

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REYATAZ 200 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 200 mg atatsanaviiria (sulfaattina).

Apuaine: yksi kapseli sisältää 109,57 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Käytettävissä olevien virologisten ja kliinisten aikuisilla potilailla tehtyjen tutkimusten tulosten perusteella hoidosta ei ole hyötyä potilaille, joiden viruskannat ovat resistenttejä monille proteaasin estäjille (≥ 4 PI-mutaatiota). Tietoja käytöstä on hyvin rajoitetusti 6-vuotiailla tai sitä vanhemmilla, alle 18-vuotiailla lapsilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Aikuiset: suositeltu REYATAZ-kapseleiden annostus on 300 mg kerran vuorokaudessa yhdessä ritonaviirin (100 mg kerran vuorokaudessa) ja ruoan kanssa. Ritonaviiri tehostaa atatsanaviirin farmakokinetiikkaa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Pediatriiset potilaat

Pediatriiset potilaat (6-vuotiaat – alle 18-vuotiaat): REYATAZ-kapseleiden annos lapsille ja nuorille perustuu painoon, kuten taulukossa 1 on esitetty ja se ei saa ylittää suositeltua aikuisten annosta. REYATAZ-kapselit pitää ottaa ritonaviirin kanssa ja annos täytyy ottaa ruoan kanssa.

Taulukko 1: Pediatristen potilaiden (6-vuotiaat – alle 18-vuotiaat) annos, kun REYATAZ-kapseleita käytetään ritonaviirin kanssa

Kehonpaino (kg)	REYATAZ-annos kerran vuorokaudessa	ritonaviiriannos^a kerran vuorokaudessa
vähintään 15, alle 20	150 mg	100 mg ^b
vähintään 20, alle 40	200 mg	100 mg
vähintään 40	300 mg	100 mg

^a Ritonaviirikapselit, -tabletit tai -oraaliliuos.

^b Ritonaviiri-oraaliliuos: vähintään 80 mg:n ja enintään 100 mg:n annos voidaan antaa pediatriksille potilaille, jotka painavat vähintään 15 kg, mutta alle 20 kg, ja jotka eivät voi niellä ritonaviirikapseleita/tabletteja.

Saatavilla oleva tieto ei tue REYATAZin käyttöä yhdistelmähoitona pieniannoksisen ritonaviirin kanssa potilaille, joiden kehonpaino on alle 15 kg.

Pediatriset potilaat (alle 6-vuotiaat): REYATAZ-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 3 kuukauden–6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. REYATAZ-valmistetta ei pidä käyttää alle 3 kuukauden ikäisten lasten hoitoon turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi erityisesti mahdollisen kernikterus-riskin vuoksi.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen. REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmää ei suositella hemodialyysipotilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana:

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

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

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

Synnytyksen jälkeisenä aikana:

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

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

Antotapa: suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. kohta 6.1).

Kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Rifampisiin käyttö yhdessä REYATAZin ja pienen ritonaviiriannoksen yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

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

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

REYATAZ-hoitoa ei saa antaa mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien tuotteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaille on kerrottava, ettei nykyisten retroviruslääkkeiden ole osoitettu estävän HI-viruksen tarttumista muihin ihmisiin veren välityksellä tai seksuaalisessa kanssakäymisessä. Asianmukaisia varotoimenpiteitä on edelleen noudatettava.

REYATAZin ja ritonaviirin yhteiskäyttöä ei ole kliinisesti tutkittu suuremmilla ritonaviiriannoksilla kuin 100 mg kerran vuorokaudessa. Suuremmat ritonaviiriannokset saattaisivat muuttaa atatsanaviirin turvallisuusprofiilia (sydänvaikutukset, hyperbilirubinemia), joten niitä ei suositella.

Ritonaviiriannoksen nostamista 200 mg:aan kerran vuorokaudessa voidaan harkita ainoastaan silloin, kun atatsanaviiria ja ritonaviiria käytetään yhdessä efavirensin kanssa. Tällaisessa tapauksessa tarkka kliininen seuranta on taattava (ks. jäljempänä alakohta Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa).

Muut samanaikaiset sairaudet

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

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

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

REYATAZ-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmää ei kuitenkaan suositella hemodialyysipotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu annoksesta riippuvaa oireetonta PR-ajan pitenemistä REYATAZ-hoidon aikana. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä lääkkeitä, joiden tiedetään

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

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

Rasvakudoksen uudelleenjakautuminen ja aineenvaihdunnan häiriöt

Retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoon on liittynyt kehon rasvakudosten uudelleenjakautumista (lipodystrofiaa) HIV-potilailla. Toistaiseksi ei tiedetä, mitä pitkäaikaisvaikutuksia tällä on. Ilmiön syntymekanismia ei tunneta täysin. On arveltu, että viskeraalinen lipomatoosi liittyy proteaasin estäjiin sekä vastaavasti lipoatrofia nukleosidianalogityyppeisiin käänteiskopioijaentsyymeihin estäjiin. Kasvanut lipodystrofian vaara on liittynyt toisaalta tiettyihin potilaan ominaisuuksiin, esim. korkeaan ikään ja toisaalta lääkitykseen liittyviin asioihin, kuten antiretrovirushoidon pitkään keston sekä siihen liittyviin metabolisiin häiriöihin. Potilaan kliiniseen tutkimukseen tulee kuulua rasvakudoksen uudelleenjakautumiseen viittaavien merkkien arviointi.

Antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon (CART), myös REYATAZ-pohjaiseen (yhdessä ritonaviirin kanssa tai yksinään) retroviruslääkkeiden yhdistelmään, liittyy rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä. Seerumin lipidien ja verensokerin paastoarvojen mittaamista on syytä harkita. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisesti (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa REYATAZ (yhdessä ritonaviirin kanssa tai yksinään) on aiheuttanut vähemmän dyslipidemiaa kuin vertailuvalmisteet. Näiden löydösten kliinistä vaikutusta ei ole osoitettu sydän- ja verisuonitautiriskien spesifisten tutkimusten puuttuessa. Antiretroviraalisen lääkkeen valinta tulee tehdä lähinnä antiviraalisen tehon perusteella. Tutustumista dyslipidemian hoito-ohjeisiin suositellaan.

Hyperglykemia

Proteaasin estäjien käytön yhteydessä on esiintynyt uusia diabetes mellitus -tapauksia, hyperglykemiaa ja diabeteksen pahenemista. Joillakin näistä potilaista todettiin vaikea hyperglykemia, ja joissakin tapauksissa siihen liittyi myös ketoasidoosia. Monilla potilailla oli myös muita samanaikaisia sairauksia, ja joitakin niistä hoidettiin lääkkeillä, joiden käyttöön on liittynyt diabeteksen tai hyperglykemian kehittymistä.

Hyperbilirubinemia

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

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

Munuaiskivitauti

REYATAZ-hoitoa saavilla potilailla on esiintynyt munuaiskivitautia (ks. kohta 4.8). Hoidon keskeyttämistä tai lopettamista voidaan harkita, jos munuaiskivitaudin oireita tai löydöksiä havaitaan.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis carinii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Osteonekroosi

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

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

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

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

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

REYATAZ-valmisteen yhteiskäyttöä simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

REYATAZ-/ritonaviirivalmisteiden samanaikaista käyttöä yhdistelmähoitona tenofoviirin ja H₂-reseptorin salpaajan kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.5).

Laktoosi

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

Pediatriset potilaat

Turvallisuus

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

Teho

Atatsanaviiri/ritonaviiri ei tehoa sellaisiin viruskantoihin, joilla on useita resistenssiin vaikuttavia mutaatioita. Vaikka hyötyä ei voida odottaa aikuisilla, joilla on ≥ 4 PI-mutaatiota, voidaan ennakoida, että aikaisemmin hoitoa saaneilla lapsilla ei tavoiteltua hyötyä saavuteta edes alhaisemmillä PI-mutaatioiden määrillä (ks. kohta 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Muut yhteisvaikutukset

Atatsanaviiri/ritonaviiriyhdistelmän yhteisvaikutukset proteaasin estäjien, muiden retroviruslääkkeiden kuin proteaasin estäjien ja muiden lääkkeiden kuin retroviruslääkkeiden kanssa luetellaan seuraavissa

taulukoissa (“↑” = suurentunut, “↓” = pienentynyt, “↔” = ei muutosta). Sulkeissa on ilmoitettu 90 prosentin luottamusväli (CI), jos se on käytettävissä. Taulukossa 2 kuvattuihin tutkimuksiin osallistui terveitä tutkittavia, ellei toisin mainita. On tärkeää huomata, että monissa tutkimuksissa atatsanaviiria käytettiin ilman tehostusta, mikä ei ole atatsanaviirin hyväksyty käyttötapa.

Taulukko 2: REYATAZin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

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

<p>Efavirentsi 600mg x 1 (atatsanaviiri 400mg x 1 + ritonaviiri 200 mg x1)</p>	<p>Atatsanaviiri (iltap.): kaikki annettu ruoan kanssa Atatsanaviiri AUC ↔6 % (↓10 %; ↑26 %)*/** Atatsanaviiri C_{max} ↔9 % (↓5 %; ↑26 %)*/** Atatsanaviiri C_{min} ↔12 % (↓16 %; ↑49 %)*/** *Verrattuna yhdistelmään REYATAZ 300 mg / ritonaviiri 100 mg (kerran vuorokaudessa illalla) ilman efavirentsiä. Tämä atatsanaviirin C_{min}-arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Efavirentsin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon. ** perustuu historialliseen vertailuun.</p>	
<p>Nevirapiini 200 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p> <p>Tutkimus tehtiin HIV-potilailla</p>	<p>Nevirapiini AUC ↑26 % (↑17 %; ↑36 %) Nevirapiini C_{max} ↑21 % (↑11 %; ↑32 %) Nevirapiini C_{min} ↑35 % (↑25 %; ↑47 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↓19 % (↓35 %; ↑2 %)* Atatsanaviiri C_{max} ↔2 % (↓15 %; ↑24 %)* Atatsanaviiri C_{min} ↓59 % (↓73 %; ↓40 %)*</p> <p>*Verrattuna REYATAZ/ritonaviiri 300/100 mg -yhdistelmään ilman nevirapiinia. Tämä atatsanaviirin C_{min}-arvon lasku saattaa vaikuttaa negatiivisesti atatsanaviirin tehoon. Nevirapiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n induktioon.</p>	<p>Nevirapiinin samanaikaista käyttöä REYATAZin/ritonaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p><i>Integraasientsyymien estäjät</i></p>		
<p>Raltegraviiri 400 mg x 2 (atatsanaviiri/ritonaviiri)</p>	<p>Raltegraviiri AUC↑ 41 % Raltegraviiri C_{max}↑ 24 % Raltegraviiri C_{12h}↑ 77 %</p> <p>Mekanismi on UGT1A1:n esto.</p>	<p>Isentress-annosta ei tarvitse muuttaa.</p>

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

<p>Vorikonatsoli</p>	<p>REYATAZin/ritonaviirin ja vorikonatsolin yhteiskäyttöä ei ole tutkittu.</p> <p>Suun kautta annetun vorikonatsolin ja suun kautta annetun pienen ritonaviiriannoksen (100 mg) yhdistelmän tehoa tutkittiin terveillä tutkimushenkilöillä. Pienet ritonaviiriannokset (100 mg x 2) laskivat vorikonatsolin C_{max}-arvoa keskimäärin 24 % (90 %:n luottamusväli: ↓9 % – ↓36 %) ja AUC-arvoa keskimäärin 39 % (↓22 % – ↓52 %). Vorikonatsoli laski vähäisessä määrin ritonaviirin vakaan tilan C_{max}-arvoa, keskimäärin 24 % (90 %:n luottamusväli: ↓6 % – ↓39 %), ja AUC-arvoa, keskimäärin 14 % (↓26 % – ↑1 %).</p>	<p>Vorikonatsolin yhteiskäyttöä REYATAZin/ritonaviirin kanssa ei suositella, jollei hoidon hyöty-riskisuhteen arviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä (ks. kohta 4.4). Vorikonatsolin ja REYATAZin/ritonaviirin yhteiskäytön aikana potilasta on seurattava tarkoin haittatapahtumien ja/tai tehon häviämisen varalta.</p>
<p>Flukonatsoli 200 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviirin ja flukonatsolin pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi, kun REYATAZia/ritonaviiria annettiin samanaikaisesti flukonatsolin kanssa.</p>	<p>REYATAZin/ritonaviirin ja flukonatsolin annostusta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p>MYKOBAKTEERILÄÄKKEET</p>		
<p>Rifabutiini 150 mg x 2 viikossa (atatsanaviiri 300 mg x 1 ja ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Rifabutiini AUC ↑48 % (↑19 %; ↑84 %)** Rifabutiini C_{max} ↑149 % (↑103 %; ↑206 %)** Rifabutiini C_{min} ↑40 % (↑5 %; ↑87 %)**</p> <p>25-O-desasetyyli-rifabutiini AUC ↑990 % (↑714 %; ↑1361 %)** 25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{max} ↑677 % (↑513 %; ↑883 %)** 25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{min} ↑1 045 % (↑715 %; ↑1 510 %)**</p> <p>**Verrattuna rifabutiiniannokseen 150 mg x 1. Rifabutiinin ja 25-O-desasetyyli-rifabutiinin kokonais-AUC ↑119 % (↑78 %; ↑169 %).</p> <p>Tutkimuksissa ei ole osoitettu rifabutiinin vaikuttavan atatsanaviirin farmakokinetiikkaan.</p>	<p>REYATAZ/ritonaviiria käytettäessä, suositeltava rifabutiiniannos on 150 mg kolme kertaa viikossa tiettyinä viikonpäivinä (kuten esim. maanantai–keskiviikko–perjantai). Rifabutiiniin liittyviä haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja suonikalvoston tulehdusta, on syytä tarkkailla huolellisesti, sillä niiden esiintymisen tiedetään lisääntyneen rifabutiinia käytettäessä. Rifabutiiniannosta on syytä laskea 150 mg:aan kaksi kertaa viikossa potilailla, jotka eivät siedä annosta 150 mg kolme kertaa viikossa. On syytä muistaa, että annos 150 mg kaksi kertaa viikossa ei mahdollisesti ole optimaalinen ja voi sen vuoksi aiheuttaa rifamysiiniresistenssiriskin ja hoidon epäonnistumisen. Annosmuutoksia ei tarvita REYATAZ/ritonaviirin suhteen.</p>

Rifampisiini	Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori, ja sen on osoitettu pienentävän atatsanaviirin AUC-arvoa 72 %, mikä voi johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun pienentyneitä pitoisuuksia yritettiin korjata suurentamalla REYATAZin tai muiden ritonaviiriin yhdistettyjen proteaasin estäjien annosta, maksareaktioita esiintyi runsaasti.	Rifampisiinin käyttö yhdessä REYATAZin ja pienen ritonaviiriannoksen yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)
LIIKAHAPPOISUUTTA VÄHENTÄVÄT LÄÄKKEET		
<i>H₂-reseptorin salpaajat</i>		
Ilman tenofoviiria		
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1		Potilailla, jotka eivät käytä tenofoviiria, REYATAZ 300 mg / ritonaviiri 100 mg pitää H₂-reseptorin salpaajaa käyttää annoksella, joka ei ylitä annosta 20 mg x 2 famotidiinia tai sitä vastaavaa tasoa. Jos tarvitaan suurempaa H₂-reseptorin salpaajan annosta (esim. 40 mg x 2 famotidiinia tai vastaavaa tasoa), on harkittava REYATAZ/ritonaviiri annoksen suurentamista 300/100 mg:sta 400/100 mg:aan.
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↓18 % (↓25 %; ↑1 %) Atatsanaviiri C _{max} ↓20 % (↓32 %; ↓7 %) Atatsanaviiri C _{min} ↔1 % (↓16 %; ↑18 %)	
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↓23 % (↓32 %; ↓14 %) Atatsanaviiri C _{max} ↓23 % (↓33 %; ↓12 %) Atatsanaviiri C _{min} ↓20 % (↓31 %; ↓8 %)	
Terveillä vapaaehtoisilla atatsanaviiri/ritonaviiri suuremmalla annoksella 400/100 mg x 1		
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↔3 % (↓14 %; ↑22 %) Atatsanaviiri C _{max} ↔2 % (↓13 %; ↑8 %) Atatsanaviiri C _{min} ↓14 % (↓32 %; ↑8 %)	
Tenofoviirin (300 mg x 1) kanssa		
HIV-infektiopotilailla atatsanaviiri/ritonaviiri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1		Tenofoviiria käyttävät potilaat, REYATAZ/ritonaviirivalmisteiden samanaikaista käyttöä yhdistelmähoitona tenofoviirin ja H₂-reseptorin salpaajan kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.4). Jos REYATAZ/ritonaviirin yhdistelmähoito sekä tenofoviirin että H₂-reseptorin salpaajan kanssa on välttämätöntä, potilaan tilaa on seurattava tarkoin. REYATAZ-annoksen nostamista voidaan harkita 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa, mutta annosta on edelleen arvioitava.
Famotidiini 20 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↓21 % (↓34 %; ↓4 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↓21 % (↓36 %; ↓4 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↓19 % (↓37 %; ↑5 %)*	
Famotidiini 40 mg x 2	Atatsanaviiri AUC ↓24 % (↓36 %; ↓11 %)* Atatsanaviiri C _{max} ↓23 % (↓36 %; ↓8 %)* Atatsanaviiri C _{min} ↓25 % (↓47 %; ↑7 %)*	

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

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

SYÖPÄLÄÄKKEET JA IMMUNOSUPPRESSIIVISET AINEET		
<i>Syöpälääkkeet</i>		
Irinotekaani	Atatsanaviiri estää UGT:n toimintaa ja saattaa vaikuttaa irinotekaanin metaboliaan ja lisätä siten irinotekaanin toksisia vaikutuksia.	Jos REYATAZia/ritonaviiria annetaan samanaikaisesti irinotekaanin kanssa, potilaiden tilaa on seurattava tarkoin irinotekaanista johtuvien haittatapahtumien varalta.
<i>Immunosuppressiiviset aineet</i>		
Siklosporiini Takrolimuusi Sirolimuusi	Näiden immunosuppressiivisten aineiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti REYATAZin/ritonaviirin kanssa, mikä johtuu CYP3A4:n estymisestä.	Näiden lääkeaineiden terapeuttisia pitoisuuksia tulee seurata usein, kunnes pitoisuudet plasmassa ovat vakiintuneet.
SYDÄN- JA VERISUONILÄÄKKEET		
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Amiodaroni Systeeminen lidokaiini Kinidiini	Näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan yhtäaikaan REYATAZin/ritonaviirin kanssa. Amiodaronin tai systeemisen lidokaiinin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A:n estymiseen. Kinidiinillä on kapea terapeuttinen pitoisuusalue, eikä sitä saa käyttää samanaikaisesti REYATAZin/ritonaviirin aiheuttaman mahdollisen CYP3A:n estymisen vuoksi.	Varovaisuutta on syytä noudattaa ja seurata terapeuttisia pitoisuuksia, mikäli mahdollista. Kinidiinin samanaikainen käyttö ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).
<i>Kalsiuminestäjät</i>		
Bepридиili	REYATAZia/ritonaviiria ei saa antaa yhdessä sellaisten valmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen alue.	Samanaikainen käyttö bepridiilin kanssa ei ole sallittua (ks. kohta 4.3).

<p>Diltiatseemi 180 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)</p>	<p>Diltiatseemi AUC ↑125 % (↑109 %; ↑141 %) Diltiatseemi C_{max} ↑98 % (↑78 %; ↑119 %) Diltiatseemi C_{min} ↑142 % (↑114 %; ↑173 %)</p> <p>Desasetyyli-diltiatseemi AUC ↑165 %; (↑145 %; ↑187 %) Desasetyyli-diltiatseemi C_{max} ↑172 % (↑144 %; ↑203 %) Desasetyyli-diltiatseemi C_{min} ↑121 % (↑102 %; ↑142 %)</p> <p>Merkittävää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuden ei havaittu. Pisin PR-aika piteni enemmän kuin pelkkää atatsanaviiria annettaessa. Diltiatseemin yhteiskäyttöä REYATAZin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Diltiatseemin ja atatsanaviirin yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>Diltiatseemiannosta tulisi pienentää aluksi 50 % ja titrata tarvittaessa myöhemmin, ja EKG-käyrää on seurattava.</p>
<p>Verapamiili</p>	<p>REYATAZ/ritonaviiri saattavat nostaa verapamiilin pitoisuutta seerumissa CYP3A4:n estymisen vuoksi.</p>	<p>Varovaisuutta on noudatettava, jos verapamiilia annetaan yhtäaikaan REYATAZin/ritonaviirin kanssa.</p>
<p>KORTIKOSTEROIDIT</p>		
<p>Flutikasonipropionaatti nenän kautta 50 µg neljästi vuorokaudessa 7 vrk ajan (ritonaviiri 100 mg:n kapsleina x 2)</p>	<p>Flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa nousivat merkittävästi, kun taas kortisolitasot alenivat noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan suurempia, kun flutikasonipropionaatti annetaan inhalaationa. Systemisiä kortikosteroidivaikutuksia, myös Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa, on raportoitu potilailla, jotka saavat ritonaviiria samanaikaisesti inhalaationa tai nenän kautta annetun flutikasonipropionaatin kanssa. Tämä on mahdollista myös muiden P450 3A -reittiä metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budesonidin, käytön yhteydessä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei vielä tunneta. Yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.</p>	<p>REYATAZin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä glukokortikoidien kanssa ei suositella, paitsi jos hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin kortikosteroidin systeemisten vaikutusten riski (ks. kohta 4.4). Glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seurantaa on harkittava paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoniin). Lisäksi glukokortikoidihoitoa lopetettaessa voi olla tarpeen pienentää annosta vähitellen pitemmän ajan kuluessa.</p>

EREKTIOHÄIRIÖLÄÄKKEET		
<i>PDE5-estäjät</i>		
Sildenafilfiili, tadalafilfiili, vardenafiili	Sildenafilfiili, tadalafilfiili ja vardenafiili metaboloituvat CYP3A4-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö REYATAZin/ritonaviirin kanssa voi nostaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5:een liittyviä haittavaikutuksia, kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia. Tämä yhteisvaikutus perustuu CYP3A4:n estymiseen.	Potilaita on varoitettava näistä mahdollisista haittavaikutuksista, silloin kun he käyttävät PDE5-estäjää erektiohäiriön hoitoon samanaikaisesti REYATAZin/ritonaviirin kanssa (ks. kohta 4.4). Katso myös lisätietoja REYATAZin/ritonaviirin samanaikaisesta annosta sildenafiliin kanssa jäljempänä tässä taulukossa kohdasta KEUHKOVERENPAINETAUTI.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mäkikuisman samanaikainen käyttö REYATAZin/ritonaviirin kanssa voi pienentää merkittävästi atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa. Tämä vaikutus saattaa johtua CYP3A4:n induktiosta, ja se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.3).	REYATAZia/ritonaviiria ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa sisältävien valmisteiden kanssa

HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
<p>Etinyyliestradioli 25 µg + norgestimaatti (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Etinyyliestradioli AUC ↓19 % (↓25 %; ↓13 %) Etinyyliestradioli C_{max} ↓16 % (↓26 %; ↓5 %) Etinyyliestradioli C_{min} ↓37 % (↓45 %; ↓29 %)</p> <p>Norgestimaatti AUC ↑85 % (↑67 %; ↑105 %) Norgestimaatti C_{max} ↑68 % (↑51 %; ↑88 %) Norgestimaatti C_{min} ↑102 % (↑77 %; ↑131 %)</p> <p>Vaikka etinyyliestradiolin pitoisuus suureni, kun sitä käytettiin ainoastaan atatsanaviirin kanssa, mikä johtuu atatsanaviirin aiheuttamasta sekä UGT:n että CYP3A4:n estymisestä, niin nettovaikutuksena käytettäessä atatsanaviirin/ritonaviirin yhdistelmää oli etinyyliestradiolin pitoisuuden pieneneminen, mikä johtuu ritonaviirin indusoivasta vaikutuksesta.</p> <p>Progestiini-altistuksen suureneminen voi johtaa siihen liittyviin haittavaikutuksiin (esim. insuliiniresistenssi, dyslipidemia, akne ja tiputteluvuoto), jotka mahdollisesti vaikuttavat hoitomyöntyvyyteen.</p>	<p>Kun oraalista ehkäisyvalmistetta käytetään samanaikaisesti REYATAZin/ritonaviirin kanssa, suositellaan että oraalinen ehkäisyvalmiste sisältää vähintään 30 µg etinyyliestradiolia ja potilasta muistutetaan noudattamaan tarkasti ehkäisyvalmisteen annosteluun liittyviä hoito-ohjeita. REYATAZin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tai jotain muuta progestogeeniä kuin norgestimaattia sisältävien oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu ja sen vuoksi niitä on vältettävä. Vaihtoehtoista luotettavaa ehkäisykeinoa suositellaan.</p>
LIPIDIPITOISUUTTA PIENENTÄVÄT LÄÄKKEET		
<i>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</i>		
<p>Simvastatiini Lovastatiini</p>	<p>Simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia on erittäin riippuvainen CYP3A4-entsyymistä, joten niiden pitoisuudet voivat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti REYATAZin/ritonaviirin kanssa.</p>	<p>Simvastatiinin tai lovastatiinin samanaikaista käyttöä REYATAZin/ritonaviirin kanssa ei suositella, koska siihen liittyy suurentunut myopatian ja myös rabdomyolyysin vaara. Niiden sijasta suositellaan sellaista HMG-CoA-reduktaasin estäjää, joka ei metaboloidu CYP3A4:n välityksellä, kuten pravastatiinia tai fluvastatiinia.</p>
<p>Atorvastatiini</p>	<p>Atorvastatiini saattaa myös lisätä myopatian ja rabdomyolyysin vaaraa, sillä se metaboloituu myös CYP3A4:n välityksellä.</p>	<p>Varovaisuutta on noudatettava.</p>

INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	<p>REYATAZin/ritonaviirin samanaikainen anto saattaa suurentaa salmeterolipitoisuutta ja lisätä salmeteroliin liittyviä haittatapahtumia.</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin/ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.</p>	Salmeterolin samanaikaista antoa REYATAZin/ritonaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
OPIOIDIT		
Buprenorfiini, kerran vuorokaudessa, vakaa ylläpitoannos, (atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa + ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa)	<p>Buprenorfiini AUC ↑67 % Buprenorfiini C_{max} ↑37 % Buprenorfiini C_{min} ↑69 %</p> <p>Norbuprenorfiini AUC ↑105 % Norbuprenorfiini C_{max} ↑61 % Norbuprenorfiini C_{min} ↑101 %</p> <p>Yhteisvaikutusmekanismi on CYP3A4- ja UGT1A1-entsyymien estyminen. Atatsanaviirin pitoisuus ei merkitsevästi muutu.</p>	Samanaikainen käyttö edellyttää potilaan tarkkaa seurainta sedaation ja kognitiivisten vaikutusten havaitsemiseksi. Buprenorfiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.
Metadoni, vakaa ylläpitoannos (atatsanaviiri 400 mg vuorokaudessa)	<p>Metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkitsevää muutosta. Annettaessa pieni annos ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkitsevää muutosta, näihin tutkimustuloksiin perustuen yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa, jos metadoni annetaan yhdessä REYATAZ/ritonaviiriyhdistelmän kanssa.</p>	Annoksen sovittaminen ei ole välttämätön, jos metadoni annetaan yhdessä REYATAZ/ritonaviiriyhdistelmän kanssa.
KEUHKOVERENPAINETAUTI		
<i>PDE5-estäjät</i>		
Sildenafil	<p>Samanaikainen anto REYATAZin/ritonaviirin kanssa voi suurentaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5-estäjiin liittyviä haittatapahtumia.</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin/ritonaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n estymiseen.</p>	REYATAZin/ritonaviirin kanssa samanaikaisesti annettavalle sildenafilille ei ole vahvistettu turvallista ja tehokasta annosta keuhkoverenpainetaudin hoidossa. Keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä sildenafili on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Katso annostussuositukset kohdasta 4.2 ja farmakokineettiset tiedot kohdasta 5.2.

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö atatsanaviiri tai atatsanaviirin metaboliitit äidinmaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että atatsanaviiri erittyy maitoon. Yleisohje on, etteivät HIV-infektion saaneet naiset saisi imettää lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

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

b. Haittavaikutustaulukko

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

Immuunijärjestelmä:

melko harvinaiset: yliherkkyys

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

melko harvinaiset: diabetes^a, hyperglykemia^{a,b}, painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen

Psyykkiset häiriöt:

melko harvinaiset: masennus, desorientaatio, ahdistuneisuus, unettomuus, unihäiriö, poikkeavat unet

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

^aNämä haittavaikutukset on tunnistettu REYATAZin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa; niitä ei havaittu kliinisissä REYATAZ-tutkimuksissa. Esiintymistiheydet on arvioitu tilastolaskennallisesti niiden potilaiden kokonaismäärän perusteella, jotka saivat REYATAZia satunnaistetuissa, kontrolloiduissa ja muissa saatavilla olleissa kliinisissä tutkimuksissa (n = 2 321).

^bKs. lisätietoja kohdasta c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion (ks. kohta 4.4).

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

Retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa saaneilla HIV-potilailla on esiintynyt kehon rasvakudosten uudelleenjakautumista (lipodystrofiaa), mm. perifeerisen ja kasvojen ihonalaisen rasvan vähenemistä, lisääntynyttä vatsan ja sisäelinten rasvakudosta, rintojen hypertrofiaa ja rasvan kerääntymistä niskaan (biisonikyhmy).

Retroviruslääkkeiden yhteiskäyttöön on liittynyt metabolisia häiriöitä, kuten hypertriglyseridemiaa, hyperkolesterolemiaa, insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa ja veren laktaattipitoisuuden suurenemista (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

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

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

Laboratorioarvojen muutokset

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

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

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

d. Pediatriiset potilaat

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

e. Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on hepatiitti B ja/tai C

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

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: proteaasin estäjät, ATC-koodi: J05AE08

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

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

Resistenssi

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

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

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

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

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

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

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuiset potilaat

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

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

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

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

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

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

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

Kliiniset tulokset

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä

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

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

Taulukko 5: Tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksessa 138^a

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

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

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

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

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

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

^fArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

Aiemmin retroviruslääkitystä saaneet aikuispotilaat

Tutkimus 045 on satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa verrataan REYATAZin (300 mg kerran vuorokaudessa) ja ritonaviiriin (100 mg kerran vuorokaudessa) yhdistelmää REYATAZin (400 mg kerran vuorokaudessa) ja sakinaviiriin (1 200 mg kerran vuorokaudessa) yhdistelmään ja lopinaviiriin ja ritonaviiriin (kiinteä 400/100 mg:n annoskombinaatio kaksi kertaa vuorokaudessa) yhdistelmään.

Kaikkia yhdistelmähoitoja annetaan yhdessä tenofoviiriin (ks. kohdat 4.5 ja 4.8) ja yhden NRTI-lääkkeen kanssa potilaille, joilla vähintään kaksi aikaisempaa, proteaasin estäjää, NRTI- tai NNRTI-lääkettä sisältänyttä hoito-ohjelmaa oli osoittautunut virologisesti tehottomaksi. Satunnaistetut potilaat olivat aikaisemmin saaneet retroviruslääkitystä keskimäärin 138 viikkoa (proteaasin estäjiä), 281 viikkoa (NRTI-valmisteita) tai 85 viikkoa (NNRTI-valmisteita). Lähtötilanteessa 34 % potilaista sai proteaasin estäjiä ja 60 % sai NNRTI-valmisteita. REYATAZia + ritonaviiriä saaneen tutkimushaaran 120 potilaasta 15:llä (13 %) ja lopinaviiriä + ritonaviiriä saaneen haaran 123 potilaasta 17:llä (14 %) todettiin vähintään neljä PI-substituutioista L10, M46, I54, V82, I84 ja L90.

Tutkimuksen potilaista 32 prosentilla oli viruskanta, jossa esiintyi alle kaksi NRTI-substituutiota. Primaarinen tulosmuuttuja oli ajan suhteen korjattu ero HIV-RNA-määrän muutoksessa lähtötilanteen ja viikon 48 välillä (taulukko 6).

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

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

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

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

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

^dLuottamusväli.

^eArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

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

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

NA = ei oleellinen.

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

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

REYATAZ + sakinaviiri todettiin heikommaksi kuin lopinaviiri + ritonaviiri.

Pediatriiset potilaat

REYATAZin farmakokinetiikan, turvallisuuden, siedettävyyden ja tehon arviointi perustuu avoimen, kliinisen monikeskustutkimuksen PACTG 1020A tietoihin. Tutkimus tehtiin potilaille, joiden ikä vaihteli 3 kuukaudesta 21 vuoteen. Kaiken kaikkiaan tässä tutkimuksessa 182 potilasta (joista 81 ei ollut aiemmin saanut lääkitystä ja 101 oli saanut aiemmin lääkitystä) saivat kerran vuorokaudessa REYATAZ-annoksen (kapseleina tai jauheena), joko ilman ritonaviiria tai yhdessä ritonaviiriin kanssa, ja yhdistelmähoidona kahden NRTI-lääkkeen kanssa.

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

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

Taulukko 7: Tehoa kuvaavat tulokset (pediatriset potilaat 6-vuotiaita tai alle 18-vuotiaita) viikolla 48 (tutkimus PACTG 1020A)

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

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

^bArvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä.

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

^dSisältäen potilaat, joilla resistenssiarvo on sama kuin lähtötilanteessa.

NA = ei oleellinen

Tietoja valmisteen käytöstä pediatriisilla potilailla on hyvin rajoitetusti. Saatavilla oleva tieto viittaa siihen, että atatsanaviiri yhdistelmähoitona ritonaviirin kanssa ei ole tehokas hoitoa aikaisemmin saaneilla lapsilla, vaikka heillä olisi vain hyvin vähän (< 3) PI-mutaatioita.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset REYATAZ koviein kapseleiden käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektioiden hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

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

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

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

Erytysryhmät

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

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

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

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

Raskaus:

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

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

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

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

^b C_{min} on pitoisuus 24 tuntia annoksen jälkeen.

Pediatriiset potilaat

Atatsanaviirin farmakokinetiikkaa pediatriisilla potilailla tutkittaessa havaittiin suurempi imeytymisnopeus kuin aikuisilla. Nuoremmilla lapsilla on lievä suuntaus suurempaan puhdistumaan, kun se suhteutettiin painoon. Tuloksena havaittiin suurempi huippupitoisuuden ja pienimmän arvon suhde. On odotettavissa, että AUC-arvojen geometriset keskiarvot ovat pediatriisille potilaille suositelluilla annoksilla samankaltaiset kuin aikuisilla ja että C_{max} -arvon geometrinen keskiarvo (13–17 %) on korkeampi ja C_{min} -arvon geometrinen keskiarvo (enintään 30 %) alhaisempi, kun niitä verrataan aikuisilla todettuihin vastaaviin arvoihin. Farmakokineettisten parametrien hajonta nuoremmilla lapsilla on suurempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:
Krospovidoni
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori:
Liivate

Indigokarmiini (E132)
Titaanidioksidi (E171)

Valkoinen painomuste:
Sellakka
Titaanidioksidi (E171)
Ammoniumhydroksidi
Propyleeniglykoli
Simetikoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Muovipullo (HDPE) ja turvasuljin polypropeenaa. Yksi purkki sisältää 60 kapselia.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/03/267/005-006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 02 Maaliskuu 2004
Uudistamispäivämäärä: 02 Maaliskuu 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22. marraskuuta 2011

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.