonazol och itraconazol ska användas med försiktighet med REYATAZ/ ritonavir, höga doser av ketokonazol och itraconazol (>200 mg/dag) rekommenderas inte.
Itraconazol	Itraconazol är liksom ketokonazol både en potent hämmare och ett substrat av CYP3A4.	
	Baserat på data från andra boosterade proteashämmare och ketokonazol, där ketokonazol AUC visade 3-faldig ökning, förväntas REYATAZ/ritonavir öka ketokonazol- eller itraconazolkoncentrationen.	
Vorikonazol 200 mg BID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD) Personer med minst en funktionell CYP2C19-allel.	Vorikonazol AUC: ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazol C_{max}: ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazol C_{min}: ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanavir AUC: ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C_{max}: ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C_{min}: ↓20% (↓28% ↓10%) Ritonavir AUC: ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C_{max}: ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C_{min}: ↓25% (↓35% ↓14%)	Samtidig administrering av vorikonazol och REYATAZ med ritonavir rekommenderas inte, såvida inte en bedömning av patientens nytta/risk motiverar användandet av vorikonazol (se avsnitt Varningar och försiktighet). När vorikonazolbehandling är nödvändig bör, om möjligt, patientens CYP2C19- genotyp bestämmas. Därför, om kombinationen är oundviklig, rekommenderas följande baserat på CYP2C19 status: - hos patienter med minst en funktionell CYP2C19-allel rekommenderas noggrann klinisk övervakning av minskad effekt

	Hos majoriteten av patienterna med minst en funktionell CYP2C19-allel, förväntas en minskad exponering av både vorikonazol och atazanavir.	både för vorikonazol (kliniska tecken) och atazanavir (virologiskt svar). - hos patienter utan en funktionell CYP2C19 -allel rekommenderas noggrann klinisk och laboratorisk övervakning av vorikonazolassocierade biverkningar. Om genotypning inte är möjlig bör komplett övervakning av säkerhet och effekt utföras.
Vorikonazol 50 mg BID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD) Personer utan funktionell CYP2C19-allel.	Vorikonazol AUC: ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonazol C _{max} : ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazol C _{min} : ↑765% (↑571% ↑1020%) Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C _{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C _{min} ↓31% (↓46% ↓13%) Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C _{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C _{min} ↓19% (↓35% ↑1%) Hos en liten andel patienter utan funktionell CYP2C19-allel, förväntas signifikant ökad vorikonazolexponering.	
Flukonazol 200 mg QD (atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir- och flukonazolkoncentrationerna ändrades inte signifikant när REYATAZ/ritonavir administrerades samtidigt som flukonazol.	Ingen dosjustering är nödvändig för flukonazol och REYATAZ.
ANTIMYCOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifabutin 150 mg två gånger per vecka (atazanavir 300 mg och ritonavir 100 mg QD)	Rifabutin AUC: ↑48% (↑19% ↑84%)** Rifabutin C _{max} : ↑149% (↑103% ↑206%)** Rifabutin C _{min} : ↑40% (↑5% ↑87%)**	Vid samtidig administrering med REYATAZ är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg 3 gånger per vecka på bestämda dagar (exempelvis måndag-onsdag-fredag). Ökad uppföljning av

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

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

	Atazanavir C_{max}: ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C_{min}: ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
	*I jämförelse med atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD och tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg, allt givet som en engångsdos med föda. I jämförelse med atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg <i>utan tenofovirdisoproxilfumarat</i>, förväntas koncentrationerna av atazanavir att minska ytterligare med 20%. Interaktionsmekanismen är minskad löslighet av atazanavir eftersom magsäckens pH ökar med H₂-blockerare.	
Protonpumpshämmare		
Omeprazol 40 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (förmiddag): 2 h efter omeprazol Atazanavir AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C_{max}: ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C_{min}: ↓65% (↓71% ↓59%)	Samtidig administrering REYATAZ med ritonavir och protonpumpshämmare rekommenderas inte. Om kombinationen bedöms oundviklig, rekommenderas noggrann övervakning i kombination med en ökad dos av REYATAZ till 400 mg med 100 mg ritonavir; doser av protonpumpshämmare jämförbara med 20 mg omeprazol ska inte överskridas (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Omeprazol 20 mg QD (atazanavir 400 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (förmiddag): 1 h efter omeprazol Atazanavir AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir C_{max}: ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir C_{min}: ↓31% (↓46% ↓12%)* * Vid jämförelse med atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD. Sänkningen av AUC, C_{max} och C_{min} minskade inte när en ökad dos av REYATAZ/ritonavir (400/100 mg en gång dagligen) tillfälligt gavs skilt från omeprazol med 12 timmars intervall. Även om det inte studerats, är liknande	

	resultat att förvänta med andra protonpumpshämmare. Denna sänkning av atazanavirexponering kan ha en negativ påverkan på atazanavirs effekt. Interaktionsmekanismen är minskad löslighet av atazanavir eftersom magsäckens pH ökar med protonpumpshämmare.	
Antacida		
Antacida och läkemedel som innehåller buffert	Minskad plasmakoncentration av atazanavir kan bli följden av ökat pH i magsäcken om antacida, inklusive buffrade läkemedel, administreras tillsammans med REYATAZ.	REYATAZ bör administreras 2 timmar före eller 1 timme efter buffrade läkemedel.
ALFA 1-ADRENORECEPTORANTAGONIST		
Alfuzosin	Potentiell risk för förhöjda koncentrationer av alfuzosin som kan resultera i hypotension. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av REYATAZ och/eller ritonavir.	Samtidig administrering av alfuzosin med REYATAZ är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).
ANTIKOAGULANTIA		
<i>Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK)</i>		
Apixaban Rivaroxaban	Potentiell risk för förhöjda koncentrationer av apixaban och rivaroxaban som kan resultera i en ökad blödningsrisk. Interaktionsmekanismen är CYP3A4/P-gp-hämning av REYATAZ/ritonavir. Ritonavir är en stark hämmare av både CYP3A4 och P-gp. REYATAZ är en hämmare av CYP3A4. REYATAZ potentiella hämning av P-gp är inte känd och kan inte uteslutas.	Samtidig administrering av apixaban eller rivaroxaban och REYATAZ med ritonavir rekommenderas inte.
Dabigatran	Potentiell risk för förhöjda koncentrationer av dabigatran som kan resultera i en ökad blödningsrisk. Interaktionsmekanismen är P-gp-hämning. Ritonavir är en stark hämmare av P-gp.	Samtidig administrering av dabigatran och REYATAZ med ritonavir rekommenderas inte.

	REYATAZ potentiella hämning av P-gp är inte känd och kan inte uteslutas.	
Edoxaban	Potentiell risk för förhöjda koncentrationer av edoxaban som kan resultera i en ökad blödningsrisk. Interaktionsmekanismen är P-gp-hämning av REYATAZ/ritonavir. Ritonavir är en stark hämmare av P-gp. REYATAZ potentiella hämning av P-gp är inte känd och kan inte uteslutas.	Försiktighet bör vidtas då edoxaban används tillsammans med REYATAZ. Se avsnitt Dosering och Interaktioner i edoxabans SmPC för lämpliga doseringsanvisningar vid samtidig administrering av P-gp-hämmare.
Vitamin K-antagonister		
Warfarin	Samtidig administrering med REYATAZ kan tänkas öka eller minska koncentrationerna av warfarin.	Det rekommenderas att International Normalised Ratio (INR) övervakas noggrant under behandling med REYATAZ, särskilt vid behandlingens början.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin	REYATAZ kan öka plasmanivåerna av karbamazepin på grund av CYP3A4-hämning. På grund av karbamazepininducerande effekt, kan en minskning av REYATAZ-exponering inte uteslutas.	Karbamazepin ska användas med försiktighet i kombination med REYATAZ. Om nödvändigt, övervaka serumkoncentrationerna av karbamazepin och justera dosen därefter. Noggrann övervakning av patientens virologiska svar bör iakttas.
Fenytoin, fenobarbital	Ritonavir kan minska plasmanivåerna av fenytoin och/eller fenobarbital på grund av CYP2C9- och CYP2C19- induktion. På grund av fenytoin/fenobarbitalinducerande effekt, kan en minskning av REYATAZ-exponering inte uteslutas	Fenobarbital och fenytoin bör användas med försiktighet i kombination med REYATAZ/ritonavir. När REYATAZ/ritonavir ges samtidigt med antingen fenytoin eller fenobarbital, kan en dosjustering av fenytoin eller fenobarbital krävas. Noggrann övervakning av patientens virologiska svar bör iakttas.
Lamotrigin		

	Samtidig administrering av lamotrigin och REYATAZ/ritonavir kan minska plasmakoncentrationer av lamotrigin på grund av UGT1A4-induktion.	Lamotrigin bör användas med försiktighet i kombination med REYATAZ/ritonavir. Om nödvändigt, övervaka lamotriginkoncentrationerna och justera dosen därefter.
ANTINEOPLASTIKUM OCH IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
<i>Antineoplastikum</i>		
Apalutamid	Interaktionsmekanismen är CYP3A4 induktion av apalutamid och CYP3A4-hämning av atazanavir/ritonavir.	Samtidig administrering med REYATAZ (med eller utan ritonavir) är kontraindicerat på grund av risken för minskad atazanavir- och ritonavirplasmakoncentration med efterföljande förlust av virologiskt svar och möjlig resistens mot klassen proteashämmare (se avsnitt Kontraindikationer). Dessutom kan serumkoncentrationen av apalutamid öka vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir och leda till risk för allvarliga biverkningar såsom krampanfall.
Enkorafenib	Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	Undvik samtidig administrering av enkorafenib och REYATAZ (med eller utan ritonavir) på grund av risken för ökad enkorafenibplasmakoncentration och efterföljande risk för allvarliga biverkningar, som förlängning av QT intervallet. Om samtidig administrering av enkorafenib och REYATAZ (med eller utan ritonavir) inte kan undvikas ska enkorafenibdosen justeras enligt rekommendationerna för samtidig administrering med starka och måttliga CYP3A4 hämmare i produktresumén till enkorafenib.
Ivosidenib	Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	Undvik samtidig administrering av ivosidenib och REYATAZ (med eller utan ritonavir) på grund av risken för ökad ivosidenibplasmakoncentration och efterföljande risk för allvarliga biverkningar, som förlängning av QT-intervallet. Om samtidig administrering av ivosidenib och REYATAZ (med

		eller utan ritonavir) inte kan undvikas ska ivosidenibdosen justeras enligt rekommendationerna för samtidig administrering med starka och måttliga CYP3A4 hämmare i produktresumén till ivosidenib.
Irinotecan	Atazanavir hämmar UGT och kan störa metabolismen av irinotecan, vilket kan resultera i ökad irinotekantoxicitet.	Om REYATAZ administreras samtidigt med irinotecan bör patienterna noggrannt övervakas för biverkningar relaterade till irinotecan.
<i>Immunsuppressiva medel</i>		
Cyklosporin Takrolimus Sirolimus	Koncentrationer av dessa immunsuppressiva läkemedel kan ökas vid samtidig administrering med REYATAZ på grund av CYP3A4 hämning.	Mer frekvent bestämning av läkemedels-koncentrationer av dessa läkemedel rekommenderas tills plasmanivåerna har stabiliserats.
HJÄRT- OCH KÄRLMEDEL		
<i>Anti-arytmiska medel</i>		
Amiodaron, systemisk lidokain, kinidin	Koncentrationerna av dessa anti-arytmiska medel kan öka när de administreras samtidigt med REYATAZ. Interaktionsmekanismen hos amiodaron eller systemisk lidokain/atazanavir är CYP3A hämning. Kinidin har ett smalt terapeutiskt fönster och är kontraindicerat på grund av potential CYP3A hämning av REYATAZ.	Försiktighet bör iakttas och terapeutisk bestämning av koncentrationen rekommenderas vid tillgänglighet. Samtidig användning av kinidin är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).
<i>Kalciumkanalblockerare</i>		
Bepridil	REYATAZ bör inte användas i kombination med läkemedel som är CYP3A4 substrat och har ett smalt terapeutiskt index.	Samtidig administrering med bepridil är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).
Diltiazem 180 mg QD (atazanavir 400 mg QD)	Diltiazem AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C _{max} : ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C _{min} : ↑142% (↑114% ↑173%) Desacetyl-diltiazem AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetyl-diltiazem C _{max} : ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetyl-diltiazem C _{min} : ↑121% (↑102% ↑142%)	En initial dosminskning av diltiazem med 50% rekommenderas, med efterföljande titrering vid behov och EKG-övervakning.

	Ingen signifikant effekt på atazanavirkoncentrationen observerades. En ökning av det maximala PR-intervalllet sågs jämfört med enbart atazanavir. Samtidig administrering av diltiazem och REYATAZ/ritonavir har inte studerats. Interaktionsmekanismen mellan diltiazem/atazanavir är CYP3A4 hämning.	
Verapamil	Verapamils serumkoncentration kan ökas av REYATAZ på grund av CYP3A4 hämning.	Försiktighet bör iakttas när verapamil kombineras med REYATAZ.
KORTIKOSTEROIDER		
Dexametason och andra kortikosteroider (alla administreringsvägar)	Samtidig administrering med dexametason eller andra kortikosteroider som inducerar CYP3A kan resultera i förlust av behandlingseffekt av REYATAZ och utveckling av resistens mot atazanavir och/eller ritonavir. Alternativa kortikosteroider ska övervägas. Interaktionsmekanismen är CYP3A4 induktion av dexametason och CYP3A4 hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	Samtidig administrering med kortikosteroider (alla administreringsvägar) som metaboliseras av CYP3A, särskilt för långvarig användning, kan öka risken för utveckling av systemiska kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom och binjurebarksuppression. Den potentiella behandlingsnyttan kontra risken för systemiska kortikosteroideffekter ska övervägas. Vid samtidig administrering av kutant administrerade kortikosteroider som är känsliga för CYP3A hämning, se produktresumén till kortikosteroiden angående tillstånd eller användningsområden som ökar dess systemiska absorption.
Flutikasonpropionat intranasalt 50 µg 4 gånger dagligen under 7 dagar (ritonavir 100 mg kapslar BID) och inhalerade/nasala kortikosteroider	Plasmanivåerna för flutikason-propionat ökade signifikant, medan nivåerna på det egna kortisolet sänktes med ungefär 86% (90% konfidens intervall 82 – 89%). Större effekter kan förväntas då flutikason-propionat inhaleras. Systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats hos patienter som fått	Samtidig administrering av REYATAZ/ ritonavir och dessa glukokortikoider som metaboliseras via CYP3A4 rekommenderas inte såvida inte nyttan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt Varningar och försiktighet). En dosreducering av glukokortikoiden skall övervägas med noggrann övervakning av

	ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikason-propionat; detta kan också inträffa med andra kortikosteroider som metaboliseras via cytokrom P450 3A t.ex. budesonid. Hur plasmanivån av ritonavir påverkas av en hög systemisk flutikasonexponering är ännu inte känt. Interaktionsmekanismen är CYP3A4 hämning. Samtidig användning av REYATAZ (med eller utan ritonavir) och andra inhalerade/nasala kortikosteroider förväntas ge samma effekter.	lokal- och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid, vilken inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason). Dessutom, om utsättning av glukokortikoider skall ske, kan det behöva ske successivt under en längre period. Samtidig användning av inhalerade/nasala kortikosteroider och REYATAZ (med eller utan ritonavir) kan öka plasmakoncentrationen av inhalerade/nasala kortikosteroider. Använd med försiktighet. Överväg alternativ till inhalerade/nasala kortikosteroider, särskilt om användningen ska bli långvarig.
EREKTIL DYSFUNKTION		
<i>PDE-hämmare</i>		
Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Sildenafil, tadalafil och vardenafil metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering med REYATAZ kan resultera i ökade koncentrationer av PDE5-hämmaren och en ökning av PDE5-associerade biverkningar, inklusive hypotension, synförändringar och priapism. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning.	Patienter bör varnas för dessa möjliga biverkningar vid användning av PDE5-hämmare för erektil dysfunktion med REYATAZ (se avsnitt Varningar och försiktighet). Se även PULMONELL ARTERIELL HYPERTENSION i denna tabell för ytterligare information om samtidig administrering av REYATAZ med sildenafil.
RECEPTORANTAGONISTER TILL GONADOTROPINFRISÄTTANDE HORMON (GnRH)		
Elagolix	Interaktionsmekanismen är en förväntad ökning av elagolixexponeringen vid CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	Samtidig administrering av 200 mg elagolix två gånger dagligen och REYATAZ (med eller utan ritonavir) längre än en månad rekommenderas inte på grund av den potentiella risken för biverkningar som benförlust och förhöjda levertransaminaser. Begränsa samtidig administrering av 150 mg elagolix en gång dagligen och REYATAZ (med eller utan ritonavir) till 6 månader.
KINASHÄMMARE		
Fostamatinib		Samtidig administrering av fostamatinib och REYATAZ (med

	Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	eller utan ritonavir) kan öka plasmakoncentrationen av R406, fostamatinibs aktiva metabolit. Monitorera avseende toxicitet av R406-exponering som resulterar i dosrelaterade biverkningar som levertoxicitet och neutropeni. En sänkning av fostamatinibdosen kan vara nödvändig.
ÖRTPREPARAT		
Johannesört (<i>hypericum perforatum</i>)	Samtidig administrering av johannesört med REYATAZ kan förväntas resultera i en signifikant minskning av plasmanivåerna för atazanavir. Denna effekt kan bero på induktion av CYP3A4. Det föreligger risk för förlust av behandlingseffekt och utveckling av resistens (se avsnitt Kontraindikationer).	Samtidig administrering av REYATAZ med produkter som innehåller johannesört är kontraindicerat.
HORMONELLA PREVENTIVMEDEL		
Etinylestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Etinylestradiol AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Etinylestradiol C_{max}: ↓16% (↓26% ↓5%) Etinylestradiol C_{min}: ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimat AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C_{max}: ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C_{min}: ↑102% (↑77% ↑131%) Medan koncentrationen av etinylestradiol ökade med samtidig administrering av enbart atazanavir, på grund av att både UGT och CYP3A4 hämmas av atazanavir, blir nettoeffekten av atazanavir/ritonavir en minskning av etinylestradiolkoncentrationen på grund av den inducerande effekten av ritonavir. Ökningen av progestin-exponeringen kan leda	Om perorala preventivmedel administreras samtidigt med REYATAZ/ritonavir, rekommenderas att preventivmedlet innehåller minst 30 µg av etinylestradiol och att patienten blir uppmanad att iaktta strikt följsamhet med detta preventivmedels dosering. Samtidig administrering av REYATAZ/ritonavir med andra hormonella preventivmedel eller preventivmedel innehållande progestogener förutom norgestimat har inte studerats och bör därför undvikas. En alternativ säker preventivmetod rekommenderas.

	till relaterade biverkningar (t.ex. insulinresistens, dyslipidemi, akne och spotting), vilket eventuellt kan påverka följsamheten till behandlingen.	
Etinylestradiol 35 µg + noretisteron (atazanavir 400 mg QD)	Etinylestradiol AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Etinylestradiol C_{max}: ↑15% (↓1% ↑32%) Etinylestradiol C_{min}: ↑91% (↑57% ↑133%) Noretisteron AUC: ↑110% (↑68% ↑162%) Noretisteron C_{max}: ↑67% (↑42% ↑196%) Noretisteron C_{min}: ↑262% (↑157% ↑409%) Ökningen av progestin-exponeringen kan leda till relaterade biverkningar (t.ex. insulinresistens, dyslipidemi, akne och spotting), vilket eventuellt kan påverka följsamheten till behandlingen.	
LIPIDMODIFIERANDE MEDEL		
<i>HMG-CoA reductashämmare</i>		
Simvastatin Lovastatin	Simvastatin och lovastatin är synnerligen beroende av CYP3A4 för sin metabolism och samtidig administrering med REYATAZ kan resultera i ökade koncentrationer.	Samtidig administrering av simvastatin eller lovastatin med REYATAZ är kontraindicerad på grund av en ökad risk för myopati inklusive rabdomyolys (se avsnitt Kontraindikationer).
Atorvastatin	Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan också öka med atorvastatin som också metaboliseras av CYP3A4.	Samtidig administrering av atorvastatin och REYATAZ rekommenderas inte. Om användning av atorvastatin bedöms absolut nödvändig ska lägsta möjliga dos av atorvastatin användas under noggrann säkerhetsövervakning (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Pravastatin Fluvastatin	Även om inte studerat, så föreligger en potentiell risk för ökad exponering av pravastatin eller fluvastatin vid samtidig administrering med proteashämmare.	Försiktighet bör iakttas.

	Pravastatin metaboliseras inte av CYP3A4. Fluvastatin metaboliseras delvis av CYP2C9.	
Andra lipidmodifierande medel		
Lomitapid	Lomitapid är synnerligen beroende av CYP3A4 för sin metabolism och samtidig administrering av REYATAZ med ritonavir kan resultera i ökade koncentrationer.	Samtidig administrering av lomitapid och REYATAZ med ritonavir är kontraindicerad på grund av en potentiell risk för markant ökade transaminasnivåer och hepatotoxicitet (se avsnitt Kontraindikationer).
INHALERADE BETA-AGONISTER		
Salmeterol	Samtidig administrering med REYATAZ kan resultera i förhöjda koncentrationer av salmeterol och en ökning av salmeterol-associerade biverkningar. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av atazanavir och/eller ritonavir.	Samtidig administrering av salmeterol med REYATAZ rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet).
OPIOIDER		
Buprenorfin, QD, stabil underhållsdos (atazanavir 300 mg QD med ritonavir 100 mg QD)	Buprenorfin AUC: ↑67% Buprenorfin C _{max} : ↑37% Buprenorfin C _{min} : ↑69% Norbuprenorfin AUC: ↑105% Norbuprenorfin C _{max} : ↑61% Norbuprenorfin C _{min} : ↑101% Interaktionsmekanismen är CYP3A4 och UGT1A1 hämning. Atazanavirkoncentrationen (när det ges tillsammans med ritonavir) blev inte signifikant påverkad.	Samtidig administrering med REYATAZ tillsammans med ritonavir kräver klinisk övervakning av sedation och kognitiva effekter. En dosreduktion av buprenorfin kan övervägas.
Metadon, stabil underhållsdos (atazanavir 400 mg QD)	Ingen signifikant effekt på metadonkoncentrationen observerades. Med tanke på att låg dos av ritonavir (100 mg två gånger dagligen) inte har haft någon signifikant effekt på metadonkoncentrationen förväntas ingen interaktion om metadon administreras samtidigt med REYATAZ.	Ingen dosjustering är nödvändig om metadon administreras samtidigt med REYATAZ.
PULMONELL ARTERIELL HYPERTENSION		
<i>PDE5-hämmare</i>		
Sildenafil		

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

Om ritonavir sätts ut från den rekommenderade atazanavir boosterade behandlingsregimen (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Samma rekommendationer kring läkemedelsinteraktioner gäller förutom att:

- samtidig administrering rekommenderas inte med tenofovir, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, protonpumpshämmare och buprenorfin.
- samtidig administrering med famotidin rekommenderas inte, men om så krävs, bör atazanavir utan ritonavir administreras antingen 2 timmar efter famotidin eller 12 timmar före. Ingen enskild dos av famotidin bör överstiga 20 mg, och den totala dagliga dosen av famotidin bör inte överstiga 40 mg.
- behovet av att överväga att
 - samtidig administrering av apixaban, dabigatran eller rivaroxaban tillsammans med REYATAZ utan ritonavir kan påverka koncentration av apixaban, dabigatran eller rivaroxaban
 - samtidig administrering av vorikonazol och REYATAZ utan ritonavir kan påverka atazanavirkoncentrationen
 - samtidig administrering av flutikason och REYATAZ utan ritonavir kan öka flutikason koncentrationerna i förhållande till om flutikason ges ensamt

- om ett oralt p-piller administreras med REYATAZ utan ritonavir, rekommenderas det att det orala p-pillret innehåller högst 30 mikrogram av etinylestradiol
- ingen dosjustering av lamotrigin krävs

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

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

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

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

För doseringsrekommendation, se avsnitt Dosering och för farmakokinetiska data, se avsnitt Farmakokinetik .

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

Amning

Atazanavir har påvisats i bröstmjolk. För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattad säkerhetsprofil

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

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

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

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

Tabulerad lista med biverkningar

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

<i>Immunsystemet:</i>	mindre vanliga: överkänslighet
<i>Metabolism och nutrition:</i>	mindre vanliga: viktminskning, viktökning, anorexi, aptitökning
<i>Psykiska störningar:</i>	mindre vanliga: depression, desorientering, oro, sömnlöshet, sömnstörningar, onormala drömmar
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	vanliga: huvudvärk mindre vanliga: perifer neuropati, synkope, minnesförlust, yrsel, sömnighet, dysgeusi
<i>Ögon:</i>	vanliga: okulär gulsot
<i>Hjärtat:</i>	mindre vanliga: torsades de pointes ^a sällsynta: QTc förlängning ^a , ödem, palpitation
<i>Blodkärl:</i>	mindre vanliga: hypertension
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	mindre vanliga: dyspné
<i>Magtarmkanalen:</i>	vanliga: kräkningar, diarré, magont, illamående, dyspepsi

	mindre vanliga: pankreatit, gastrit, abdominal utspändhet aftös stomatit, flatulens, muntorrhet
<i>Lever och gallvägar:</i>	vanliga: gulsot; mindre vanliga: hepatit, kolelitis ^a , kolestas ^a sällsynta: hepatosplenomegali, kolecystit ^a
<i>Hud- och subkutan vävnad:</i>	vanliga: hudutslag mindre vanliga: erythema multiforme ^{a,b} , toxiska hudutslag ^{a,b} , DRESS syndrom (läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom) ^{a,b} , angioödem ^a , nässelutslag, alopeci, klåda sällsynta: Stevens-Johnson syndrom ^{a,b} , vesikulobullösa utslag, eksem, kärlutvidgning
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	mindre vanliga: muskelatrofi, artralgi, myalgi sällsynta: myopati
<i>Njurar och urinvägar:</i>	mindre vanliga: nefrolitiasis ^a , hematuri, proteinuri, pollakisuri, interstitiell nefrit, kronisk njursjukdom ^a ; sällsynta: njursmärtor
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	mindre vanliga: gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	vanliga: trötthet mindre vanliga: bröstorgssmärtor, sjukdomskänsla, pyrexia, asteni sällsynta: gångrubbning

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

^b Se beskrivning av utvalda biverkningar för ytterligare upplysningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

Metabola parametrar

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

Hudutslag och relaterade syndrom

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

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

Avvikelser i laboratorievärden

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

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

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

Pediatrisk population

I en klinisk studie AI424-020 med pediatriska patienter från 3 månader till < 18 års ålder som fick antingen det orala pulvret eller kapselformuleringen av REYATAZ så var den genomsnittliga behandlingstiden 115 veckor. Säkerhetsprofilen i denna studie var totalt sett jämförbar med vad som setts hos vuxna.

Asymtomatisk atrioventrikulär blockering av både första (23%) och andra graden (1%) rapporterades för pediatriska patienter. Den mest frekvent rapporterade avvikelser i laboratorievärden hos pediatriska patienter som fått REYATAZ var förhöjda värden total bilirubin ($\geq 2,6$ gånger ULN, grad 3-4), vilket återfanns hos 45% av patienterna.

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

Andra speciella populationer

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

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

Resistens

Antiretroviralt behandlingsnaiva vuxna patienter

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

Tabell 3: Nya substitutioner hos behandlingsnaiva patienter med terapisvikt på atazanavir + ritonavir (Studie 138, 96 veckor)	
Frekvens	Ny PI substitution (n=26) ^a
>20%	inga
10-20%	inga
^a Antal patienter med parade genotyper som klassificerades som virologisk svikt (HIV RNA $\geq$ 400 kopior/ml).	

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

Antiretroviralt behandlingserfarna vuxna patienter

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

Tabell 4: Nya substitutioner hos behandlingserfarna patienter med terapisvikt på atazanavir + ritonavir (Studie 045, 48 veckor)	
Frekvens	Ny PI substitution (n=35) ^{a,b}
>20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90
^a Antal patienter med parade genotyper som klassificerades som virologisk svikt (HIV RNA $\geq$ 400 kopior/ml).	
^b Tio patienter hade fenotypisk resistens mot atazanavir + ritonavir vid studiestart (foldchange [FC]>5.2-faldig). FC-känslighet i cellodlingar jämfört med vildtypspreferens analyserades med PhenoSense ^T ^M (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornien, USA)	

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

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

Kliniska resultat

Hos antiretroviralt behandlingsnaiva vuxna patienter

Studie 138 är en internationell, randomiserad, öppen, prospektiv, multicenterprövning med behandlingsnaiva patienter, där REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg en gång per dag) jämförs med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg två gånger dagligen). Var och en av de båda kombinationerna administrerades med en fast dos av tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin (300 mg/200 mg tabletter en gång per dag). REYATAZ/ritonavirgruppen visade liknande (inte sämre än) antiviral effekt jämfört med

lopinavir/ritonavirgruppen bedömt på andelen patienter med HIV RNA < 50 kopior/ml vid vecka 48 (Tabell 5).

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

Tabell 5: Effektnesultat i studie 138^a

	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg en gång per dag) n=440		lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100mg två gånger dagligen) n=443	
Parameter				
	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96
HIV RNA <50 kopior/ml, %				
Alla patienter ^d	78	74	76	68
Uppskattad differens [95% KI] ^d	Vecka 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Vecka 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Per protocol-analys ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Uppskattad differens ^e [95% KI]	Vecka 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Vecka 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV RNA <50 kopior/ml, % enligt utgångskarakt eristika ^d				
HIV RNA <100 000 kopior/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100 000 kopior/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4-tal <50 celler/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 till <100 celler/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 till <200 celler/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 celler/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
HIV RNA medelförändring från utvå ngsvä rdet, log ₁₀ kopior/ml				
Alla patienter	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 medelförändring från utvå ngsvä rdet, celler/mm ³				
Alla patienter	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 medelförändring från utvå ngsvä rdet, celler/mm ³ enligt utgångskarakt eristika				
HIV RNA <100 000 kopior/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100 000 kopior/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

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

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

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

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

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

^f Antal utvärderingsbara patienter.

Data kring utsättande av ritonavir från atazanavir boostrad behandlingsregim (se även avsnitt Varningar och försiktighet)

Studie 136 (INDUMA)

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

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

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

Hos antiretroviralt behandlingserfarna vuxna patienter

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

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

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

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

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

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

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

^d Konfidensintervall.

^e Antal utvärderingsbara patienter.

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

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

NA = icke tillämplig.

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

Efter 96 veckors behandling mötte medelförändringarna från utgångsvärdet i hiv RNA-nivåer för REYATAZ + ritonavir och lopinavir + ritonavir kriteriet för "non-inferiority" (inte sämre) baserat på observerade fall. Överensstämmande resultat erhöles med analysmetoden "last observation carried forward". Med "as

treated"-analysen där saknade värden exkluderades var andelen patienter med HIV RNA < 400 kopior/ml (< 50 kopior/ml) 84% (72%) för REYATAZ + ritonavir och 82% (72%) för lopinavir + ritonavir. Det är viktigt att notera att totalt 48% av patienterna var kvar i studien vid tidpunkten för 96 - veckors analysen.

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

Pediatrik population

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

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

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

Tabell 7: Effektresultat (pediatrika patienter från 6 års ålder till < 18 år) vid vecka 48 (studie AI424-020)		
Parameter	Behandlingsnaiva REYATAZ Kapsel/ritonavir (300 mg/100 mg en gång dagligen) n=16	Behandlingserfarna REYATAZ Kapslar/ritonavir (300 mg/100 mg en gång dagligen) n=25
Hiv RNA <50 kopior/ml, %^a		
Alla patienter	81 (13/16)	24 (6/25)
Hiv RNA <400 kopior/ml, %^a		
Alla patienter	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 medelförändring från utgångsvärdet, celler/mm³		
Alla patienter	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
Hiv RNA <50 kopior/ml enligt utvalda PI substitutioner vid studiestart,^c % (svarande/utvärderbara^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥4	NA	0 (0/3)

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

^b Antal utvärderingsbara patienter.

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

^d Inkluderar patienter med resistensdata vid studiestart.

NA = icke tillämplig.

Farmakokinetik

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

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

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

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

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

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

Eliminering: efter en engångsdos på 400 mg av 14 C-atazanavir, återfanns 79% respektive 13% av den totala radioaktiviteten i avföring respektive urin. Oförändrat läkemedel bidrog med cirka 20% respektive 7% av den administrerade dosen i avföring respektive urin. Genomsnittlig utsöndring i urin av oförändrat läkemedel var 7% efter 2 veckors dosering med 800 mg en gång per dag. Hos HIV-infekterade vuxna

patienter (n= 33, kombinerade studier) var den genomsnittliga halveringstiden inom doseringsintervallet för atazanavir 12 timmar vid steady state efter en dos på 300 mg en gång per dag med ritonavir 100 mg en gång per dag intaget samtidigt med en lätt måltid.

Speciella populationer

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

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

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

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

Graviditet

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

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

	atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg		
Farmakokinetisk parameter	2a trimestern (n=9)	3e trimestern (n=20)	efter förlossning ^a (n=36)
C _{max} ng/ml Geometriskt medelvärde (CV%)	3 729,09 (39)	3 291,46 (48)	5 649,10 (31)
AUC ng•h/ml Geometriskt medelvärde (CV%)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b	663,78 (36)	668,48 (50)	1 420,64 (47)

Geometriskt medelvärde (CV%)			
------------------------------	--	--	--

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

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

Pediatrisk population

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

Prekliniska uppgifter

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

Under *in vitro* studier, hämmades den klonade humana hjärtkaliumkanalen, hERG, med 15% vid en atazanavirkoncentration (30 μ M) motsvarande 30 gånger den fria läkemedelskoncentrationen vid C_{max} i människa. Liknande atazanavirkoncentrationer ökade aktionspotentialens duration (APD_{90}) med 13% i en Purkinjetrådsstudie på kanin. Elektrokardiografiska förändringar (sinus bradykardi, förlängning av PR-intervallet, förlängning av QT-intervallet och förlängning av QRS-komplexet) observerades endast i en initial 2-veckors toxicitetsstudie med oral tillförsel utförd på hund. Påföljande 9-månaders orala toxicitetsstudier på hundar visade inga substansrelaterade elektrokardiografiska förändringar. Den kliniska relevansen av dessa prekliniska data är okänd. Potentiella effekter på hjärtat hos människa med denna produkt kan inte uteslutas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar). Risken för PR-förlängning bör beaktas i händelse av överdosering (se avsnitt Överdosing).

I en studie på råtta med avseende på fertilitet och tidig fosterutveckling, påverkade atazanavir östruscykeln utan några effekter på parning eller fertilitet. Inga teratogena effekter observerades hos råtta eller kanin vid doser som var toxiska för moderdjuret. Hos dräktiga kaniner observerades synliga skador i mage och tarmar i döda eller döende honor vid doser, givna till modern, som var 2 till 4 gånger den högsta dosen som administrerades i den definitiva embryoutvecklingsstudien. Vid bedömning av pre- och postnatal utveckling på råtta såg en övergående minskning av kroppsvikten hos avkomman vid en för modern toxisk dos av atazanavir. Systemisk exponering för atazanavir vid doser som resulterade i toxicitet för modern var åtminstone lika med eller en aning högre än den som observerades hos människor som fått 400 mg en gång per dag.

Atazanavir var negativt i en Ames "reverse-mutation"-test men inducerade kromosomala avvikelser *in vitro* både i frånvaro och närvaro av metabolisk aktivering. I *in vivo* studier på råttor inducerade atazanavir inte

mikrokärnor i benmärg, DNA-skada i duodenum ("comet"-test), eller "unscheduledDNA repair" i levern vid plasma- och vävnadskoncentrationer överstigande de som var klastogena *in vitro*.

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

REYATAZ 100 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 100 mg atazanavir (som sulfat).

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

REYATAZ 150 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 150 mg atazanavir (som sulfat).

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

REYATAZ 200 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 200 mg atazanavir (som sulfat).

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

REYATAZ 300 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 300 mg atazanavir (som sulfat).

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

Förteckning över hjälpämnen

REYATAZ 100 mg hårda kapslar

Kapslarna innehåller: Krospovidon, Laktosmonohydrat, Magnesiumstearat

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

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

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

REYATAZ 150 mg hårda kapslar

Kapslarna innehåller: Krospovidon, Laktosmonohydrat, Magnesiumstearat

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

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

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

REYATAZ 200 mg hårda kapslar

Kapslarna innehåller: Krospovidon, Laktosmonohydrat, Magnesiumstearat

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

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

REYATAZ 300 mg hårda kapslar

Kapslarna innehåller: Krospovidon, Laktosmonohydrat, Magnesiumstearat

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

Vitt bläck innehållande:

Shellack, Titandioxid (E171), Ammoniumhydroxid, Propylenglykol, Simetikon

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25° C.

Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Hård kapsel.

REYATAZ 100 mg hårda kapslar

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

REYATAZ 150 mg hårda kapslar

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

REYATAZ 200 mg hårda kapslar

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

REYATAZ 300 mg hårda kapslar

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

Förpackningsinformation

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

10 x 6 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

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

10 x 6 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

60 kapsel/kapslar burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

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

10 x 6 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

60 kapsel/kapslar burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

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

30 kapsel/kapslar burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Kapsel, hård 150 mg

Kapsel, hård 200 mg

Kapsel, hård 300 mg