

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REYATAZ 200 mg твърди капсули

REYATAZ 300 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

REYATAZ 200 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 200 mg атазанавир (atazanavir) (като сулфат).

Помощно вещество с известно действие: 109,57 mg лактоза за капсула.

REYATAZ 300 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 300 mg атазанавир (atazanavir) (като сулфат).

Помощно вещество с известно действие: 164,36 mg лактоза за капсула.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

REYATAZ 200 mg твърди капсули

Непрозрачна синя капсула, напечатана с бяло мастило, с „BMS 200 mg” на едната половина и с „3631” на другата половина.

REYATAZ 300 mg твърди капсули

Непрозрачна капсула в червено и синьо, напечатана с бяло мастило, с „BMS 300 mg” на едната половина и с „3622” на другата половина.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

REYATAZ капсули, прилаган заедно с ниски дози ритонавир, е показан за лечение на HIV-1-инфектирани възрастни и педиатрични пациенти на и над 6-годишна възраст, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти (вж. точка 4.2).

Въз основа на вирусологичните и клинични данни при пациенти, с резистентност към множество протеазни инхибитори (> 4 PI мутации), не се очаква благоприятно повлияване.

Изборът на лечение с REYATAZ при възрастни и педиатрични пациенти, подложени на антиретровирусно лечение, трябва да се базира на резултатите от изследването на индивидуалната вирусна резистентност и провежданото преди това лечение (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар, имащ опит с лечението на HIV-инфекции.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза REYATAZ капсули е 300 mg веднъж дневно, приеман с ритонавир 100 mg веднъж дневно, заедно с храна. Ритонавир се прилага за подобряване фармакокинетиката на атазанавир (вж. точка 4.5 и точка 5.1). (Вижте също точка 4.4 Прекратяване приема на ритонавир само при ограничителни условия).

Педиатрични пациенти (от 6- до 18-годишна възраст и с тегло 15 или повече kg)

Дозата на атазанавир капсули при педиатрични пациенти, изчислена на базата на телесната маса, както е показано в Таблица 1, не трябва да надвишава препоръчителната доза при възрастни. REYATAZ капсули трябва да се приемат с ритонавир и с храна.

Таблица 1: Доза при педиатрични пациенти (от 6- до 18-годишна възраст и тегло 15 или повече kg) на REYATAZ капсули и ритонавир

Телесна маса (kg)	Дозировка на REYATAZ веднъж дневно	Дозировка на ритонавир ^a веднъж дневно
от 15 до под 35	200 mg	100 mg
най-малко 35	300 mg	100 mg

^a Ритонавир капсули, таблетки или перорален разтвор.

Педиатрични пациенти (на и над 3 месечна възраст и тегло 5 и повече kg): REYATAZ перорален прах е предназначен за педиатрични пациенти над 3 месечна възраст и тегло над 5 kg (вж. кратката характеристика на продукта REYATAZ перорален прах). Преминването от лечение с REYATAZ перорален прах към REYATAZ капсули се насърчава, веднага след като пациентите могат да поглъщат капсули.

При преминаване от една лекарствена форма на друга, може да се наложи промяна на дозата. Съгласувайте дозата спрямо дозировъчната таблица за конкретната лекарствена форма (вж. кратката характеристика на продукта REYATAZ перорален прах).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага промяна на дозата. Комбинацията на REYATAZ с ритонавир не се препоръчва при пациенти на хемодиализа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

REYATAZ с ритонавир не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. REYATAZ с ритонавир трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане. REYATAZ с ритонавир не трябва да се прилага при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

В случай на прекратяване на приема на ритонавир от първоначално препоръчаната схема с усилен ритонавир (вж. точка 4.4), неусилен REYATAZ може да бъде прилаган на пациенти с леко чернодробно увреждане в доза от 400 mg и при пациенти с умерено чернодробно увреждане с намалена доза на 300 mg веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2). Неусилен REYATAZ не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бременност и след раждане

По време на втория и третия триместър от бременността:

REYATAZ 300 mg с ритонавир 100 mg може да не осигури достатъчна експозиция на атазанавир, особено когато действието на атазанавир или на цялата схема може да бъде компрометирано поради лекарствена резистентност. Поради наличието на ограничени данни и индивидуални различия при отделните пациентки по време на бременност, може да се обмисли

осъществяването на лекарствен терапевтичен мониторинг (TDM), за да се осигури адекватна експозиция.

Очаква се риск от по-нататъшно намаляване на експозицията на атазанавир, когато атазанавир се приема с лекарствени продукти, за които е известно, че водят до намаляване на неговата експозиция (напр., тенофовир дизопроксил или H₂ рецепторни антагонисти).

- Ако е необходимо приемането на тенофовир дизопроксил или H₂ рецепторни антагонисти, може да се обмисли повишаване на дозата REYATAZ до 400 mg с ритонавир 100 mg с лекарствен терапевтичен мониторинг (TDM) (вж. точки 4.6 и 5.2).
- Не се препоръчва употребата на REYATAZ с ритонавир при бременни пациентки, които приемат едновременно тенофовир дизопроксил и H₂ рецепторен антагонист.

(Вижте точка 4.4 Прекратяване приема на ритонавир само при ограничителни условия).

След раждане:

След възможно намаляване на експозицията на атазанавир през втория и третия триместър, през първите два месеца след раждането експозицията на атазанавир би могла да се увеличи (вж. точка 5.2). Ето защо, след раждане пациентките трябва да бъдат проследявани внимателно за нежелани реакции.

- През този период, родилите пациентки, трябва да следват същите препоръки за дозировка, както тези, които не са бременни, включително препоръките за едновременно приложение на лекарствени продукти, за които е известно, че влияят върху експозицията на атазанавир (вж. точка 4.5)

Педиатрични пациенти (под 3 месечна възраст)

REYATAZ не трябва да се използва при деца под 3 месечна възраст, поради съображения за безопасност, особено като се има предвид потенциалния риск от керниктер.

Начин на приложение:

За перорална употреба. Капсулите трябва да се приемат цели.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

REYATAZ е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2). REYATAZ с ритонавир е противопоказан при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Едновременно приложение със симвастатин или ловастатин (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение на PDE5 инхибитора силденафил, когато се използва само за лечение на пулмонална артериална хипертония (ПАН) (вж. точка 4.5). За едновременно приложение на силденафил, използван за лечение на еректилна дисфункция, вижте точки 4.4 и 4.5.

Едновременно приложение с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 изоформата на цитохром P450 и такива с тесен терапевтичен прозорец (например, кветиапин, луразидон, алфузозин, астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил, триазолам, перорално прилаган мидазолам (за предупреждения относно парентерално прилаган мидазолам вж. точка 4.5), ломитапид и ерготаминови алкалоиди, особено ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, метилергоновин) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A4, поради потенциална загуба на терапевтичен ефект и развитие на вероятна резистентност (напр.

рифампицин, жълт кантарион, апалутамид, енкарафениб, ивосидениб, карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с продукти, съдържащи гразопревир, включително комбинация с фиксирана доза елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с комбинация с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременното приложение на REYATAZ с ритонавир в дози по-високи от 100 mg веднъж дневно не е клинично оценявано. Прилагането на по-високи дози ритонавир би могло да промени профила на безопасност на атазанавир (сърдечни ефекти, хипербилирубинемия), поради което не се препоръчва. Само когато атазанавир с ритонавир се прилагат заедно с ефавиренц, би могло да се обмисли увеличаване на дозата ритонавир до 200 mg веднъж дневно. В този случай, е необходимо внимателно клинично мониториране (вж. Взаимодействия с други лекарствени продукти по-долу).

Пациенти със съпътстващи заболявания

Чернодробно увреждане: Атазанавир се метаболизира главно в черния дроб, като при пациенти с чернодробно увреждане се наблюдават повишени плазмени концентрации (вж. точки 4.2 и 4.3). Безопасността и ефикасността на REYATAZ не е установена при пациенти със значителни подлежащи чернодробни нарушения. Пациентите с хроничен хепатит В или С, подложени на комбинирано антиретровирусно лечение са с повишен риск от развитието на тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб. В случай на съпътстващо антивирусно лечение при хепатит В или С, моля обърнете внимание на съответните кратки характеристики на прилаганите лекарствени продукти (вж. точка 4.8).

Пациентите с предшестващо чернодробно нарушение, включително хроничен активен хепатит са с повишена честота на поява на отклонение в чернодробните функции по време на комбинираното антиретровирусно лечение и трябва да бъдат подложени на стандартното в клиничната практика проследяване. При данни за влошаване на чернодробното заболяване при тези пациенти трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

Бъбречно увреждане: Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно нарушение. Въпреки това REYATAZ не се препоръчва при пациенти на хемодиализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

Удължаване на QT интервала: По време на клиничните проучвания с REYATAZ е наблюдавано дозозависимо асимптомно удължаване на PR интервала. Необходимо е повишено внимание при употребата на лекарствени продукти, за които е известно, че водят до удължаване на PR интервала. При пациенти с предшестващи проблеми с проводимостта (втора или по-висока степен атриовентрикуларен или комплексен бедрен блок), REYATAZ трябва да се прилага с повишено внимание и само, ако ползата превишава риска (вж. точка 5.1). Необходимо е повишено внимание при предписването на REYATAZ с лекарствени продукти, с потенциал да удължават QT интервала и/или при пациенти с предшестващи рискови фактори (брадикардия, вроден удължен QT интервал, електролитни нарушения) (вж. точки 4.8 и 5.3).

Пациенти с хемофилия: Има данни за усилване на кървенето, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти допълнително е даван фактор VIII. При повече от половината от съобщените случаи, лечението с протеазни инхибитори е продължило или е било възобновено, в случай на прекъсване. Предполага се причинно-следствена връзка с лечението, въпреки че механизма на действие не е бил установен. Ето защо, пациентите с хемофилия трябва да бъдат информирани за възможността от усилване на кървенето.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

В клинични проучвания, REYATAZ с ритонавир води в по-малка степен до дислипидемия в сравнение с лопинавир с ритонавир при нелекувани пациенти (проучване 138) или лекувани пациенти (проучване 045) (вж. точка 5.1).

Хипербилирубинемия

Обратимо повишение на индиректния (неконюгиран) билирубин, свързано с инхибирането на UDP-глюкоронил трансферазата (UGT) е наблюдавано при пациенти, приемащи REYATAZ (вж. точка 4.8). Приемът на REYATAZ, може да се счита като възможна причина за повишаването на чернодробните трансминази, наблюдавано при повишен билирубин при тази група пациенти. Може да се обмисли алтернативно антиретровирусно лечение на REYATAZ, ако появата на жълтеница или пожълтяване на склерите са нежелани при конкретния пациент. Не се препоръчва намаляване на дозата на атазанавир, тъй като това може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.

Индинавир също се свързва с индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия в резултат на инхибиране на UGT. Комбинирането на REYATAZ и индинавир не е проучвано, поради което не се препоръчва едновременното приложение на тези лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Прекратяване приема на ритонавир само при ограничителни условия

Препоръчителното стандартно лечение е REYATAZ усилен с ритонавир, което осигурява оптимални фармакокинетични параметри и ниво на вирусно потискане.

Прекратяване приема на ритонавир от схемата с усилен REYATAZ не е препоръчително, но може да бъде обмислено при възрастни пациенти в доза от 400 mg веднъж дневно с храна, само при следните ограничителни състояния в комбинация:

- липса на предходен вирусологичен неуспех
- неоткриваем вирусен товар през последните 6 месеца по настоящата схема
- вирусни щамове, които не прикриват мутации на HIV, свързани с резистентността (resistance associated mutations, RAMs) при настоящата схема.

REYATAZ, прилаган без ритонавир не трябва да се използва при пациенти, лекувани по схема с тенофовир дизопроксил и с други съпътстващи лекарствени продукти, които намаляват бионаличността на атазанавир (вж. точка 4.5 в случай на прекратяване на приема на ритонавир от препоръчителната схема с усилен атазанавир) или в случай на утвърдена схема с натоварваща доза.

REYATAZ, прилаган без ритонавир, не трябва да се използва при бременни жени, тъй като това би могло да доведе до субоптимална експозиция, което е от особено значение за инфекцията на майката и вертикалното предаване.

Холелитиаза

Съобщава се за холелитиаза при пациенти, получаващи REYATAZ (вж. точка 4.8). При някои пациенти се е наложила хоспитализация за допълнително лечение и при някои са възникнали

усложнения. Ако се появят признаци или симптоми на холелитиаза, може да се обмисли временно прекъсване или прекратяване на лечението.

Хронично бъбречно заболяване

По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за хронично бъбречно заболяване при HIV-инфектирани пациенти, лекувани с атазанавир, със или без ритонавир. Голямо проспективно обсервационно проучване показва връзка между повишената честота на хронично бъбречно заболяване и кумулативната експозиция на схеми, съдържащи атазанавир/ритонавир при HIV-инфектирани пациенти, които първоначално са били с нормален eGFR. Тази връзка се наблюдава независимо от експозицията на тенофовир дизопроксил. По време на терапията е необходимо редовно проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.8).

Нефролитиаза

Съобщава се за нефролитиаза при пациенти, получаващи REYATAZ (вж. точка 4.8). При някои пациенти се е наложила хоспитализация за допълнително лечение и при някои са възникнали усложнения. В някои случаи нефролитиазата се асоциира с остра бъбречна недостатъчност или бъбречна недостатъчност. Ако се появят признаци или симптоми на нефролитиаза, може да се обмисли временно прекъсване или прекратяване на лечението.

Синдром на имунна реактивация

При пациенти с HIV инфекция, показали тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да възникне възпалителна реакция спрямо асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено, такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци след въвеждане на CART. Примери за това са цитомегаловирусния ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции, както и причинена от *Pneumocystis jirovecii* пневмония. Появата на симптоми на възпалителна реакция трябва да се подлага на оценка и при необходимост да се приложи лечение. В условията на имунна реактивация се съобщава също за развитие на автоимунни заболявания (като болест на Graves и автоимунен хепатит), въпреки това, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение при движение.

Обрив и свързани синдроми

Обривите обикновено са леки до умерени макулопапулозни кожни ерупции, които се появяват в рамките на първите три седмици от започването на терапия с REYATAZ.

При пациенти, приемащи REYATAZ са съобщени синдром на Stevens-Johnson (SJS), еритема мултиформе, токсични кожни ерупции и синдром на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Пациентите трябва да бъдат уведомени за признаците и симптомите и да бъдат проследявани внимателно за кожни реакции. При развитие на тежък обрив, приема на REYATAZ трябва да бъде преустановен.

Най-добри резултати от лечението на такива случаи се постигат при ранно диагностициране и незабавно спиране на приема на всички подозирани лекарства. Ако пациентът е развил SJS или DRESS, свързани с приложението на REYATAZ, то приемът му може да не бъде възобновен.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Комбинирането на REYATAZ с аторвастатин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на REYATAZ с невирапин или ефавиренц не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Ако е необходимо едновременно прилагане на REYATAZ с NNRTI, може да се обмисли повишаване на дозата на REYATAZ и ритонавир съответно до 400 mg и 200 mg, в комбинация с ефавиренц при внимателно клинично мониториране.

Атазанавир се метаболизира основно чрез CYP3A4. Не се препоръчва едновременната употреба на REYATAZ и лекарствени продукти индуциращи CYP3A4 (вж. точка 4.5).

PDE5 инхибитори, използвани за лечение на еректилна дисфункция: особено внимание трябва да бъде обърнато при предписването на PDE5 инхибитори (силденафил, тадалафил или варденафил) за лечение на еректилна дисфункция при пациенти, приемащи REYATAZ. При едновременното приложение на REYATAZ с тези лекарствени продукти се очаква значително повишаване на тяхната концентрация, което може да доведе до свързани с PDE5 нежелани реакции, като хипотония, промени в зрението и приапизъм (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на вориконазол и REYATAZ с ритонавир не се препоръчва, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдава употребата на вориконазол.

При повечето пациенти, се очаква намаление в експозициите на вориконазол и атазанавир. При малък брой пациенти с липсващ функционален CYP2C19 алел, се очаква значително повишение в експозициите на вориконазол (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на REYATAZ/ритонавир и флутиказон или други глюкокортикоиди, метаболизирани от CYP3A4 не се препоръчва, освен в случаите в които потенциалната полза от лечението превишава риска от системните ефекти на кортикостероидите, включително синдрома на Cushing и подтискане функцията на надбъбречните жлези (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на салметерол и REYATAZ, може да доведе до увеличаване на сърдечносъдови нежелани събития, свързани със салметерол. Едновременното приложение на салметерол и REYATAZ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Абсорбцията на атазанавир може да бъде намалена в случай на повишаване на стомашното pH, независимо от причината.

Едновременното приложение на REYATAZ с инхибитори на протонната помпа не се препоръчва (вж. точка 4.5). Ако комбинацията на REYATAZ с инхибитори на протонната помпа се счита за неизбежна, препоръчва се непосредствено клинично наблюдение, съчетано с увеличаване на дозата на REYATAZ до 400 mg с ритонавир 100 mg; дозите на инхибиторите на протонната помпа, сравними с омепразол 20 mg не трябва да се надвишават.

Едновременното приложение на REYATAZ с други хормонални контрацептиви или перорални контрацептиви, съдържащи прогестогени, различни от норгестимат или норетиндрон, не е проучвано и следователно трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Безопасност

Асимптомно удължаване на PR интервала е по-често при педиатрични пациенти в сравнение с възрастни пациенти. Асимптомнен AV блок от първа и втора степен е бил докладван при педиатрични пациенти (вж. точка 4.8). С внимание трябва да се използват лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват удължаване на PR интервала. При педиатрични пациенти с предхождащи отклонения в проводимостта (втора или по-висока степен на атриовентрикуларен или комплексен бедрен блок) REYATAZ трябва да се прилага с повишено внимание и само ако ползите надвишават риска. На базата на налични клинични находки (напр. брадикардия) се препоръчва сърдечно мониториране.

Ефикасност

Атазанавир/ритонавир не е ефективен при вирусни щамове, притежаващи множество мутации за резистентност.

Помощни вещества

Лактоза

Този лекарствен продукт не трябва да се приема от пациенти с редки наследствени заболявания, като галактозна непоносимост, Ларр лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При едновременното приложение на REYATAZ и ритонавир, метаболитният профил на лекарствени взаимодействия на ритонавир може да доминира, тъй като ритонавир е по-силен инхибитор на CYP3A4 от атазанавир. Необходимо е да се вземе под внимание кратката характеристика на ритонавир преди започване на лечението с REYATAZ и ритонавир.

Атазанавир се метаболизира в черния дроб посредством CYP3A4. Той инхибира CYP3A4. Ето защо, REYATAZ е противопоказан за едновременно приложение с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесен терапевтичен индекс: кветиапин, луразидон, алфузозин, астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил, триазолам, перорално прилаган мидазолам, ломитапид и ерготаминови алкалоиди, особено ерготамин и дихидроерготамин (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на Reyataz с продукти, съдържащи гразопревир, включително комбинация с фиксирана доза елбасвир/гразопревир е противопоказано поради повишението на плазмените концентрации на гразопревир и елбасвир и потенциално по-високия риск от повишение на ALT, свързано с повишената концентрация на гразопревир (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на Reyataz с комбинация с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир е противопоказано поради потенциално повишение на риска от повишение на ALT в резултат на значимо повишение на плазмените концентрации на глекапревир и пибрентасвир (вж. точка 4.3).

Други взаимодействия

Взаимодействия между атазанавир и други лекарствени продукти, които не са антиретровирусни средства са описани в таблицата по-долу (увеличение е отбелязано като “↑”, намаление като “↓”, без промяна като “↔”). Ако са налични, 90% доверителни интервали (CI) са посочени в скоби. Изпитванията, представени в Таблица 2 са проведени при здрави участници, освен ако друго не е отбелязано. От значение е, че много изпитвания са проведени с неусилен атазанавир, което не е препоръчителната схема на лечение с атазанавир (вж. точка 4.4).

Ако прекратяването на приема на ритонавир е оправдано от медицинска гледна точка при ограничителни условия (вж. точка 4.4), трябва да се обърне специално внимание на

взаимодействията с атазанавир, които могат да бъдат различни при отсъствие на ритонавир (вижте информацията под Таблица 2).

Взаимодействия между атазанавир и други лекарствени продукти, включително такива, за които едновременното приложение е противопоказано, са описани в таблицата по-долу:

Таблица 2: Взаимодействия между REYATAZ и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИ-HCV СРЕДСТВА		
Гразопревир 200 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Атазанавир C _{max} : ↑12% (↑1% ↑24%) Атазанавир C _{min} : ↑23% (↑13% ↑134%) Гразопревир AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Гразопревир C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) Гразопревир C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) Концентрациите на гразопревир са силно повишени при едновременно приложение с атазанавир/ритонавир.	Едновременното приложение на Reyataz и елбасвир/гразопревир е противопоказано, поради очаквано повишение на плазмените концентрации на гразопревир и съответната вероятност за повишен риск от повишаване на ALT (вж. точка 4.3).
Елбасвир 50 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Атазанавир C _{max} : ↑2% (↓4% ↑8%) Атазанавир C _{min} : ↑15% (↑2% ↑29%) Елбасвир AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Елбасвир C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) Елбасвир C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Концентрациите на елбасвир са повишени при едновременно приложение с атазанавир/ритонавир.	
Софосбувир 400 mg/ велпатасвир 100 mg /воксилапревир 100 mg единична доза* (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Софосбувир AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Софосбувир C _{max} : ↑29% (↑9% ↑52%) Велпатасвир AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Велпатасвир C _{max} : ↑29% (↑7% ↑56%) Воксилапревир AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Воксилапревир C _{max} : ↑342% (↑265% ↑435%) *Липса на фармакокинетично взаимодействие диапазон 70-143% Ефекта върху експозицията на атазанавир и ритонавир не е проучван. Очаква се: ↔ атазанавир ↔ ритонавир Механизмът на взаимодействие между REYATAZ/ритонавир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир е инхибиране на OATP1B, P-gp и CYP3A.	Едновременното приложение на REYATAZ с продукти, съдържащи воксилапревир, се очаква да повиши концентрацията на воксилапревир. Не се препоръчва едновременното приложение на REYATAZ със схеми съдържащи воксилапревир.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Глекапревир 300 mg/ пибрентасвир 120 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg / ритонавир 100 mg веднъж дневно*)	Глекапревир AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Глекапревир C _{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) Глекапревир C _{min} : ↑1 330% (↑885% ↑1 970%) Пибрентасвир AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Пибрентасвир C _{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) Пибрентасвир C _{min} : ↑129% (↑95% ↑168%) *Съобщава се за ефекти от приложението на атазанавир и ритонавир върху първата доза глекапревир и пибрентасвир.	Едновременното приложение на Reyataz с глекапревир/пибрентасвир е противопоказано поради потенциално повишение на риска от повишение на ALT, в резултат на значително повишение на плазмените концентрации на глекапревир и пибрентасвир (вж. точка 4.3)
АНТИТРОМБОТИЧНИ СРЕДСТВА		
Тикагрелор	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приложение на REYATAZ с тикагрелор не се препоръчва поради потенциално повишаване на антитромботичната активност на тикагрелор.
Клопидогрел	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приложение с клопидогрел не се препоръчва поради потенциално понижаване на антитромботичната активност на клопидогрел.
Празугрел	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Не е необходимо коригиране на дозата, когато празугрел се прилага едновременно с REYATAZ (със или без ритонавир).
АНТИРЕТРОВИРУСНИ		
<i>Протеазни инхибитори:</i> Едновременното приложение на REYATAZ/ритонавир и други протеазни инхибитори не е изпитвано, но може да се очаква повишаване на експозицията на другите протеазни инхибитори. По тази причина, едновременното приложение не се препоръчва.		
Ритонавир 100 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg веднъж дневно) Проучвания проведени при HIV-инфектирани пациенти.	Атазанавир AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Атазанавир C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Атазанавир C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* *При комбиниран анализ атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg (n = 33) са сравнени с атазанавир 400 mg без ритонавир (n = 28). Механизмът на взаимодействие между атазанавир и ритонавир е инхибиране на CYP3A4.	Ритонавир 100 mg веднъж дневно се прилага като бустер на фармакокинетиката на атазанавир.
Индинавир	Индинавир е свързан с повишаване на индиректния неконюгиран билирубин, дължащо се на инхибиране на UGT.	Едновременно прилагане на REYATAZ и индинавир не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
<i>Нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)</i>		
Ламивудин 150 mg два пъти дневно + зидовудин 300 mg два пъти дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на ламивудин и зидовудин.	Въз основа на тези данни и поради това, че ритонавир не се очаква да има значимо влияние върху фармакокинетиката на NRTIs, едновременното прилагане на тези лекарствени продукти и REYATAZ не се очаква значимо да промени експозицията на едновременно прилаганите лекарствени продукти.
Абакавир	Едновременното прилагане на абакавир с REYATAZ не се очаква значимо да промени експозицията на абакавир.	
Диданозин (буферирани таблетки) 200 mg/ставудин 40 mg, и двата единична доза (атазанавир 400 mg единична доза)	Атазанавир, едновременно прилаган с ddI + d4T (на гладно) Атазанавир AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Атазанавир C_{max}: ↓89% (↓94% ↓82%) Атазанавир C_{min}: ↓84% (↓90% ↓73%) Атазанавир, прилаган 1 час след ddI + d4T (на гладно) Атазанавир AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Атазанавир C_{max}: ↑12% (↓33% ↑18%) Атазанавир C_{min}: ↔3% (↓39% ↑73%) Концентрацията на атазанавир е силно понижена, когато се прилага едновременно с диданозин (буферирани таблетки) и ставудин. Механизмът на взаимодействие е намаляване на разтворимостта на атазанавир с повишаване на pH свързано с наличие на антиацидно средство в диданозин буферирани таблетки. Не е наблюдаван значителен ефект върху концентрациите на диданозин и ставудин.	Диданозин трябва да се приема на гладно 2 часа след приема на REYATAZ с храна. Едновременното прилагане на ставудин с REYATAZ не се очаква значимо да промени експозицията на ставудин.
Диданозин (ентеросолвентни капсули) 400 mg единична доза (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Диданозин (с храна) Диданозин AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Диданозин C_{max}: ↓38% (↓48% ↓26%) Диданозин C_{min}: ↑25% (↓8% ↑69%) Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на атазанавир, когато се прилага с ентеросолвентна форма диданозин, но прилагането с храна намалява концентрациите на диданозин.	

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно (атазанапир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно) 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат е еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил. Проучвания, проведени при HIV-инфектирани пациенти	Атазанапир AUC: ↓22% (↓35% ↓6%) * Атазанапир C _{max} : ↓16% (↓30% ↔0%) * Атазанапир C _{min} : ↓23% (↓43% ↑2%) * * В комбиниран анализ от няколко клинични проучвания едновременно прилагане на атазанапир/ритонавир 300/100 mg с тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg (n = 39) е било сравнено с атазанапир/ритонавир 300/100 mg (n = 33). Ефикасността на REYATAZ/ритонавир в комбинация с тенофовир дизопроксил фумарат при лекувани пациенти е показана в клинично проучване 045 и при нелекувани пациенти в клинично проучване 138 (вж. точки 4.8 и 5.1). Механизмът на взаимодействие между атазанапир и тенофовир дизопроксил фумарат е неизвестен.	При едновременното прилагане с тенофовир дизопроксил фумарат е препоръчително REYATAZ 300 mg да се прилага заедно с ритонавир 100 mg и тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg (като единична доза с храната).
Тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно (атазанапир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно) 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат е еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил.	Тенофовир дизопроксил фумарат AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Тенофовир дизопроксил фумарат C _{max} : ↑34% (↑20% ↑51%) Тенофовир дизопроксил фумарат C _{min} : ↑29% (↑21% ↑36%)	Пациентите трябва внимателно да се наблюдават за нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил фумарат, включително бъбречни нарушения.
Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно (атазанапир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанапир (следобед): всичките прилагани с храна Атазанапир AUC: ↔0% (↓9% ↑10%)* Атазанапир C _{max} : ↑17% (↑8% ↑27%)* Атазанапир C _{min} : ↓42% (↓51% ↓31%)*	Едновременното приложение на ефавиренц и REYATAZ не се препоръчва (вж. точка 4.4).
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно (атазанапир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 200 mg веднъж дневно)	Атазанапир (следобед): всичките прилагани с храна Атазанапир AUC: ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Атазанапир C _{max} : ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Атазанапир C _{min} : ↔12% (↓16% ↑49%)*/** *При сравнение с REYATAZ 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно вечер без ефавиренц. Това понижаване на C _{min} на атазанапир би могло негативно да повлияе ефикасността на атазанапир. Механизмът на взаимодействието ефавиренц/атазанапир е индукция на CYP3A4. **основава се на сравнение на исторически данни.	

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Невирапин 200 mg два пъти дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно) Проучване, проведено при HIV-инфектирани пациенти.	Невирапин AUC: ↑26% (↑17% ↑36%) Невирапин C _{max} : ↑21% (↑11% ↑32%) Невирапин C _{min} : ↑35% (↑25% ↑47%) Атазанавир AUC: ↓19% (↓35% ↑2%)* Атазанавир C _{max} : ↔2% (↓15% ↑24%)* Атазанавир C _{min} : ↓59% (↓73% ↓40%)* *При сравнение с REYATAZ 300 mg и ритонавир 100 mg без невирапин. Това понижаване на C _{min} на атазанавир би могло негативно да повлияе ефикасността на атазанавир. Механизмът на взаимодействието невирапин/атазанавир е индукция на CYP3A4.	Едновременното приложение на невирапин и REYATAZ не се препоръчва (вж. точка 4.4).
Интегразни инхибитори		
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (атазанавир/ритонавир)	Ралтегравир AUC: ↑41% Ралтегравир C _{max} : ↑24% Ралтегравир C _{12hr} : ↑77% Механизмът е инхибиране на UGT1A1.	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир.
АНТИБИОТИЦИ		
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Кларитромицин AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Кларитромицин C _{max} : ↑50% (↑32% ↑71%) Кларитромицин C _{min} : ↑160% (↑135% ↑188%) 14-ОН кларитромицин 14-ОН кларитромицин AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14-ОН кларитромицин C _{max} : ↓72% (↓76% ↓67%) 14-ОН кларитромицин C _{min} : ↓62% (↓66% ↓58%) Атазанавир AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Атазанавир C _{max} : ↔6% (↓7% ↑20%) Атазанавир C _{min} : ↑91% (↑66% ↑121%) Намаляването на дозата кларитромицин може да доведе до субтерапевтични концентрации на 14-ОН кларитромицин. Механизмът на кларитромицин/атазанавир взаимодействието е CYP3A4 инхибиране.	Не може да се направи препоръка, относно намаляване на дозата; следователно трябва да се подхожда с повишено внимание ако REYATAZ се прилага едновременно с кларитромицин.
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА		
Кетоконазол 200 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на атазанавир.	Кетоконазол и итраконазол трябва да се прилагат с повишено внимание с REYATAZ/ритонавир, не се

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Итраконазол	Итраконазол, както кетоконазол е силен инхибитор, както и субстрат на CYP3A4.	препоръчват високи дози на кетоконазол и итраконазол (> 200 mg/ден).
	Въз основа на данните с други усилени PIs и кетоконазол, където AUC на кетоконазол показва 3-кратно увеличение, REYATAZ/ритонавир се очаква да повиши концентрациите на кетоконазол или итраконазол.	
Вориконазол 200 mg два пъти дневно (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно) Пациенти с поне един функционален CYP2C19 алел.	Вориконазол AUC: ↓33% (↓42% ↓22%) Вориконазол C _{max} : ↓10% (↓22% ↓4%) Вориконазол C _{min} : ↓39% (↓49% ↓28%) Атазанавир AUC: ↓12% (↓18% ↓5%) Атазанавир C _{max} : ↓13% (↓20% ↓4%) Атазанавир C _{min} : ↓20% (↓28% ↓10%) Ритонавир AUC: ↓12% (↓17% ↓7%) Ритонавир C _{max} : ↓9% (↓17% ↔0%) Ритонавир C _{min} : ↓25% (↓35% ↓14%) При повечето пациенти с поне един функционален CYP2C19 алел, се очаква намаление в експозициите на вориконазол и атазанавир.	Едновременното прилагане на REYATAZ с ритонавир не се препоръчва, освен ако оценката на съотношението полза/риск за пациента оправдава прилагането на вориконазол (вж. точка 4.4). Когато се налага лечение с вориконазол, ако е възможно, трябва да се провери CYP2C19 генотипа на пациента. Ако комбинирането не може да бъде избегнато, трябва да се спазват следните препоръки, в зависимост от CYP2C19 статуса:
Вориконазол 50 mg два пъти дневно (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно) Пациенти с липсващ функционален CYP2C19 алел.	Вориконазол AUC: ↑561% (↑451% ↑699%) Вориконазол C _{max} : ↑438% (↑355% ↑539%) Вориконазол C _{min} : ↑765% (↑571% ↑1 020%) Атазанавир AUC: ↓20% (↓35% ↓3%) Атазанавир C _{max} : ↓19% (↓34% ↔0,2%) Атазанавир C _{min} : ↓31% (↓46% ↓13%) Ритонавир AUC: ↓11% (↓20% ↓1%) Ритонавир C _{max} : ↓11% (↓24% ↑4%) Ритонавир C _{min} : ↓19% (↓35% ↑1%) При малък брой пациенти с липсващ функционален CYP2C19 алел, се очаква значимо повишение в експозициите на вориконазол.	- при пациенти с поне един функционален CYP2C19 алел, се препоръчва стриктно клинично наблюдение за намаление ефикасността и на вориконазол (клинични симптоми) и на атазанавир (вирусологичен отговор). - при пациенти с липсващ функционален CYP2C19 алел, се препоръчва стриктно клинично и лабораторно наблюдение за свързани с вориконазол нежелани лекарствени реакции. Ако определяне на генотипа не е осъществимо, трябва да се проведе пълен мониторинг за безопасност и ефикасност.
Флуконазол 200 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Концентрациите на атазанавир и флуконазол не се променят значимо, когато REYATAZ/ритонавир се прилага едновременно с флуконазол.	Не са необходими корекции на дозите на флуконазол и REYATAZ.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ		
Рифабутин 150 mg два пъти седмично (атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Рифабутин AUC: ↑48% (↑19% ↑84%)** Рифабутин C_{max}: ↑149% (↑103% ↑206%)** Рифабутин C_{min}: ↑40% (↑5% ↑87%)** 25-О-дезацетил-рифабутин AUC: ↑990% (↑714% ↑1 361%)** 25-О-дезацетил-рифабутин C_{max}: ↑677% (↑513% ↑883%)** 25-О-дезацетил-рифабутин C_{min}: ↑1 045% (↑715% ↑1 510%)** **При сравнение с рифабутин 150 mg веднъж дневно самостоятелно. Общо рифабутин и 25-О-дезацетил-рифабутин AUC: ↑119% (↑78% ↑169%). В предишни проучвания, фармакокинетиката на атазанавир не е била променена от рифабутин.	Когато се прилага с REYATAZ, препоръчаната доза рифабутин е 150 mg 3 пъти седмично в определени дни (например Понеделник-Сряда-Петък). Необходимо е засилено мониториране за рифабутин-свързани нежелани реакции, включващи неутропения и увент, поради очакваното увеличаване на експозицията на рифабутин. Последваща редукция на дозата на рифабутин до 150 mg два пъти седмично в определени дни се препоръчва при пациенти, при които дозата от 150 mg 3 пъти седмично не се понася добре. Трябва да се има предвид, че дозата от 150 mg два пъти седмично може да не доведе до оптимална експозиция на рифабутин, което води до риск от резистентност към рифамицин и неуспех в лечението. Не се налага коригиране на дозата за REYATAZ.
Рифампицин	Рифампицин е силен CYP3A4 индуктор и е доказано, че предизвиква 72% понижаване на AUC на атазанавир, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развиване на резистентност. По време на опити намалената експозиция да бъде преодоляна чрез увеличаване на дозата REYATAZ или други протеазни инхибитори, приложени с ритонавир, се наблюдава висока честота на чернодробни реакции.	Комбинирането на рифампицин с REYATAZ е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНТИПСИХОТИЦИ		
Кветиапин	Концентрациите на кветиапин се очаква да се повишат поради инхибиране на CYP3A4 от REYATAZ.	Едновременното прилагане на кветиапин с REYATAZ е противопоказано, тъй като REYATAZ може да повиши кветиапин свързаната токсичност. Повишената плазмена концентрация на кветиапин може да доведе до кома (вж. точка 4.3).
Луразидон	REYATAZ се очаква да повиши плазмените нива на луразидон поради CYP3A4 инхибиране.	Едновременното прилагане на луразидон с REYATAZ е противопоказано, тъй като това може да повиши свързаната с луразидон токсичност (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтични групи		Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
СРЕДСТВА, НАМАЛЯВАЩИ СТОМАШНАТА КИСЕЛИННОСТ			
H ₂ -рецепторни антагонисти			
Без тенофовир			
При HIV-инфектирани пациенти с атазанавир/ритонавир в препоръчаната доза 300/100 mg веднъж дневно			При пациенти, които не приемат тенофовир, ако 300 mg REYATAZ/100 mg ритонавир се прилагат едновременно с H ₂ -рецепторен антагонист, не трябва да се надвишава доза, еквивалентна на 20 mg фамотидин два пъти дневно. Ако се налага прилагането на по-висока доза H ₂ -рецепторен антагонист (напр., 40 mg фамотидин два пъти дневно или еквивалентна), може да се обмисли увеличаване на дозата REYATAZ/ритонавир от 300/100 mg до 400/100 mg.
Фамотидин 20 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↓18% (↓25% ↑1%) Атазанавир C _{max} : ↓20% (↓32% ↓7%) Атазанавир C _{min} : ↔1% (↓16% ↑18%)		
Фамотидин 40 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Атазанавир C _{max} : ↓23% (↓33% ↓12%) Атазанавир C _{min} : ↓20% (↓31% ↓8%)		
При здрави доброволци, приемащи атазанавир/ритонавир в повишена доза 400/100 mg веднъж дневно			
Фамотидин 40 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↔3% (↓14% ↑22%) Атазанавир C _{max} : ↔2% (↓13% ↑8%) Атазанавир C _{min} : ↓14% (↓32% ↑8%)		
С тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно (еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил)			
При HIV-инфектирани пациенти с атазанавир/ритонавир в препоръчителната доза 300/100 mg веднъж дневно			При пациенти, които приемат тенофовир дизопроксил фумарат, ако REYATAZ/ритонавир се прилага едновременно и с тенофовир дизопроксил фумарат и с H ₂ -рецепторен антагонист се препоръчва повишаване на дозата REYATAZ до 400 mg със 100 mg ритонавир. Не трябва да се надвишава дозата, еквивалентна на фамотидин 40 mg два пъти дневно.
Фамотидин 20 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↓21% (↓34% ↓4%)* Атазанавир C _{max} : ↓21% (↓36% ↓4%)* Атазанавир C _{min} : ↓19% (↓37% ↑5%)*		
Фамотидин 40 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Атазанавир C _{max} : ↓23% (↓36% ↓8%)* Атазанавир C _{min} : ↓25% (↓47% ↑7%)*		
При HIV-инфектирани пациенти с атазанавир/ритонавир с повишена дозировка 400/100 mg веднъж дневно			
Фамотидин 20 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Атазанавир C _{max} : ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Атазанавир C _{min} : ↑24% (↑10% ↑39%)*		
Фамотидин 40 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Атазанавир C _{max} : ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Атазанавир C _{min} : ↔1,3% (↓10% ↑15%)*		
	*При сравнение с атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно и тенофовиров дизопроксил фумарат 300 mg, всичките като единична доза, с храна. При сравнение с атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg без тенофовир дизопроксил фумарат, се очаква концентрациите на атазанавир да се понижат допълнително с около 20%. Механизмът на взаимодействие е намалена разтворимост на атазанавир, тъй като pH в стомаха се повишава от H ₂ -блокери.		

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Инхибитори на протонната помпа		
Омепразол 40 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир (сутрин): 2 часа след омепразол Атазанавир AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Атазанавир C _{max} : ↓66% (↓62% ↓49%) Атазанавир C _{min} : ↓65% (↓71% ↓59%)	Едновременно прилагане на REYATAZ с ритонавир и инхибитори на протонната помпа не се препоръчва. Ако комбинацията е преценена като неизбежна, препоръчва се внимателно клинично наблюдение в комбинация с увеличена доза на REYATAZ до 400 mg със 100 mg ритонавир; не трябва да се превишават дози на инхибиторите на протонната помпа, сравними с омепразол 20 mg (вж. точка 4.4).
Омепразол 20 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир (сутрин): 1 часа след омепразол Атазанавир AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)* Атазанавир C _{max} : ↓31% (↓42% ↓17%)* Атазанавир C _{min} : ↓31% (↓46% ↓12%)* *При сравнение с атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно Намаляването на AUC, C _{max} , и C _{min} не е смекчено, когато увеличена доза REYATAZ/ритонавир (400/100 mg веднъж дневно) е разделена във времето от омепразол с 12 часа. Въпреки, че няма изпитвания, подобни резултати се очакват и с други инхибитори на протонната помпа. Това понижаване на експозицията на атазанавир би могло негативно да повлияе ефикасността на атазанавир. Механизмът на взаимодействие е намалена разтворимост на атазанавир, тъй като рН в стомаха се повишава от инхибиторите на протонната помпа.	
Антиациди		
Антиациди и лекарствени продукти, съдържащи буфери	Понижени плазмени концентрации на атазанавир могат да са следствие от повишаване на рН в стомаха, ако антациди, включително буферирани лекарствени продукти, се прилагат с REYATAZ.	REYATAZ трябва да се прилага 2 часа преди или 1 час след антациди или буферирани лекарствени продукти.
АНТАГОНИСТИ НА АЛФА-1 АДРЕНОРЕЦЕПТОРИТЕ		
Алфузозин	Възможност за увеличаване на концентрациите на алфузозин, което може да доведе до хипотония. Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 инхибиране от REYATAZ и/или ритонавир.	Едновременното прилагане на алфузозин с REYATAZ е противопоказано (вж. точка 4.3)

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИКОАГУЛАНТИ		
<i>Перорални антикоагуланти с директно действие (DOACs)</i>		
Апиксабан Ривароксабан	Потенциал за повишени концентрации на апиксабан и ривароксабан, което може да доведе до по-висок риск от кървене. Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4/и P-гр от REYATAZ/ритонавир. Ритонавир е силен инхибитор както на CYP3A4, така и на P-гр. REYATAZ е инхибитор на CYP3A4. Потенциалното P-гр инхибиране от REYATAZ не е известно и не може да бъде изключено.	Не се препоръчва едновременното приложение на апиксабан или ривароксабан и REYATAZ с ритонавир.
Дабигатран	Потенциал за повишени концентрации на дабигатран, което може да доведе до по-висок риск от кървене. Механизмът на взаимодействие е инхибирането на P-гр. Ритонавир е силен P-гр инхибитор. Потенциалното P-гр инхибиране от REYATAZ не е известно и не може да бъде изключено.	Не се препоръчва едновременното приложение на дабигатран и REYATAZ с ритонавир.
Едоксабан	Потенциал за повишени концентрации на едоксабан, което може да доведе до по-висок риск от кървене. Механизмът на взаимодействие е P-гр инхибиране от REYATAZ/ритонавир. Ритонавир е силен P-гр инхибитор. Потенциалното P-гр инхибиране от REYATAZ не е известно и не може да бъде изключено.	Бъдете внимателни, когато едоксабан се използва с REYATAZ. За препоръчителната доза на едоксабан при едновременното приложение с P-гр инхибитори, моля, вижте точки 4.2 и 4.5 в КХП на едоксабан.
<i>Антагонисти на витамин К</i>		
Варфарин	Едновременното прилагане с REYATAZ има възможност да повиши или намали концентрациите на варфарин.	Препоръчва се Международното нормализирано отношение (INR) да бъде внимателно наблюдавано по време на лечението с REYATAZ, особено в началото на лечението.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИЕПИЛЕПТИЦИ		
Карбамазепин	REYATAZ може да повиши плазмените нива на карбамазепин, поради CYP3A4 инхибиране. Поради идуциращия ефект на карбамазепин, не може да се изключи понижение на концентрациите на REYATAZ.	Комбинирането на карбамазепин с REYATAZ (със или без ритонавир) е противопоказано поради риск от загуба на вирусологичен отговор и развитие на резистентност (вж. точка 4.3). Трябва да се наблюдава с повишено внимание вирусологичният отговор на пациента.
Фенитоин, фенobarбитал	Ритонавир може да понижи плазмените нива на фенитоин и/или фенobarбитал, поради CYP2C9 и CYP2C19 инхибиране. Поради идуциращия ефект на фенитоин/фенobarбитал, не може да се изключи понижение на концентрациите на REYATAZ.	Комбинирането на фенobarбитал и фенитоин с REYATAZ (със или без ритонавир) е противопоказано поради риск от загуба на вирусологичен отговор и развитие на резистентност (вж. точка 4.3). Трябва да се наблюдава с повишено внимание вирусологичният отговор на пациента.
Ламотрижин	Едновременното прилагане на ламотрижин с REYATAZ/ритонавир може да понижи плазмената концентрация на ламотрижин, поради UGT1A4 индукция.	Ламотрижин трябва да се прилага с повишено внимание при комбинирането му с REYATAZ/ритонавир. Ако е необходимо, наблюдавайте концентрациите на ламотрижин и коригирайте съответно дозата.
АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ СРЕДСТВА И ИМУНОСУПРЕСОРИ		
<i>Антинеопластични</i>		
Апалутамид	Механизмът на взаимодействие е индукция на CYP3A4 от апалутамид и инхибиране на CYP3A4 от атазанавир/ритонавир.	Едновременното приложение с REYATAZ (със или без ритонавир) е противопоказано поради потенциала за понижаване на плазмената концентрация на атазанавир и ритонавир с последваща загуба на вирусологичен отговор и вероятна резистентност към класа протеазни инхибитори (вж. точка 4.3). В допълнение концентрациите на апалутамид в серума може да са повишени, когато се прилага съвместно с атазанавир/ритонавир, което може да доведе до възможни сериозни нежелани събития, включително припадък.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Енкорафениб	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приложение на енкорафениб с REYATAZ (със или без ритонавир) е противопоказано поради риск от загуба на вирусологичен отговор, развитие на резистентност, повишение на плазмената концентрация на енкорафениб и последващ риск от сериозни нежелани събития, като удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.3).
Ивосидениб	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приложение на ивосидениб с REYATAZ (със или без ритонавир) е противопоказано поради риск от загуба на вирусологичен отговор, развитие на резистентност, повишение на плазмената концентрация на ивосидениб и последващ риск от сериозни нежелани събития, като удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.3).
Иринотекан	Атазанавир инхибира UGT и може да се намеси в метаболизма на иринотекан, което да доведе до увеличаване на токсичността на иринотекан.	Ако REYATAZ се прилага едновременно с иринотекан, пациентите трябва внимателно да се наблюдават за нежелани събития, свързани с иринотекан.
<i>Имуносупресори</i>		
Циклоспорин Такролимус Сиролимус	Концентрациите на тези имуносупресори може да се повишат при едновременно прилагане с REYATAZ поради CYP3A4 инхибиране.	Препоръчва се по-често наблюдаване на терапевтичната концентрация на тези лекарствени продукти, докато плазмените нива се стабилизират.
СЪРДЕЧНОСЪДОВИ СРЕДСТВА		
<i>Антиаритмични средства</i>		
Амиодарон, Лидокаин за системно приложение, Хинидин	Концентрациите на тези антиаритмични средства може да се повишат при едновременно прилагане с REYATAZ. Механизмът на взаимодействие на амиодарон или лидокаин за системно приложение/атазанавир е CYP3A инхибиране. Хинидин притежава тесен терапевтичен прозорец и е противопоказан поради възможното инхибиране на CYP3A от REYATAZ.	Изисква се повишено внимание и се препоръчва, когато е възможно, наблюдение на терапевтичната концентрация. Едновременната употреба на кхинидин е противопоказана (вж. точка 4.3).
<i>Блокери на калциевите канали</i>		
Бепридил	REYATAZ не трябва да се използва в комбинация с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесен терапевтичен индекс.	Едновременно прилагане с бепридил е противопоказано (вж. точка 4.3)

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Дилтиазем 180 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Дилтиазем AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Дилтиазем C _{max} : ↑98% (↑78% ↑119%) Дилтиазем C _{min} : ↑142% (↑114% ↑173%) Дезацетил-дилтиазем AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Дезацетил-дилтиазем C _{max} : ↑172% (↑144% ↑203%) Дезацетил-дилтиазем C _{min} : ↑121% (↑102% ↑142%) Не е бил наблюдаван значим ефект върху концентрациите на атазанавир. Имало е увеличение на максимума на PR интервал, сравнен с атазанавир самостоятелно. Едновременно прилагане на дилтиазем и REYATAZ/ритонавир не е изпитвано. Механизмът на дилтиазем/атазанавир взаимодействието е CYP3A4 инхибиране.	Препоръчва се намаляване на първоначалната доза на дилтиазем с 50% и последваща титрация както е необходимо и ЕКГ наблюдение.
Верапамил	Серумните концентрации на верапамил могат да се повишат от REYATAZ поради CYP3A4 инхибиране.	Да се подхожда с повишено внимание, когато верапамил се прилага едновременно с REYATAZ.
КОРТИКОСТЕРОИДИ		
Дексаметазон и други кортикостероиди (всички пътища на приложение)	Едновременното приложение с дексаметазон или други кортикостероиди, които индуцират CYP3A, може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на REYATAZ и развиване на резистентност към атазанавир и/или ритонавир. Трябва да се обмислят алтернативни кортикостероиди. Механизмът на взаимодействие е индуциране на CYP3A4 от дексаметазон и инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното прилагане с кортикостероиди (всички пътища на приложение), които се метаболизират чрез CYP3A, особено при дългосрочна употреба, може да повиши риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и потискане функцията на надбъбречните жлези. Трябва да се вземе предвид потенциалната полза спрямо риска от системни кортикостероидни ефекти. За едновременното прилагане на кортикостероиди за кожно приложение, чувствителни към инхибиране на CYP3A, вижте кратката характеристика на продукта за кортикостероида за състояние или употреба, които повишават неговата системна абсорбция.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Флутиказон пропионат интраназално 50 µg 4 пъти дневно за 7 дни (ритонавир 100 mg капсули два пъти дневно) и инхалаторни/назални кортикостероиди	Плазмените нива на флутиказон пропионат се повишават значимо, докато нивата на ендогенния кортизол намаляват приблизително с 86% (90% доверителен интервал 82-89%). По-големи ефекти могат да се очакват, когато флутиказон пропионат се инхалира. Системните кортикостероидни ефекти, включително Синдром на Cushing и адренална супресия са съобщавани при пациенти, получаващи ритонавир и инхалирали или получили интраназално флутиказон пропионат; това може също да се наблюдава при кортикостероиди, метаболизиращи чрез P450 3A метаболитен път, напр. буденозид. Ефектите от висока системна експозиция на флутиказон върху плазмените нива на ритонавир са все още неизвестни. Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 инхибиране. Очаква се едновременната употреба на REYATAZ (със или без ритонавир) и други инхалаторни/назални кортикостероиди да доведе до същите ефекти.	Едновременното прилагане на REYATAZ/ритонавир и тези глюкокортикоиди, метаболизиращи чрез CYP3A4, не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Намаляване на дозата на глюкокортикоида трябва да се обмисли при строго проследяване на локалните и системни ефекти или преминаване на лечение с глюкокортикоид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Още повече, в случай на спиране на глюкокортикоидите, може да е необходимо прогресивното намаляване на дозата за по-продължителен период. Едновременната употреба на инхалаторни/назални кортикостероиди и REYATAZ (със или без ритонавир) може да повиши плазмените концентрации на инхалаторните/назалните кортикостероиди. Използвайте с повишено внимание. Обмислете алтернативи на инхалаторните/назалните кортикостероиди, особено за продължителна употреба.
ЕРЕКТИЛНА ДИСФУНКЦИЯ		
<i>PDE5 инхибитори</i>		
Силденафил, тадалафил, варденафил	Силденафил, тадалафил и варденафил се метаболизират чрез CYP3A4. Едновременното прилагане с REYATAZ може да доведе до повишени концентрации на PDE5 инхибитора и увеличение на честотата на PDE5-свързаните нежелани събития, включително хипотония, промени в зрението и приапизъм. Механизмът на това взаимодействие е CYP3A4 инхибиране.	Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за тези възможни странични ефекти, когато използват PDE5 инхибитори при еректилна дисфункция с REYATAZ (вж. точка 4.4). Вижте също ПУЛМОНАЛНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ в тази таблица за допълнителна информация относно едновременното приемане на REYATAZ със силденафил.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТАГОНИСТИ НА РЕЦЕПТОРА НА ГОНАДОТРОПИН-ОСВОБОЖДАВАЩИЯ ХОРМОН (GnRH)		
Елаголикс	Механизмът на взаимодействие е очаквано повишение на експозицията на елаголикс при наличие на инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременната употреба на елаголикс 200 mg два пъти дневно с REYATAZ (със или без ритонавир) за повече от 1 месец не се препоръчва поради потенциалния риск от нежелани събития, като костна загуба и повишения на чернодробната трансаминаза. Ограничете едновременната употреба на елаголикс 150 mg веднъж дневно с REYATAZ (със или без ритонавир) до 6 месеца.
КИНАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Фостаматиниб	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременната употреба на фостаматиниб с REYATAZ (със или без ритонавир) може да повиши плазмената концентрация на R406 – активният метаболит на фостаматиниб. Следете за токсичност от експозицията на R406, водеща до дозовосвързани нежелани събития, като хепатотоксичност и неутропения. Може да е необходимо намаляване на дозата фостаматиниб.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Едновременното прилагане на жълт кантарион с REYATAZ може да се очаква да доведе до значимо намаляване на плазмените нива на атазанавир. Този ефект може да се дължи на индукция на CYP3A4. Съществува риск от загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност (вж. точка 4.3).	Едновременното прилагане на REYATAZ с продукти, съдържащи жълт кантарион е противопоказано.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етиниелестрадиол 25 µg + норгестимат (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Етиниелестрадиол AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Етиниелестрадиол C_{max}: ↓16% (↓26% ↓5%) Етиниелестрадиол C_{min}: ↓37% (↓45% ↓29%) Норгестимат AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Норгестимат C_{max}: ↑68% (↑51% ↑88%) Норгестимат C_{min}: ↑102% (↑77% ↑131%) Докато концентрацията на етиниелестрадиол се повишава при самостоятелно прилагане на атазанавир поради инхибирането на UGT и CYP3A4 от атазанавир, нетният ефект на атазанавир/ритонавир е намаление на концентрацията на етиниелестрадиол поради индуциращия ефект на ритонавир. Повишаването в експозицията на прогестин може да доведе до свързани с това нежелани реакции (напр. инсулинова резистентност, дислипидемия, акне и поява на петна), което би могло да засегне придържането към лечението.	Ако пероралните контрацептиви се прилагат едновременно с REYATAZ /ритонавир, се препоръчва те да съдържат поне 30 µg етиниелестрадиол и на пациентката да се напомни стриктно да спазва тази схема на контрацепция. Едновременната употреба на REYATAZ/ритонавир с други хормонални контрацептиви или перорални контрацептиви, съдържащи прогестогени, различни от норгестимат не е проучвана и следователно трябва да се избягва. Препоръчва се алтернативен надежден метод за контрацепция.
Етиниелестрадиол 35 µg + норетиндрон (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Етиниелестрадиол AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Етиниелестрадиол C_{max}: ↑15% (↓1% ↑32%) Етиниелестрадиол C_{min}: ↑91% (↑57% ↑133%) Норетиндрон AUC: ↑110% (↑68% ↑162%) Норетиндрон C_{max}: ↑67% (↑42% ↑196%) Норетиндрон C_{min}: ↑262% (↑157% ↑409%) Повишаването в експозицията на прогестин може да доведе до свързани с това нежелани реакции (напр. инсулинова резистентност, дислипидемия, акне и поява на петна), което би могло да засегне придържането към лечението.	
ЛИПИДО-МОДИФИЦИРАЩИ СРЕДСТВА		
<i>HMG-CoA редуктазни инхибитори</i>		
Симвастатин Ловастатин	Симвастатин и ловастатин са силно зависими от CYP3A4 при техния метаболизъм и едновременното прилагане с REYATAZ може да доведе до повишени концентрации.	Едновременното прилагане на симвастатин или ловастатин с REYATAZ е противопоказано поради повишен риск от миопатия, вкл. рабдомиолиза (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Аторвастатин	Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може също да бъде увеличен при аторвастатин, който също се метаболизира чрез CYP3A4.	Едновременното прилагане на аторвастатин с REYATAZ не е препоръчително. Ако прилагането на аторвастатин се счита за особено необходимо, трябва да се приложи най-ниската възможна доза аторвастатин с внимателно проследяване на безопасността (вж. точка 4.4).
Правастатин Флувастатин	Въпреки, че не е проучено, има възможност за повишаване на експозицията на правастатин или флувастатин, когато се прилагат едновременно с протеазни инхибитори. Правастатин не се метаболизира чрез CYP3A4. Флувастатин се метаболизира частично чрез CYP2C9.	Изисква се повишено внимание.
<i>Други липидо-модифициращи средства</i>		
Ломитапид	Ломитапид е силно зависим от CYP3A4 за метаболизма и едновременното приложение с REYATAZ и с ритонавир може да доведе до повишени концентрации.	Едновременното приложение на ломитапид и REYATAZ с ритонавир е противопоказано поради потенциален риск от значително повишени нива на трансаминазите и хепатотоксичност (вж. точка 4.3).
ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ		
Салметерол	Едновременното прилагане с REYATAZ може да доведе до увеличени концентрации на салметерол и увеличаване на честотата на салметерол-свързаните нежелани събития. Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 инхибиране от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приемане на салметерол с REYATAZ не се препоръчва (вж. точка 4.4).
ОПИОИДИ		
Бупренорфин, веднъж дневно, стабилна поддържаща доза (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Бупренорфин AUC: ↑67% Бупренорфин C _{max} : ↑37% Бупренорфин C _{min} : ↑69% Норбупренорфин AUC: ↑105% Норбупренорфин C _{max} : ↑61% Норбупренорфин C _{min} : ↑101% Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 и UGT1A1. Концентрациите на атазанавир (прилаган с ритонавир) не са повлияни значително.	Едновременното прилагане на REYATAZ с ритонавир налага клинично мониториране за седирание и когнитивни ефекти. Може да се обмисли намаляване на дозата на бупренорфин.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Метадон, стабилна поддържаща доза (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Не е наблюдаван значителен ефект върху метадоновите концентрации. При условие, че ритонавир (100 mg два пъти дневно) в ниска доза не е показал значителен ефект върху метадоновите концентрации, въз основа на тези данни не се очаква взаимодействие, ако метадон се прилага едновременно с REYATAZ.	Не е необходимо коригиране на дозата ако метадон се прилага едновременно с REYATAZ.
ПУЛМОНАЛНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНΙΑ		
<i>PDE5 Инхибитори</i>		
Силденафил	Едновременното прилагане с REYATAZ може да доведе до повишени концентрации на PDE5 инхибитора и увеличение на честотата на PDE5-свързаните нежелани събития. Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 инхибиране от атазанавир и/или ритонавир.	Безопасна и ефективна доза в комбинация с REYATAZ не е установена за силденафил, когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония. Силденафил е противопоказан, когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония (вж. точка 4.3).
СЕДАТИВИ		
<i>Бензодиазепини</i>		
Мидазолам Триазолам	Мидазолам и триазолам се метаболизират екстензивно чрез CYP3A4. Едновременното прилагане с REYATAZ може да предизвика силно увеличение на концентрацията на тези бензодиазепини. Не е провеждано проучване за взаимодействие при едновременно прилагане на REYATAZ с бензодиазепини. Въз основа на данни за други CYP3A4 инхибитори се очаква значимо повишаване на плазмените концентрации на мидазолам, когато мидазолам се прилага перорално. Данни от едновременната употреба на мидазолам с други протеазни инхибитори показват възможно 3-4-кратно увеличение на плазмените нива на мидазолам.	Едновременното прилагане на REYATAZ с триазолам или мидазолам за перорално приложение е противопоказано (вж. точка 4.3), докато едновременното прилагане на REYATAZ и парентерален мидазолам изисква повишено внимание. Ако REYATAZ се прилага едновременно с парентерален мидазолам, това трябва да става в интензивно отделение или при подобни условия, които осигуряват непосредствено клинично наблюдение и адекватно медицинско обслужване в случай на потискане на дишането и/или продължително седирание. Трябва да се обмисли адаптиране на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от единична доза.

В случай на прекратяване на приема на ритонавир от препоръчителната схема на лечение с усилен атазанавир (вж. точка 4.4)

Прилагат се същите препоръки за лекарствени взаимодействия при следните изключения:

- едновременното приложение не се препоръчва с тенофовир, инхибитори на протонната помпа и бупренорфин и е противопоказано с карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал.
- едновременното приложение с фамотидин не се препоръчва, при необходимост се прилага атазанавир без ритонавир 2 часа след или 12 часа преди приема на фамотидин. Единичната доза на фамотидин не трябва да надвишава 20 mg и общата дневна доза на фамотидин не трябва да надвишава 40 mg.

- необходимост от обмисляне на следното:
 - едновременното приложение на апиксабан, дабигатран или ривароксабан и REYATAZ без ритонавир може да повлияе на концентрациите на апиксабан, дабигатран или ривароксабан.
 - едновременното приложение на вориконазол и REYATAZ без ритонавир може да повлияе концентрациите на атазанавир
 - едновременното приложение на флутиказон и REYATAZ без ритонавир може да повиши концентрациите на флутиказон в сравнение с флутиказон, приложен самостоятелно
 - при прилагане на орален контрацептив с REYATAZ без ритонавир, се препоръчва оралния контрацептив да съдържа не повече от 30 µg етинилестрадиол
 - не се изисква корекция на дозата на ламотрижин

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни при бременни жени (за изхода от 300-1 000 случая на бременост) не показват малформативна токсичност на атазанавир. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Употребата на REYATAZ с ритонавир може да се обмисли по време на бременност само ако очакваната полза превишава потенциалния риск.

В клинично проучване AI424-182 REYATAZ/ритонавир (300/100 mg или 400/100 mg) в комбинация с зидовудин/ламивудин са били прилагани на 41 бременни жени през втория и третия триместър. Шест от 20 (30%) от жените на REYATAZ/ритонавир 300/100 mg и 13 от 21 (62%) от жените на REYATAZ/ритонавир 400/100 mg са имали хипербилирубинемия степен 3 до 4. В клинично проучване AI424-182 не са наблюдавани случаи на лактатна ацидоза.

Проучването оценява 40 кърмачета, които са получавали профилактично антиретровирусно лечение (което не включва REYATAZ) и са имали отрицателен резултат при тест за HIV-1 ДНК по време на раждането и/или през първите 6 месеца след раждането. Три от 20 кърмачета (15%) родени от жени, лекувани с REYATAZ/ритонавир 300/100 mg и четири от 20 кърмачета (20%) родени от жени, лекувани с REYATAZ/ритонавир 400/100 mg са били с хипербилирубинемия степен 3-4. Няма доказателство за патологична жълтеница и шест от 40 кърмачета в това проучване са получавали фототерапия за максимум от 4 дни. Няма съобщени случаи на керниктер при новородените.

За препоръки относно дозиране вижте точка 4.2, а за фармакокинетични данни вижте точка 5.2.

Не е известно дали назначаването на REYATAZ с ритонавир на майката по време на бременност ще доведе до екзацербация на физиологичната хипербилирубинемия, а това от своя страна ще предизвика керниктер у новородените и кърмачетата. В периода преди предстоящото раждане трябва да се обмисли допълнително проследяване.

Кърмене

Атазанавир се открива в кърмата. За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

В неклинични проучвания върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове, атазанавир променя естралния цикъл, без да оказва ефект върху чифтосването или фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение със схеми, включващи REYATAZ има съобщения за поява на замаяност (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на REYATAZ е оценена при комбинирано лечение с други антиретровирусни лекарствени продукти по време на контролирани клинични изпитвания при 1 806 възрастни пациенти, получаващи REYATAZ 400 mg веднъж дневно (1 151 пациенти, медиана на продължителност 52 седмици и 152 седмици максимална продължителност) или REYATAZ 300 mg с ритонавир 100 mg веднъж дневно (655 пациенти, медиана на продължителност 96 седмици и 108 седмици максимална продължителност).

Нежеланите реакции при пациентите, приемащи REYATAZ 400 mg веднъж дневно са били сходни с тези при пациентите, приемащи REYATAZ 300 mg с ритонавир 100 mg веднъж дневно, с изключение на жълтеницата и повишените нива на общ билирубин, които са съобщавани по-често при групата на лечение с REYATAZ плюс ритонавир.

При пациентите, приемащи REYATAZ 400 mg веднъж дневно или REYATAZ 300 mg с ритонавир 100 mg веднъж дневно, единствените, съобщавани много често нежелани реакции, независимо от тяхната тежест, за които се предполага, че имат и най-малко вероятна връзка със схемата на лечение, съдържаща REYATAZ и един или повече NRTIs са били гадене (20%), диария (10%) и жълтеница (13%). Сред пациентите, приемащи REYATAZ 300 mg с ритонавир 100 mg, честотата на жълтеницата е била 19%. В голяма част от случаите, жълтеница е била съобщавана в рамките на няколко дни до няколко месеца след началото на лечението (вж. точка 4.4).

По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за хронично бъбречно заболяване при HIV-инфектирани пациенти, лекувани с атазанавир, със или без ритонавир. Голямо проспективно обсервационно проучване показва връзка между повишената честота на хронично бъбречно заболяване и кумулативната експозиция на схеми, съдържащи атазанавир/ритонавир при HIV-инфектирани пациенти, които първоначално са били с нормален eGFR. Тази връзка се наблюдава независимо от експозицията на тенофовир дизопроксил. По време на терапията е необходимо редовно проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.8).

Табличен списък на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции на REYATAZ се основава на данни за безопасност от клинични проучвания и постмаркетингов опит. Честотата е определена съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<i>Нарушения на имунната система:</i>	нечести: свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	нечести: намаление на теглото, увеличение на теглото, анорексия, повишен апетит
<i>Психични нарушения:</i>	нечести: депресия, дезориентация, тревожност, безсъние, нарушение на съня, ярки сънища
<i>Нарушения на нервната система:</i>	чести: главоболие; нечести: периферна невропатия, синкоп, амнезия, замаяност, сомнолентност, дисгеузия;
<i>Нарушения на очите:</i>	чести: очен иктер

<i>Сърдечни нарушения:</i>	нечести: torsades de pointes ^a редки: удължаване на QTc интервала ^a , едем, палпитация
<i>Съдови нарушения:</i>	нечести: хипертония
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	нечести: диспнея
<i>Стомашино-чревни нарушения:</i>	чести: повръщане, диария, коремна болка, гадене, диспепсия; нечести: панкреатит, гастрит, подуване на корема, афтозен стоматит, флатуленция, ксеростомия
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	чести: жълтеница нечести: хепатит, холелитиаза ^a , холестаза ^a редки: хепатоспленомегалия, холецистит ^a
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	чести: обрив; нечести: еритема мултиформе ^{a,б} , токсични кожни ерупции ^{a,б} , синдром на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ^{a,б} , ангиоедем ^a , уртикария, алопеция, сърбеж; редки: синдром на Stevens-Johnson ^{a,б} , везикулобулозен обрив, екзема, вазодилатация
<i>Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан</i>	нечести: мускулна атрофия, артралгия, миалгия; редки: миопатия
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	нечести: нефролитиаза, хематурия, протеинурия, полакиурия; интерстициален нефрит, хронично бъбречно заболяване ^a ; редки: болка в бъбреците
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	нечести: гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	чести: умора; нечести: гръдна болка, неразположение, пирексия, астения; редки: нарушена походка

^aТези нежелани реакции са идентифицирани по време на постмаркетингово наблюдение, въпреки че, честотите са определени чрез статистическо изчисление, въз основа на общия брой на пациенти, с експозиция на REYATAZ в рандомизирани контролирани и други налични клинични проучвания (N = 2 321).

^бВижте описание на избрани нежелани реакции за повече информация.

Описание на избрани нежелани реакции

При пациенти с HIV инфекция и тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщават се също автоимунни заболявания (като болест на Graves и автоимунен хепатит), въпреки че съобщаваното време за начало на заболяването е по-променливо и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (CART). Тяхната честотата не е известна (вж. точка 4.4).

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Обрив и свързани синдроми

Обривите обикновено са леки до умерени макулопапулозни кожни ерупции, които се появяват в рамките на първите три седмици от започването на терапия с REYATAZ.

При пациенти, приемащи REYATAZ, са докладвани синдром на Stevens-Johnson (SJS), еритема мултиформе, токсични кожни ерупции и синдром на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4).

Промени в лабораторните показатели

Най-честата промяна в лабораторните показатели, свързана с приема на REYATAZ и един или повече NRTIs е повишението на общия билирубин, съобщавано предимно като повишен индиректен [неконюгиран] билирубин (87% Степен 1, 2, 3 или 4). Повишение на общия билирубин със степен 3 или 4 е отбелязано при 37% (6% степен 4). Сред пациентите, подложени преди на антиретровирусно лечение и лекувани с REYATAZ 300 mg веднъж дневно със 100 mg ритонавир веднъж дневно с медиана на продължителност 95 седмици, 53% имат повишение на общия билирубин степен 3-4. Сред пациентите, неподлагани преди на антиретровирусно лечение и лекувани с REYATAZ 300 mg веднъж дневно и със 100 mg ритонавир веднъж дневно с медиана на продължителност 96 седмици, 48% имат повишение на общия билирубин степен 3-4 (вж. точка 4.4).

Други значими промени в лабораторните показатели (степен 3 или 4), съобщени при $\geq 2\%$ от пациентите, приемащи схеми с REYATAZ и един или повече NRTIs са: повишена креатининкиназа (7%), повишение на аланин-аминотрансфераза/серумна глутамат-пируваттрансаминаза (ALT/SGPT) (5%), понижение на неутрофилите (5%), повишение на AST/SGOT (3%) и повишение на липазата (3%).

2% от пациентите лекувани с REYATAZ са имали едновременно повишение степен 3-4 на ALT/AST и степен 3-4 на общия билирубин.

Педиатрична популация

В клинично проучване AI424-020, педиатричните пациенти от 3-месечна до 18-годишна възраст, които са приемали или пероралния прах, или под формата на капсули са имали средна продължителност на лечението с REYATAZ 115 седмици. Профилът на безопасност в това проучване като цяло е бил сравним с този, наблюдаван при възрастни. Асимптомен атриовентрикуларен блок първа степен (23%) и втора степен (1%) са съобщавани при педиатричните пациенти. Най-често съобщаваното отклонение в лабораторните показатели при педиатричните пациенти, получаващи REYATAZ е било повишение на общия билирубин ($\geq 2,6$ пъти ULN, степен 3-4) при 45% от пациентите.

В клинични проучвания AI424-397 и AI424-451, педиатричните пациенти от 3 месечна до 11-годишна възраст са имали средна продължителност на лечение с REYATAZ перорален прах 80 седмици. Не са съобщени смъртни случаи. Профилът на безопасност в тези проучвания като цяло е бил сравним с наблюдавания при предходни проучвания с възрастни и педиатрични пациенти. Най-често съобщаваните отклонения в лабораторните показатели при педиатричните пациенти, които приемат REYATAZ перорален прах са били увеличаване на общия билирубин ($\geq 2,6$ пъти ULN, степен 3-4; 16%) и повишена амилаза (степен 3-4; 33%), което обикновено не е свързано с панкреаса. В тези проучвания, са съобщавани по-често повишавания на нивата на ALT при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни.

Други специални популации

Пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В и/или С

От 1 151 пациенти, приемащи атазанавир 400 mg веднъж дневно, 177 пациенти са били коинфектирани с хроничен хепатит В или С, а сред 655 пациенти, приемащи атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно, 97 пациенти са били допълнително с хроничен хепатит В или С. При допълнително инфектираните с вируса на хепатит пациенти е по-вероятно да е имало повишение на трансаминазите на изходно ниво в сравнение с пациентите без вирусен хепатит. Не е наблюдавано различие по отношение на честотата на повишение на билирубина между тези две групи (със или без вирусен хепатит). Честотата на прилагането на спешно лечение, свързано с хепатита или повишението на трансаминазите при

пациентите, инфектирани допълнително с вируса на хепатит е била сравнима между групите на REYATAZ и сравнителните схеми на лечение (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**

4.9 Предозиране

Опитът при остро предозиране с REYATAZ при хора е ограничен. Единични дози до 1 200 mg са приемани от здрави доброволци без поява на неблагоприятни симптоматични ефекти. При високи дози, водещи до висока експозиция на лекарството може да се наблюдава жълтеница в резултат на индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия (без да е свързана с промени във функционалните чернодробни тестове) или удължаване на PR интервала (вж. точки 4.4 и 4.8).

Лечението при предозиране с REYATAZ трябва да включва общо поддържащо лечение, с проследяване на жизнените показатели и електрокардиограма (ЕКГ), както и проследяване на клиничния статус на пациента. Ако е показано, отделянето на неабсорбирания атазанавир трябва да се постигне чрез предизвикано повръщане или промивка на стомаха. За тази цел може да бъде използван и активен въглен. Няма специфичен антидот при предозиране с REYATAZ. Тъй като атазанавир се метаболизира активно в черния дроб и се свързва във висока степен с протеините, диализата не е надеждно средство за отстраняване на този лекарствен продукт от организма в значителна степен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системна употреба, протеазни инхибитори, АТС код: J05AE08

Механизъм на действие

Атазанавир е азапептиден HIV-1 протеазен инхибитор (PI). Съединението селективно инхибира вирус-специфичното действие на вирусните Gag-Pol протеини в HIV-1 инфектираните клетки, като по този начин предотвратява образуването на зрели вириони и инфектирането на други клетки.

Антивирусна активност in vitro: атазанавир проявява анти-HIV-1 (включително всички тествани щамове) и анти-HIV-2 активност в клетъчни култури.

Резистентност

Възрастни пациенти, неподлагани на антиретровирусно лечение

В клинични проучвания при пациенти, при които не е провеждано антиретровирусно лечение и са лекувани с неусилен атазанавир, замяната на I50L, понякога в комбинация с промяна на A71V, е знаковата замяна за резистентност към атазанавир. Степента на резистентност към атазанавир варира от 3,5- до 29-кратно увеличение, без данни за фенотипна кръстосана резистентност към други PIs. В клинични проучвания на пациенти, при които не е провеждано антиретровирусно лечение, а са лекувани с усилен атазанавир, замяната на I50L не се появява при нито един от пациентите без изходни замени на PI. Замяна при N88S е наблюдавана рядко при пациенти с вирусологичен неуспех на атазанавир (със или без ритонавир). При клинични

проучвания замяната при N88S самостоятелно не винаги води до фенотипна резистентност към атазанавир или има постоянно влияние върху клиничната ефективност, въпреки че може да допринесе за намалена чувствителност към атазанавир, когато това е свързано с други протеазни замени.

Таблица 3: De novo замени при пациенти, при които не е провеждано лечение и е наблюдаван неуспех при лечение с атазанавир + ритонавир (Проучване 138, 96 седмици)

Честота	de novo PI замяна (n = 26) ^a
> 20%	няма
10-20%	няма

^a Брой пациенти със сдвоени генотипове, класифицирани като вирусологични неуспехи (HIV РНК $\geq$ 400 копия/ml).

Замяната M184I/V се появява съответно при 5/26 пациенти с вирусологичен неуспех на REYATAZ/ритонавир и при 7/26 пациенти с вирусологичен неуспех на лопинавир/ритонавир.

Възрастни пациенти, подлагани на антиретровирусно лечение

При пациенти от Проучвания 009, 043 и 045, лекувани с антиретровирусни средства, 100 изолата от пациенти, определени като такива с неуспех към лечението, включващо както атазанавир, атазанавир + ритонавир, така и към атазанавир + саквинавир, са определени като развили резистентност към атазанавир. От 60 изолата от пациенти, лекувани с атазанавир или атазанавир + ритонавир, 18 (30%) са показали I50L фенотип, описан преди при нелекувани пациенти.

Таблица 4: De novo замени при пациенти, подлагани на лечение, при които е наблюдаван неуспех при лечение с атазанавир + ритонавир (Проучване 045, 48 седмици)

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

^a Брой пациенти със сдвоени генотипове, класифицирани като вирусологични неуспехи (HIV РНК $\geq$ 400 копия/ml).

^б Десет пациенти имат изходна фенотипна резистентност към атазанавир + ритонавир ($> 5,2$ пъти промяна [fold change, FC]). FC чувствителността в клетъчната култура, съотнесена към изходния референтен щам, е изчислена с помощта на PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, САЩ).

Никои от de novo замените (вж. Таблица 4) не са специфични за атазанавир и може да отразяват повторната поява на архивирана резистентност на атазанавир + ритонавир при популацията, подлагана на лечение, в Проучване 045.

Резистентността при пациенти с предходно антиретровирусно лечение възниква главно чрез кумулиране на големи и малки замени, обуславящи резистентност, описани преди като свързани с резистентност към протеазни инхибитори.

Клинични резултати

При възрастни пациенти, неподлагани на антиретровирусно лечение

Проучване 138 е международно рандомизирано, открито, многоцентрово проспективно проучване при нелекувани пациенти, сравняващо REYATAZ/ритонавир (300 mg/100 mg веднъж дневно) с лопинавир + ритонавир (400 mg/100 mg два пъти дневно), всяка схема в комбинация с фиксирана доза тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (300 mg/200 mg таблетки веднъж дневно). Рамото REYATAZ/ритонавир показва подобна (не по-малка) антивирусна ефикасност в сравнение с рамото лопинавир + ритонавир, оценена като процент пациенти с HIV РНК < 50 копия/ml на 48 седмица (Таблица 5).

Анализите на данните през 96-те седмици на лечение показват продължителност на антивирусната активност (Таблица 5).

Таблица 5: Резултати за ефикасност в Проучване 138^a

Показател	REYATAZ/ритонавир ^б (300 mg/100 mg веднъж дневно) n = 440		Лопинавир/ритонавир ^в (400 mg/100 mg два пъти дневно) n = 443	
	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48	Седмица 96
HIV РНК < 50 копия/ml, %				
Всички пациенти ^г	78	74	76	68
Изчисляване на разликата [95% CI] ^г	Седмица 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Седмица 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Анализ на данните по протокол ^д	86 (n = 392 ^е)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Изчисляване на разликата ^д [95% CI]	Седмица 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Седмица 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV РНК < 50 копия/ml, % по изходна характеристика ^г				
HIV РНК < 100 000 копия/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 копия/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4 брой < 50 клетки/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 до < 100 клетки/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 до < 200 клетки/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 клетки/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV РНК Средна промяна от изходно ниво, log ₁₀ копия/ml				
Всички пациенти	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
CD4 Средна промяна от изходно ниво, клетки/mm ³				
Всички пациенти	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4 средна промяна спрямо изходно ниво, клетки/mm ³ по изходна характеристика				
HIV РНК < 100 000 копия/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 копия/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a Средният изходен брой на CD4 клетките е 214 клетки/mm³ (между 2 и 810 клетки/mm³), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е 4,94 log₁₀ копия/ml (между 2,6 и 5,88 log₁₀ копия/ml).

^b REYATAZ/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

^c Лопинавир/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

^f Intent-to-treat анализ, при който липсващите стойности са считани за неуспехи.

^g Анализ на данните по протокол: изключва незавършилите проучването, както и пациентите с големи отклонения в протокола.

^e Брой оценени пациенти.

Данни от прекратяване на приема на ритонавир при схема с усилен атазанавир (вж. също точка 4.4)

Проучване 136 (INDUMA)

В отворено, рандомизирано сравнително проучване, проследяващо фаза на индукция от 26- до 30-седмици с REYATAZ 300 mg + ритонавир 100 mg веднъж дневно и два NRTIs, неусилен REYATAZ 400 mg веднъж дневно и два NRTIs, приложени по време на 48-седмична поддържаща фаза (n = 87) са имали сходна антивирусна ефикасност в сравнение с REYATAZ + ритонавир и два NRTIs (n = 85) при HIV-инфектирани пациенти с напълно потисната HIV репликация, както е оценено спрямо пропорцията на пациентите с

HIV РНК < 50 копия/ml: 78% от пациентите на лечение с неусилен REYATAZ и два NRTIs, в сравнение със 75% на лечение с REYATAZ + ритонавир и два NRTIs.

Единадесет пациенти (13%) в групата на неусилен REYATAZ и 6 пациенти (7%) в групата на REYATAZ + ритонавир са имали вирусологичен рибанд. Четирима пациенти в групата на неусилен REYATAZ и двама в групата на REYATAZ + ритонавир са имали HIV РНК > 500 копия/ml по време на поддържащата фаза. Нито един пациент от групите не е показал резистентност към протеазен инхибитор. M184V заместването в обратната транскриптаза, водещо до резистентност към ламивудин и емтрицитабин, е открито при 2 пациента в групата на неусилен REYATAZ и 1 пациент в групата на REYATAZ + ритонавир.

В групата на неусилен REYATAZ има по-малко случаи на прекратяване на лечението (1 спрямо 4 пациента в групата на REYATAZ + ритонавир). В групата на неусилен REYATAZ има по-малко случаи на хипербилирубинемия и жълтеница (18 и 28 пациенти, съответно) в сравнение с групата на REYATAZ + ритонавир.

Възрастни пациенти с предшестващо антиретровирусно лечение

Проучване 045 е рандомизирано многоцентрово проучване, което сравнява REYATAZ/ритонавир (300/100 mg веднъж дневно) и REYATAZ/саквинавир (400/1 200 mg веднъж дневно), с лопинавир + ритонавир (400/100 mg фиксирана дозова комбинация два пъти дневно), като всеки от режимите е комбиниран с тенофовир дизопроксил фумарат (вж. точки 4.5 и 4.8) и един NRTI, при пациенти с вирусологичен неуспех на две или повече предходни схеми, съдържащи най-малко един PI, NRTI и NNRTI. При рандомизирани пациенти средната продължителност на предишна антиретровирусна експозиция е била 138 седмици при PIs, 281 седмици при NRTIs и 85 седмици при NNRTIs. В началото на лечението 34% от пациентите са приемали PI, а 60% са приемали NNRTI. Петнадесет от 120 (13%) пациенти от рамото на лечение с REYATAZ + ритонавир и 17 от 123 (14%) пациенти от рамото на лопинавир + ритонавир са имали четири или повече PI замени на L10, M46, I54, V82, I84 и L90. Тридесет и два процента от пациентите в проучването са имали вирусен щам с по-малко от две NRTI замени.

Първичната крайна точка е осреднената във времето разлика в промяната спрямо изходното ниво на HIV РНК за период от 48 седмици (Таблица 6).

Таблица 6: Резултати за ефикасност на Седмица 48^a и на Седмица 96 (Проучване 045)

Показател	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg веднъж дневно) n = 120		LPV/RTV ^b (400 mg/100 mg два пъти дневно) n = 123		Средна разлика ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI]	
	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48	Седмица 96
HIV РНК Средна промяна от изходно ниво, log₁₀ копия/ml						
Всички пациенти	-1,93 (n = 90 ^a)	-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 РНК < 50 копия/ml, %^c (отговарящи/оценими)						
Всички пациенти	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV РНК < 50 копия/ml по избрани изходни PI замени,^{c, *} % (отговарящи/оценими)						
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 Средна промяна от изходно ниво, клетки/mm³						
Всички пациенти	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

^a Средният изходен брой CD4 клетки е 337 клетки/mm³ (между 14 и 1 543 клетки/mm³), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е 4,4 log₁₀ копия/ml (между 2,6 и 5,88 log₁₀ копия/ml).

^б ATV/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

^в LPV/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

^г Доверителен интервал.

^д Брой оценени пациенти.

^е Intent-to-treat анализ, при който липсващите стойности са считани за неуспехи. Респонденти на LPV/RTV, които са завършили лечението преди Седмица 96, са изключени от анализа на Седмица 96. Процентите пациенти с HIV РНК < 400 копия/ml са били 53% и 43% за ATV/RTV и 54% и 46% за LPV/RTV, съответно през седмици 48 и 96.

^ж Избрани замени включват всяка промяна в позиции L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 и L90 (0-2, 3, 4 или повече) на изходно ниво.

NA = неприложимо.

По време на 48-седмичното лечение средните промени в нивата на HIV РНК спрямо изходните за REYATAZ + ритонавир и за лопинавир + ритонавир са сходни (не по-малка ефикасност). Подобни резултати са установени и при метода на анализ (средна разлика от порядъка на 0,11, 97,5% доверителен интервал [-0,15, 0,36]). При ИТТ анализа, изключващ липсващи стойности, процентът на пациентите с HIV РНК < 400 копия/ml (< 50 копия/ml) при рамото с REYATAZ + ритонавир е 55% (40%), а при рамото с лопинавир + ритонавир – съответно 56% (46%).

По време на 96-седмичното лечение средните промени на HIV РНК спрямо изходните стойности при REYATAZ + ритонавир и при лопинавир + ритонавир отговарят на критериите за не по-малка ефикасност при проследяваните случаи. Подобни резултати са установени и при метода на анализ. При ИТТ анализа, изключващ липсващите данни, процентът на пациентите с HIV РНК < 400 копия/ml (< 50 копия/ml) при REYATAZ + ритонавир е 84% (72%), а при лопинавир + ритонавир – съответно 82% (72%). Важно е да се подчертае, че по време на този 96-седмичен анализ, като цяло 48% от пациентите са завършили проучването.

REYATAZ + саквинавир е показал по-малка ефикасност спрямо лопинавир + ритонавир.

Педиатрична популация

Оценяването на фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на REYATAZ се основава на данни от отворено, многоцентрово клинично проучване AI424-020, проведено при пациенти от 3-месечна до 21-годишна възраст. Общо в това проучване 182 педиатрични пациенти (81 антиретровирусно-нелекувани и 101 антиретровирусно-лекувани) са получавали веднъж дневно REYATAZ (капсули или под формата на прах), със или без ритонавир, в комбинация с два NRTIs.

Клиничните данни, получени от това проучване, са недостатъчни, за да подкрепят употребата на атазанавир (със или без ритонавир) при деца под 6-годишна възраст.

Данните за ефикасност наблюдавани при 41 педиатрични пациента от 6- до 18-годишна възраст, които са приемали REYATAZ капсули с ритонавир, са представени в Таблица 7. При нелекувани педиатрични пациенти средният изходен брой на CD4 клетките е бил 344 клетки/mm³ (диапазон: от 2 до 800 клетки/mm³), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е било 4,67 log₁₀ копия/ml (диапазон: от 3,70 до 5,00 log₁₀ копия/ml). За лекуваните педиатрични пациенти средният изходен брой на CD4 клетките е бил 522 клетки/mm³ (диапазон: от 100 до 1157 клетки/mm³), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е било 4,09 log₁₀ копия/ml (диапазон: от 3,28 до 5,00 log₁₀ копия/ml).

Таблица 7: Резултати за ефикасност (педиатрични пациенти от 6- до 18-годишна възраст) на Седмица 48 (Проучване AI424-020)

Показател	Нелекувани пациенти REYATAZ капсули/ритонавир (300 mg/100 mg веднъж дневно) n = 16	Лекувани пациенти REYATAZ капсули/ритонавир (300 mg/100 mg веднъж дневно) n = 25
HIV РНК < 50 копия/ml, %^a		
Всички пациенти	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV РНК < 400 копия/ml, %^a		
Всички пациенти	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 Средна промяна от изходно ниво, клетки/mm³		
Всички пациенти	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV РНК < 50 копия/ml от избрани изходни PI замени, % (отговарящи/оценени)^c		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Intent-to-treat анализ, при който липсващите стойности са считани за неуспехи.

^b Брой оценени пациенти.

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

^d Включва пациенти с изходни данни за резистентност.

NA = неприложимо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на атазанавир са оценени при здрави доброволци (възрастни) и при HIV-инфектирани пациенти, установени са значими различия между тези две групи. Фармакокинетика на атазанавир е не-линейна.

Абсорбция: При HIV-инфектирани пациенти (n = 33, комбинирани проучвания) многократното приложение на REYATAZ 300 mg веднъж дневно заедно с ритонавир 100 mg веднъж дневно с храна води до средно геометрична C_{max} (CV%) на атазанавир от порядъка на 4 466 (42%) ng/ml, достигната за около 2,5 часа. Средно геометричните (CV%) на C_{min} и AUC на атазанавир са съответно 654 (76%) ng/ml и 44 185 (51%) ng•hr/ml.

При HIV-инфектирани пациенти (n = 13), многократното приложение на REYATAZ 400 mg (без ритонавир) веднъж дневно с храна води до средно геометрична C_{max} (CV%) на атазанавир от порядъка на 2298 (71) ng/ml, достигната за около 2 часа. Средно геометричните C_{min} и AUC (CV%) на атазанавир са съответно 120 (109) ng/ml и 14874 (91) ng•h/ml.

Ефект на храната: едновременното прилагане на REYATAZ и ритонавир с храна оптимизира бионаличността на атазанавир. Едновременното приложение на единична доза 300 mg REYATAZ и ритонавир 100 mg с лека храна води до увеличаване с 33% на AUC и с 40% повишение на C_{max} и на 24-часовите концентрации на атазанавир в сравнение с тези при прием на гладно. Едновременното прилагане с богата на мазнини храна не повлиява AUC на атазанавир в сравнение с приема на гладно и C_{max} остава в границите на 11% от стойностите на гладно. 24-часовите концентрации след богата на мазнини храна се повишават с приблизително 33% поради забавена абсорбция; медианата на T_{max} се увеличава от 2,0 на 5,0 часа. Приложението на REYATAZ с ритонавир с лека или с богата на мазнини храна намалява коефициента на вариация за AUC и C_{max} с приблизително 25% спрямо стойностите на гладно. За увеличаване на бионаличността и минимизиране на вариабилността REYATAZ трябва да се приема с храна.

Разпределение: атазанавир се свързва със серумните протеини в приблизително 86% при концентрации, вариращи от 100 до 10 000 ng/ml. Атазанавир се свързва както с алфа-1-киселия гликопротеин (AAG), така и с албумина в сходна степен (съответно 89% и 86%, при 1 000 ng/ml). В проучване с многократно приложение на 400 mg атазанавир веднъж дневно с лека храна за период от 12 седмици при HIV-инфектирани пациенти атазанавир е установен в цереброспиналната и семенната течност.

Метаболизъм: проучвания при хора и *in vitro* проучвания с използване на човешки чернодробни микrozоми показват, че атазанавир се метаболизира предимно от CYP3A4 изоензимите до оксигенирани метаболити. След това метаболитите се екскретират с жлъчката, като несвързани, така и под формата на глюкуронирани метаболити. Допълнителни второстепенни метаболити пътища включват N-деалкилиране и хидролиза. В плазмата са установени два второстепенни метаболита на атазанавир. Нито единия нито другия метаболит са показали *in vitro* антивирусна активност.

Елиминиране: след единична доза от 400 mg ¹⁴C-атазанавир, 79% и 13% от радиоактивността е установена съответно във фецеса и урината. Непромененото количество на лекарството във фецеса и урината е съответно около 20% и 7% от приетата доза. След 2-седмично приложение на 800 mg веднъж дневно, средно 7% от лекарството се екскретира с урината в непроменен вид. При HIV-инфектирани възрастни пациенти (n = 33, комбинирани проучвания) средният полуживот на атазанавир в интервала между дозите е 12 часа в стационарно състояние приема на 300 mg дневно заедно с ритонавир 100 mg, веднъж дневно, с лека храна.

Специални популации

Бъбречно увреждане: при здрави участници, бъбречното елиминиране на атазанавир в непроменен вид е около 7% от приетата доза. Няма данни относно фармакокинетиката на REYATAZ с ритонавир при пациенти с бъбречна недостатъчност. REYATAZ (без ритонавир) е проучван при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (n = 20), включително при такива на хемодиализа, при многократно дозиране с 400 mg веднъж дневно. Въпреки че това проучване представя някои ограничения (т.е. не са проучвани концентрациите на несвързаното лекарство), резултатите предполагат, че фармакокинетичните параметри на атазанавир са понижени с 30% до 50% при пациенти на хемодиализа в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Механизмът на това понижаване не е известен. (Вижте точки 4.2 и 4.4.)

Чернодробно увреждане: атазанавир се метаболизира и елиминира главно през черния дроб. REYATAZ (без ритонавир) е проучван при възрастни пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (14 Child-Pugh Class B и 2 Child-Pugh Class C пациенти) при прилагане на единична доза от 400 mg. Средната стойност на AUC_(0-∞) е с 42% по-висока при пациенти с увредена чернодробна функция в сравнение със здрави индивиди. Средният полуживот на атазанавир при пациенти с чернодробно увреждане е 12,1 часа в сравнение с 6,4 часа при здрави индивиди. Не е проучено влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на атазанавир след прием на доза от 300 mg с ритонавир. При пациенти с умерено до тежко нарушение на чернодробната функция се очаква повишаване на концентрациите на атазанавир със или без ритонавир (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Възраст/пол: проведено е проучване върху фармакокинетиката на атазанавир при 59 здрави мъже и жени (29 млади и 30 в старческа възраст). Не са установени клинично значими фармакокинетични различия по отношение на възрастта и пола.

Раса: популационния фармакокинетичен анализ на данни от клинични проучвания фаза II не показва влияние на расата върху фармакокинетиката на атазанавир.

Бременност:

Фармакокинетичните данни при HIV-инфектирани бременни жени, които са получавали REYATAZ капсули с ритонавир са представени в Таблица 8.

Таблица 8: Фармакокинетика в стационарно състояние на атазанавир с ритонавир при HIV-инфектирани бременни жени след хранене

	атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg		
Фармакокинетичен параметър	2ри Триместър (n = 9)	3ти Триместър (n = 20)	След раждане ^a (n = 36)
C _{max} ng/ml Средногеометрична (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Средногеометрична (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	6 0532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b Средногеометрична (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Пиковите концентрации и AUC на атазанавир са приблизително 26-40% по-високи по време на периода след раждане (4-12 седмици) в сравнение с тези, исторически наблюдавани при HIV-инфектирани, небременни пациентки. Плазмените най-ниски концентрации на атазанавир са били приблизително 2 пъти по-високи през периода след раждане в сравнение с тези, исторически наблюдавани при HIV-инфектирани небременни пациентки.

^b C_{min} е концентрация 24 часа след прием на дозата.

Педиатрична популация

Има тенденция към по-висок клирънс при по-малките деца, съотнесено към тяхното тегло. В резултат на това се наблюдават по-високи съотношения на пикови към най-ниски стойности; въпреки това, в рамките на препоръчителните дози, средногеометричните експозиции на атазанавир (C_{min}, C_{max} и AUC) при педиатрични пациенти се очаква да бъдат сходни с наблюдаваните при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за токсичност при многократно прилагане, проведени при мишки, плъхове и кучета, находките, свързани с атазанавир се ограничават предимно до черния дроб и включват най-общо минимално до леко повишение на серумния билирубин и чернодробни ензими, хепатоцелуларна вакуолизация и хипертрофия, като само при женските мишки е наблюдавана некроза на единични клетки в черния дроб. Системните експозиции на атазанавир при мишки (мъжки), плъхове и кучета, при дози, свързани с чернодробни промени са поне еквивалентни на тези, наблюдавани при хора, приемащи 400 mg веднъж дневно. При женски мишки, експозицията на атазанавир при доза, водеща до некроза на единични клетки е 12 пъти по-висока от експозицията при хора, приемащи 400 mg веднъж дневно. Серумният холестерол и глюкозата са били минимално до леко увеличени при плъхове, но не и при мишки и кучета.

При *in vitro* проучвания клонирани човешки калиеви канали от сърдечна тъкан (hERG) се инхибират в 15% при концентрация на атазанавир (30 µM), което отговаря на 30 пъти по-високи концентрации на свободно лекарство при C_{max} при хора. Подобни концентрации на атазанавир повишават с 13% продължителността на акционния потенциал (APD₉₀) при проучване върху влакната на Purkinje при зайци. Електрокардиографски промени (синусова брадикардия, удължаване на PR интервала, удължаване на QT интервала и удължаване на QRS комплекса) са наблюдавани само в рамките на първите 2 седмици от проучване за токсичност при кучета, при перорално приложение. Следващи проучвания за токсичност при перорално приложение при кучета с продължителност 9 месеца не показват електрокардиографски промени, свързани с лечението. Клиничната значимост на тези неклинични данни все още не е установена. Възможността за появата на сърдечни ефекти при приложението на този продукт при хора не може да бъде изключена (вж. точки 4.4 и 4.8). В случай на предозиране трябва да се има предвид възможността за удължаване на PR интервала (вж. точка 4.9).

При проучвания върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове, атазанавир променя естралния цикъл, без да оказва ефект върху чифтосването или фертилитета. Не е наблюдаван тератогенен ефект при плъхове или зайци при токсични за майката дози. При

бременни зайци, са наблюдавани груби стомашни и интестинални лезии при приложение на мъртви или умиращи женски при дози, 2 и 4 пъти по-високи от най-високата доза, приложена по време на определено проучване върху ембрионалното развитие. При оценка на пре- и постнаталното развитие при плъхове, атазанавир води до преходно редуциране на телесното тегло на потомството при токсична за майката доза. Системната експозиция на атазанавир при токсични за майката дози е почти същата или малко по-изразена от тази наблюдавана при човека, при приложение на дози от 400 mg веднъж дневно.

Атазанавир дава отрицателен резултат при тест на Ames за обратни мутации, но индуцира хромозомни аберации *in vitro* както при наличието така и при липсата на метаболитно активиране. В *in vivo* проучвания при плъхове, атазанавир не води до образуването на микронуклеуси в костния мозък, увреждане на ДНК в дуоденума или неочаквана ДНК-репликация в черния дроб при плазмени и тъканни концентрации, превишаващи кластогенните.

При дългосрочни проучвания за канцерогенност на атазанавир при мишки и плъхове, е наблюдавана повишена честота на доброкачествени аденоми на черния дроб, но само при женските мишки. Това вероятно се дължи на цитотоксичните чернодробни промени, манифестирани с некроза на единични клетки и се смята, че няма значение при очакваните терапевтични експозиции при хора. Няма данни за канцерогенност при мъжки мишки или плъхове.

При *in vitro* проучване върху очното дразнене, атазанавир води до потъмняване на говежда роговица, което показва, че би могъл да има дразнещ ефект върху очите при директен контакт с тях.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

REYATAZ 200 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо: кросповидон, лактоза монохидрат и магнезиев стеарат

Състав на капсулата: желатин, индигокармин (E132) и титанов диоксид (E171)

Бялото мастило съдържа: шеллак, титанов диоксид (E171), амониев хидроксид, пропилен гликол и симетикон

REYATAZ 300 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо: кросповидон, лактоза монохидрат и магнезиев стеарат

Състав на капсулата: желатин, железен оксид, червен, железен оксид, черен, железен оксид, жълт, индигокармин (E132) и титанов диоксид (E171)

Бялото мастило съдържа: шеллак, титанов диоксид (E171), амониев хидроксид, пропилен гликол и симетикон

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

REYATAZ 200 mg твърди капсули

Всяка картонена опаковка съдържа една или три полиетиленови бутилки с висока плътност (HDPE), затворена с полипропиленова капачка защитена от деца. Всяка бутилка съдържа 60 твърди капсули.

Всяка опаковка съдържа 60 x 1 капсули; 10 блистера от 6 x 1 капсули, всяка в алуминий/алуминий еднодозови перфорирани блистери в картонена кутия.

REYATAZ 300 mg твърди капсули

Всяка картонена опаковка съдържа една или три полиетиленови бутилки с висока плътност (HDPE), затворена с полипропиленова капачка защитена от деца. Всяка бутилка съдържа 30 твърди капсули.

Всяка картонена опаковка съдържа 30 x 1 капсули; 5 блистера от 6 x 1 капсули, всяка в алуминий/алуминий еднодозови перфорирани блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 март 2004 г.

Дата на последно подновяване: 06 февруари 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REYATAZ 50 mg перорален прах

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше от 1,5 g перорален прах съдържа 50 mg атазанавир (atazanavir) (като сулфат).

Помощно вещество с известно действие: 63 mg аспартам; 1 305,15 mg захароза за едно саше (1,5 g перорален прах).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален прах

Светлокремав до бледожълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

REYATAZ перорален прах, прилаган едновременно с ниски дози ритонавир, е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на HIV-1 инфектирани педиатрични пациенти на и над 3 месечна възраст и с тегло 5 и над 5 kg (вж. точка 4.2).

Въз основа на наличните вирусологични и клинични данни при възрастни пациенти, не се очаква благоприятно повлияване при пациенти, с щамове резистентни към множество протеазни инхибитори (> 4 PI мутации). Изборът на лечение с REYATAZ при възрастни и педиатрични пациенти, с предходно антиретровирусно лечение, трябва да се базира на индивидуално изследване за вирусна резистентност и провежданото преди това лечение (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар, имащ опит с лечението на HIV-инфекции.

Дозировка

Педиатрични пациенти (на и над 3 месечна възраст и тегло 5 и над 5 kg)

Дозите на атазанавир перорален прах и ритонавир при педиатрични пациенти са изчислени на база на телесната маса, както е показано в Таблица 1. REYATAZ перорален прах трябва да се приема с ритонавир и с храна.

Таблица 1: Доза на REYATAZ перорален прах и ритонавир при педиатрични пациенти^a (на и над 3 месечна възраст и тегло 5 и над 5 kg)

Телесна маса (kg)	Дозировка на REYATAZ веднъж дневно	Дозировка на ритонавир веднъж дневно
от 5 до под 15	200 mg (4 сашета ^b)	80 mg ^b
от 15 до под 35	250 mg (5 сашета ^b)	80 mg ^b
най-малко 35	300 mg (6 сашета ^b)	100 mg ^c

^a Същите препоръки относно времето и максималните дози при едновременния прием с инхибитори на протонната помпа и H₂ рецепторни антагонисти са приложими както при възрастни така и при педиатричните пациенти (вж. точка 4.5).

^b Всяко саше съдържа 50 mg атазанавир.

^c Ритонавир перорален разтвор.

^d Ритонавир перорален разтвор или капсула/таблетка.

За педиатрични пациенти над 6 годишна възраст и с тегло над 15 kg, които могат да поглъщат капсули са налични REYATAZ капсули (вж. кратка характеристика на продукта REYATAZ капсули). Преминаването към REYATAZ капсули от REYATAZ перорален прах се препоръчва, веднага след като пациентите са в състояние да поглъщат капсули.

При преминаване от една лекарствена форма на друга, може да се наложи промяна на дозата. Съгласувайте дозата спрямо дозировъчната таблица за конкретната лекарствена форма (вж. кратка характеристика на продукта REYATAZ капсули).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага промяна на дозата. Комбинацията на REYATAZ с ритонавир не се препоръчва при пациенти на хемодиализа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

REYATAZ с ритонавир не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. REYATAZ с ритонавир трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане. REYATAZ не трябва да се прилага при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Бременност и след раждане

По време на втория и третия триместър от бременността:

REYATAZ 300 mg с ритонавир 100 mg може да не осигури достатъчна експозиция на атазанавир, особено когато действието на атазанавир или на цялата схема може да бъде компрометирано поради лекарствена резистентност. Поради наличието на ограничени данни и индивидуални различия при отделните пациентки по време на бременност, може да се обмисли осъществяването на лекарствен терапевтичен мониторинг (TDM), за да се осигури адекватна експозиция.

Очавка се риск от по-нататъшно намаляване на експозицията на атазанавир, когато атазанавир се приема с лекарствени продукти, за които е известно, че водят до намаляване на неговата експозиция (напр., тенофовир или H₂ рецепторни антагонисти).

- Ако е необходимо приемането на тенофовир или H₂ рецепторни антагонисти, може да се обмисли повишаване на дозата REYATAZ до 400 mg с ритонавир 100 mg с лекарствен терапевтичен мониторинг (TDM) (вж. точки 4.6 и 5.2).
- Не се препоръчва употребата на REYATAZ с ритонавир при бременни пациентки, които приемат едновременно тенофовир и H₂ рецепторен антагонист.

След раждане:

След възможно намаляване на експозицията на атазанавир през втория и третия триместър, през първите два месеца след раждането експозицията на атазанавир би могла да се увеличи

(вж. точка 5.2). Ето защо, след раждане пациентките трябва да бъдат проследявани внимателно за нежелани реакции.

- През този период, родилите пациентки, трябва да следват същите препоръки за дозировка, както тези, които не са бременни, включително препоръките за едновременно приложение на лекарствени продукти, за които е известно, че влияят върху експозицията на атазанавир (вж. точка 4.5).

Педиатрични пациенти (под 3 месечна възраст)

REYATAZ не е проучван при деца под 3 месечна възраст и не се препоръчва поради потенциален риск от керниктер.

Начин на приложение

За перорално приложение.

REYATAZ перорален прах трябва да се приема/дава с храна (напр. ябълково пюре или кисело мляко) или напитки (напр. мляко, адаптирано мляко или вода) за кърмачета, които могат да пият от чаша. За малки кърмачета (под 6 месеца), които не могат да консумират твърда храна или напитка от чаша, REYATAZ перорален прах трябва да се смеси с адаптирано мляко и да се приложи чрез спринцовка за перорални форми, която може да бъде получена в аптека. Приложението на REYATAZ с адаптирано мляко чрез шише за хранене не се препоръчва, тъй като може да не бъде приета цялата доза.

За подробности относно приготвянето и приложението на REYATAZ перорален прах и инструкции за употреба, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с умерена до тежка чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.4).

Едновременно приложение със симвастатин или ловастатин (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение на PDE5 инхибитора силденафил, когато се използва единствено за лечение на пулмонална артериална хипертония (ПАН) (вж. точка 4.5). За едновременно прилагане на силденафил, използван за лечение на еректилна дисфункция, вижте точки 4.4 и 4.5.

Едновременно приложение с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 изоформата на цитохром P450 и такива с тесен терапевтичен прозорец (например, кветиапин, алфузозин, астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, луразидон, бепридил, триазолам, перорално прилаган мидазолам (за предупреждения относно парентерално прилаган мидазолам вж. точка 4.5), ломитапид и ерготаминови алкалоиди, особено ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, метилергоновин) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A4, поради потенциална загуба на терапевтичен ефект и развитие на вероятна резистентност (напр. рифампицин, жълт кантарион, апалутамид, енкарафениб, ивосидениб, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с продукти, съдържащи гразопревир, включително комбинация с фиксирана доза елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с комбинация с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременното приложение на REYATAZ с ритонавир в дози по-високи от 100 mg веднъж дневно не е клинично оценявано. Прилагането на по-високи дози ритонавир би могло да промени профила на безопасност на атазанавир (сърдечни ефекти, хипербилирубинемия), поради което не се препоръчва. Само когато атазанавир с ритонавир се прилагат заедно с ефавиренц, би могло да се обмисли увеличаване на дозата ритонавир до 200 mg веднъж дневно. В този случай, е необходимо внимателно клинично мониториране (вж. Взаимодействия с други лекарствени продукти по-долу).

Пациенти със съпътстващи заболявания

Чернодробно увреждане

Атазанавир се метаболизира главно в черния дроб, като при пациенти с чернодробно увреждане се наблюдават повишени плазмени концентрации (вж. точки 4.2 и 4.3). Безопасността и ефикасността на REYATAZ не е установена при пациенти със значителни подлежащи чернодробни нарушения. Пациентите с хроничен хепатит В или С, подложени на комбинирано антиретровирусно лечение са с повишен риск от развитието на тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб. В случай на съпътстващо антивирусно лечение при хепатит В или С, моля обърнете внимание на съответните кратки характеристики на прилаганите лекарствени продукти (вж. точка 4.8).

Пациентите с предшестващо чернодробно нарушение, включително хроничен активен хепатит са с повишена честота на поява на отклонение в чернодробните функции по време на комбинираното антиретровирусно лечение и трябва да бъдат подложени на стандартното в клиничната практика проследяване. При данни за влошаване на чернодробното заболяване при тези пациенти трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно нарушение. Комбинацията на REYATAZ с ритонавир обаче не се препоръчва при пациенти на хемодиализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

Удължаване на QT интервала

По време на клиничните проучвания с REYATAZ е наблюдавано дозозависимо асимптомно удължаване на PR интервала. Необходимо е повишено внимание при употребата на лекарствени продукти, за които е известно, че водят до удължаване на PR интервала. При пациенти с предшестващи проблеми с проводимостта (втора или по-висока степен атриовентрикуларен или комплексен бедрен блок), REYATAZ трябва да се прилага с повишено внимание и само, ако ползата превишава риска (вж. точка 5.1). Необходимо е повишено внимание при предписването на REYATAZ с лекарствени продукти, с потенциал да удължават QT интервала и/или при пациенти с предшестващи рискови фактори (брадикардия, вроден удължен QT интервал, електролитни нарушения) (вж. точки 4.8 и 5.3).

Пациенти с хемофилия

Има данни за усилване на кървенето, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти допълнително е даван фактор VIII. При повече от половината от съобщените случаи, лечението с протеазни инхибитори е продължило или е било възобновено, в случай на прекъсване. Предполага се причинно-следствена връзка с лечението, въпреки че механизма на действие не е бил установен. Ето защо, пациентите с хемофилия трябва да бъдат информирани за възможността от усилване на кървенето.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

В клинични проучвания, REYATAZ с ритонавир води в по-малка степен до дислипидемия в сравнение с лопинавир с ритонавир при нелекувани пациенти (проучване 138) или лекувани пациенти (проучване 045) (вж. точка 5.1).

Хипербилирубинемия

Обратимо повишение на индиректния (неконюгиран) билирубин, свързано с инхибирането на UDP-глюкоронил трансферазата (UGT) е наблюдавано при пациенти, приемащи REYATAZ (вж. точка 4.8). Приемът на REYATAZ, може да се счита като възможна причина за повишаването на чернодробните трансминази, наблюдавано при повишен билирубин при тази група пациенти. Може да се обмисли алтернативно антиретровирусно лечение на REYATAZ, ако появата на жълтеница или пожълтяване на склерите са нежелани при конкретния пациент. Не се препоръчва намаляване на дозата на атазанавир, тъй като това може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.

Индинавир също се свързва с индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия в резултат на инхибиране на UGT. Комбинирането на REYATAZ и индинавир не е проучвано, поради което не се препоръчва едновременното приложение на тези лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Холелитиаза

Съобщава се за холелитиаза при пациенти, получаващи REYATAZ (вж. точка 4.8). При някои пациенти се е наложила хоспитализация за допълнително лечение и при някои са възникнали усложнения. Ако се появят признаци или симптоми на холелитиаза, може да се обмисли временно прекъсване или прекратяване на лечението.

Хронично бъбречно заболяване

По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за хронично бъбречно заболяване при HIV-инфектирани пациенти, лекувани с атазанавир, със или без ритонавир. Голямо проспективно обсервационно проучване показва връзка между повишената честота на хронично бъбречно заболяване и кумулативната експозиция на схеми, съдържащи атазанавир/ритонавир при HIV-инфектирани пациенти, които първоначално са били с нормален eGFR. Тази връзка се наблюдава независимо от експозицията на тенофовир дизопроксил. По време на терапията е необходимо редовно проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.8).

Нефролитиаза

Съобщава се за нефролитиаза при пациенти, получаващи REYATAZ (вж. точка 4.8). При някои пациенти се е наложила хоспитализация за допълнително лечение и при някои са възникнали усложнения. В някои случаи нефролитиазата се асоциира с остра бъбречна недостатъчност или бъбречна недостатъчност. Ако се появят признаци или симптоми на нефролитиаза, може да се обмисли временно прекъсване или прекратяване на лечението.

Синдром на имунна реактивация

При пациенти с HIV инфекция, показали тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да възникне възпалителна реакция спрямо асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено, такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци след въвеждане на CART. Примери за това са цитомегаловирусния ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции, както и причинена от *Pneumocystis jirovecii* пневмония. Появата на симптоми на възпалителна реакция трябва да се подлага на оценка и при необходимост да се приложи лечение. В условията на имунна реактивация се съобщава също за развитие на автоимунни заболявания (като болест на Graves и автоимунен хепатит), въпреки това, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение при движение.

Обрив и свързани синдроми

Обривите обикновено са леки до умерени макулопапулозни кожни ерупции, които се появяват в рамките на първите три седмици от започването на терапия с REYATAZ.

При пациенти, приемащи REYATAZ са съобщени синдром на Stevens-Johnson (SJS), еритема мултиформе, токсични кожни ерупции и синдром на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Пациентите трябва да бъдат уведомени за признаците и симптомите и да бъдат проследявани внимателно за кожни реакции. При развитие на тежък обрив, приема на REYATAZ трябва да бъде преустановен.

Най-добри резултати от лечението на такива случаи се постигат при ранно диагностициране и незабавно спиране на приема на всички подозирани лекарства. Ако пациентът е развил SJS или DRESS, свързани с приложението на REYATAZ, то приемът му може да не бъде възобновен.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Комбинирането на REYATAZ с аторвастатин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на REYATAZ с невирапин или ефавиренц не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Ако е необходимо едновременно прилагане на REYATAZ с NNRTI, може да се обмисли повишаване на дозата на REYATAZ и ритонавир съответно до 400 mg и 200 mg, в комбинация с ефавиренц при внимателно клинично мониториране.

Атазанавир се метаболизира основно чрез CYP3A4. Не се препоръчва едновременната употреба на REYATAZ с ритонавир и лекарствени продукти, индуциращи CYP3A4 (вж. точка 4.5).

PDE5 инхибитори, използвани за лечение на еректилна дисфункция: особено внимание трябва да бъде обърнато при предписването на PDE5 инхибитори (силденафил, тадалафил или варденафил) за лечение на еректилна дисфункция при пациенти, приемащи REYATAZ едновременно с ниска доза ритонавир. При едновременното приложение на REYATAZ с тези лекарствени продукти се очаква значително повишаване на тяхната концентрация, което може

да доведе до свързани с PDE5 нежелани реакции, като хипотония, промени в зрението и приапизъм (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на вориконазол и REYATAZ с ритонавир не се препоръчва, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдава употребата на вориконазол.

При повечето пациенти, се очаква намаление в експозициите на вориконазол и атазанавир. При малък брой пациенти с липсващ функционален CYP2C19 алел, се очаква значително повишение в експозициите на вориконазол (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на REYATAZ/ритонавир и флутиказон или други глюкокортикоиди, метаболизирани от CYP3A4 не се препоръчва, освен в случаите в които потенциалната полза от лечението превишава риска от системните ефекти на кортикостероидите, включително синдрома на Cushing и подтискане функцията на надбъбречните жлези (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на салметерол и REYATAZ/ритонавир, може да доведе до увеличаване на сърдечносъдовите нежелани събития, свързани със салметерол. Едновременното приложение на салметерол и REYATAZ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Абсорбцията на атазанавир може да бъде намалена в случай на повишаване на стомашното рН, независимо от причината.

Едновременното приложение на REYATAZ с инхибитори на протонната помпа не се препоръчва (вж. точка 4.5). Ако комбинацията на REYATAZ с инхибитори на протонната помпа се счита за неизбежна, препоръчва се непосредствено клинично наблюдение, съчетано с увеличаване на дозата на REYATAZ до 400 mg с ритонавир 100 mg; дозите на инхибиторите на протонната помпа, сравними с омепразол 20 mg не трябва да се надвишават.

Едновременното приложение на REYATAZ/ритонавир с други хормонални контрацептиви или перорални контрацептиви, съдържащи прогестогени, различни от норгестимат, не е проучвано и следователно трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Безопасност

Асимптомно удължаване на PR интервала е по-често при педиатрични пациенти в сравнение с възрастни пациенти. Асимптомна АВ блок от първа и втора степен е бил докладван при педиатрични пациенти (вж. точка 4.8). С внимание трябва да се използват лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват удължаване на PR интервала. При педиатрични пациенти с предхождащи отклонения в проводимостта (втора или по-висока степен на атриовентрикуларен или комплексен бедрен блок) REYATAZ трябва да се прилага с повишено внимание и само ако ползите надвишават риска. На базата на налични клинични находки (напр. брадикардия) се препоръчва сърдечно мониториране.

Ефикасност

Атазанавир/ритонавир не е ефективен при вирусни щамове, притежаващи множество мутации за резистентност.

Помощни вещества

Фенилкетонурия

REYATAZ перорален прах съдържа аспартам като подсладител. Аспартам е източник на фенилаланин и поради това може да не е подходящ за лица с фенилкетонурия.

Диабетна популация

REYATAZ перорален прах съдържа 1 305,15 mg захароза за едно саше. При препоръчителната педиатрична дозировка, REYATAZ перорален прах съдържа 3 915,45 mg захароза за 150 mg атазанавир, 5 220,60 mg захароза за 200 mg атазанавир, 6 525,75 mg захароза за 250 mg атазанавир и 7 830,90 mg захароза за 300 mg атазанавир. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет. Пациенти с редки наследствени заболявания, като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При едновременното приложение на REYATAZ и ритонавир, метаболитният профил на лекарствени взаимодействия на ритонавир може да доминира, тъй като ритонавир е по-силен инхибитор на CYP3A4 от атазанавир. Необходимо е да се вземе под внимание кратката характеристика на ритонавир преди започване на лечението с REYATAZ и ритонавир.

Атазанавир се метаболизира в черния дроб посредством CYP3A4. Той инхибира CYP3A4. Ето защо, REYATAZ с ритонавир е противопоказан за едновременно приложение с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесен терапевтичен индекс: кветиапин, луразидон, алфузозин, астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил, триазолам, перорално прилаган мидазолам, ломитапид и ерготаминови алкалоиди, особено ерготамин и дихидроерготамин (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на Reyataz с продукти, съдържащи гразопревир, включително комбинация с фиксирана доза елбасвир/гразопревир, е противопоказано поради повишението на плазмените концентрации на гразопревир и елбасвир и потенциално по-високия риск от повишение на ALT, свързано с повишената концентрация на гразопревир (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на Reyataz с комбинация с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир е противопоказано поради потенциално повишение на риска от повишение на ALT, в резултат на значимо повишение на плазмените концентрации на глекапревир и пибрентасвир (вж. точка 4.3).

Други взаимодействия

Взаимодействия между атазанавир/ритонавир и протеазни инхибитори, антиретровирусни средства, различни от протеазни инхибитори и други лекарствени продукти, които не са антиретровирусни средства са описани в таблицата по-долу (увеличение е отбелязано като “↑”, намаление като “↓”, без промяна като “↔”). Ако са налични, 90% доверителни интервали (CI) са посочени в скоби. Изпитванията, представени в Таблица 2 са проведени при здрави участници, освен ако друго не е отбелязано. От значение е, че много изпитвания са проведени с неусилен атазанавир, което не е одобрената схема на лечение с атазанавир.

Взаимодействия между атазанавир и други лекарствени продукти, включително такива, за които едновременно приложение е противопоказано, са описани в таблицата по-долу:

Таблица 2: Взаимодействия между REYATAZ и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИ-HCV СРЕДСТВА		
Гразопревир 200 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Атазанавир C _{max} : ↑12% (↑1% ↑24%) Атазанавир C _{min} : ↑23% (↑13% ↑134%) Гразопревир AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Гразопревир C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) Гразопревир C _{min} : ↑1 064% (↑696% ↑1 602%) Концентрациите на гразопревир са силно повишени при едновременно приложение с атазанавир/ритонавир.	Едновременно приложение на Reyataz и елбасвир/гразопревир е противопоказано, поради очаквано повишение на плазмените концентрации на гразопревир и съответната вероятност за повишен риск от повишаване на ALT (вж. точка 4.3).
Елбасвир 50 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Атазанавир C _{max} : ↑2% (↓4% ↑8%) Атазанавир C _{min} : ↑15% (↑2% ↑29%) Елбасвир AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Елбасвир C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) Елбасвир C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Концентрациите на елбасвир са повишени при едновременно приложение с атазанавир/ритонавир.	
Софосбувир 400 mg/ велпатасвир 100 mg /воксилапревир 100 mg единична доза* (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Софосбувир AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Софосбувир C _{max} : ↑29% (↑9% ↑52%) Велпатасвир AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Велпатасвир C _{max} : ↑29% (↑7% ↑56%) Воксилапревир AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Воксилапревир C _{max} : ↑342% (↑265% ↑435%) *Липса на фармакокинетично взаимодействие диапазон 70-143% Ефекта върху експозицията на атазанавир и ритонавир не е проучван. Очаква се: ↔ атазанавир ↔ ритонавир Механизмът на взаимодействие между REYATAZ/ритонавир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир е инхибиране на OATP1B, P-gp и CYP3A.	Едновременно приложение на REYATAZ с продукти, съдържащи воксилапревир, се очаква да повиши концентрацията на воксилапревир. Не се препоръчва едновременно приложение на REYATAZ със схеми съдържащи воксилапревир.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Глекапревир 300 mg/ пибрентасвир 120 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg / ритонавир 100 mg веднъж дневно*)	Глекапревир AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Глекапревир C _{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) Глекапревир C _{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%) Пибрентасвир AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Пибрентасвир C _{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) Пибрентасвир C _{min} : ↑129% (↑95% ↑168%) *Съобщава се за ефекти от приложението на атазанавир и ритонавир върху първата доза глекапревир и пибрентасвир.	Едновременното приложение на Reyataz с глекапревир/пибрентасвир е противопоказано поради потенциално повишение на риска от повишение на ALT, в резултат на значително повишение на плазмените концентрации на глекапревир и пибрентасвир (вж. точка 4.3)
АНТИТРОМБОТИЧНИ СРЕДСТВА		
Тикагрелор	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приложение на REYATAZ с тикагрелор не се препоръчва поради потенциално повишаване на антитромботичната активност на тикагрелор.
Клопидогрел	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приложение с клопидогрел не се препоръчва поради потенциално понижаване на антитромботичната активност на клопидогрел.
Празугрел	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Не е необходимо коригиране на дозата, когато празугрел се прилага едновременно с REYATAZ (със или без ритонавир).
АНТИРЕТРОВИРУСНИ		
<i>Протеазни инхибитори:</i> Едновременното приложение на REYATAZ/ритонавир и други протеазни инхибитори не е изпитвано, но може да се очаква повишаване на експозицията на другите протеазни инхибитори. По тази причина, едновременното приложение не се препоръчва.		
Ритонавир 100 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg веднъж дневно) Проучвания проведени при HIV-инфектирани пациенти.	Атазанавир AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Атазанавир C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Атазанавир C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* *При комбиниран анализ атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg (n = 33) са сравнени с атазанавир 400 mg без ритонавир (n = 28). Механизмът на взаимодействие между атазанавир и ритонавир е инхибиране на CYP3A4.	Ритонавир 100 mg веднъж дневно се прилага като бустер на фармакокинетиката на атазанавир.
Индинавир	Индинавир е свързан с повишаване на индиректния неконюгиран билирубин, дължащо се на инхибиране на UGT.	Едновременно прилагане на REYATAZ/ритонавир и индинавир не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
<i>Нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)</i>		
Ламивудин 150 mg два пъти дневно + зидовудин 300 mg два пъти дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на ламивудин и зидовудин.	Въз основа на тези данни и поради това, че ритонавир не се очаква да има значимо влияние върху фармакокинетиката на NRTIs, едновременното прилагане на тези лекарствени продукти и REYATAZ не се очаква значимо да промени експозицията на едновременно прилаганите лекарствени продукти.
Абакавир	Едновременното прилагане на абакавир и REYATAZ не се очаква значимо да промени експозицията на абакавир.	
Диданозин (буферирани таблетки) 200 mg/ставудин 40 mg, и двата единична доза (атазанавир 400 mg единична доза)	Атазанавир, едновременно прилаган с ddI + d4T (на гладно) Атазанавир AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Атазанавир C_{max}: ↓89% (↓94% ↓82%) Атазанавир C_{min}: ↓84% (↓90% ↓73%) Атазанавир, прилаган 1 час след ddI + d4T (на гладно) Атазанавир AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Атазанавир C_{max}: ↑12% (↓33% ↑18%) Атазанавир C_{min}: ↔3% (↓39% ↑73%) Концентрацията на атазанавир е силно понижена, когато се прилага едновременно с диданозин (буферирани таблетки) и ставудин. Механизмът на взаимодействие е намаляване на разтворимостта на атазанавир с повишаване на рН свързано с наличие на антиацидно средство в диданозин буферираните таблетки. Не е наблюдаван значителен ефект върху концентрациите на диданозин и ставудин.	Диданозин трябва да се приема на гладно 2 часа след приема на REYATAZ с храна. Едновременното прилагане на ставудин с REYATAZ не се очаква значимо да промени експозицията на ставудин.
Диданозин (ентеросолвентни капсули) 400 mg единична доза (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Диданозин (с храна) Диданозин AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Диданозин C_{max}: ↓38% (↓48% ↓26%) Диданозин C_{min}: ↑25% (↓8% ↑69%) Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на атазанавир, когато се прилага с ентеросолвентна форма диданозин, но прилагането с храна намалява концентрациите на диданозин.	

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно) 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат е еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил. Проучвания, проведени при HIV-инфектирани пациенти	Атазанавир AUC: ↓22% (↓35% ↓6%)* Атазанавир C_{max}: ↓16% (↓30% ↔0%)* Атазанавир C_{min}: ↓23% (↓43% ↑2%)* *В комбиниран анализ от няколко клинични проучвания едновременното прилагане на атазанавир/ритонавир 300/100 mg с тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg (n = 39) е било сравнено с атазанавир/ритонавир 300/100 mg (n = 33). Ефикасността на REYATAZ/ритонавир в комбинация с тенофовир дизопроксил фумарат при лекувани пациенти е показана в клинично проучване 045 и при нелекувани пациенти в клинично проучване 138 (вж. точки 4.8 и 5.1). Механизмът на взаимодействие между атазанавир и тенофовир дизопроксил фумарат е неизвестен.	При едновременното прилагане с тенофовир дизопроксил фумарат е препоръчително REYATAZ 300 mg да се прилага заедно с ритонавир 100 mg и тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg (като единична доза с храната).
Тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно) 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат е еквивалентен на 245 mg тенофовир дизопроксил.	Тенофовир дизопроксил фумарат AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Тенофовир дизопроксил фумарат C_{max}: ↑34% (↑20% ↑51%) Тенофовир дизопроксил фумарат C_{min}: ↑29% (↑21% ↑36%)	Пациентите трябва внимателно да се наблюдават за нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил фумарат, включително бъбречни нарушения.
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир (следобед): всичките прилагани с храна Атазанавир AUC: ↔0% (↓9% ↑10%)* Атазанавир C_{max}: ↑17% (↑8% ↑27%)* Атазанавир C_{min}: ↓42% (↓51% ↓31%)*	Едновременното приложение на ефавиренц и REYATAZ не се препоръчва (вж. точка 4.4).
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 200 mg веднъж дневно)	Атазанавир (следобед): всичките прилагани с храна Атазанавир AUC: ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Атазанавир C_{max}: ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Атазанавир C_{min}: ↔12% (↓16% ↑49%)*/** *При сравнение с REYATAZ 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно вечер без ефавиренц. Това понижаване на C_{min} на атазанавир би могло негативно да повлияе ефикасността на атазанавир. Механизмът на взаимодействието ефавиренц/атазанавир е индукция на CYP3A4. **основава се на сравнение на исторически данни.	

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Невирапин 200 mg два пъти дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно) Проучване, проведено при HIV-инфектирани пациенти.	Невирапин AUC: ↑26% (↑17% ↑36%) Невирапин C _{max} : ↑21% (↑11% ↑32%) Невирапин C _{min} : ↑35% (↑25% ↑47%) Атазанавир AUC: ↓19% (↓35% ↑2%)* Атазанавир C _{max} : ↔2% (↓15% ↑24%)* Атазанавир C _{min} : ↓59% (↓73% ↓40%)* *При сравнение с REYATAZ 300 mg и ритонавир 100 mg без невирапин. Това понижаване на C _{min} на атазанавир би могло негативно да повлияе ефикасността на атазанавир. Механизмът на взаимодействието невирапин/атазанавир е индукция на CYP3A4.	Едновременното приложение на невирапин и REYATAZ не се препоръчва (вж. точка 4.4)
<i>Интегразни инхибитори</i>		
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (атазанавир/ритонавир)	Ралтегравир AUC: ↑41% Ралтегравир C _{max} : ↑24% Ралтегравир C _{12hr} : ↑77% Механизмът е инхибиране на UGT1A1.	Не е необходима корекция на дозата ралтегравир.
АНТИБИОТИЦИ		
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Кларитромицин AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Кларитромицин C _{max} : ↑50% (↑32% ↑71%) Кларитромицин C _{min} : ↑160% (↑135% ↑188%) 14-ОН кларитромицин 14-ОН кларитромицин AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14-ОН кларитромицин C _{max} : ↓72% (↓76% ↓67%) 14-ОН кларитромицин C _{min} : ↓62% (↓66% ↓58%) Атазанавир AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Атазанавир C _{max} : ↔6% (↓7% ↑20%) Атазанавир C _{min} : ↑91% (↑66% ↑121%) Намаляването на дозата кларитромицин може да доведе до субтерапевтични концентрации на 14-ОН кларитромицин. Механизмът на кларитромицин/атазанавир взаимодействието е CYP3A4 инхибиране.	Не може да се направи препоръка относно намаляване на дозата; следователно трябва да се подхожда с повишено внимание, ако REYATAZ се прилага едновременно с кларитромицин.
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА		
Кетоконазол 200 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на атазанавир.	Кетоконазол и итраконазол трябва да се прилагат с повишено внимание с REYATAZ/ритонавирне се препоръчват високи дози на кетоконазол и итраконазол (> 200 mg/ден).
Итраконазол	Итраконазол, както кетоконазол е силен инхибитор, както и субстрат на CYP3A4.	

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
	Въз основа на данните с други усилени PIs и кетоконазол, където AUC на кетоконазол показва 3-кратно увеличение, REYATAZ/ритонавир се очаква да повиши концентрациите на кетоконазол или итраконазол.	
Вориконазол 200 mg два пъти дневно (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно) Пациенти с поне един функционален CYP2C19 алел.	Вориконазол AUC: ↓33% (↓42% ↓22%) Вориконазол C_{max}: ↓10% (↓22% ↓4%) Вориконазол C_{min}: ↓39% (↓49% ↓28%) Атазанавир AUC: ↓12% (↓18% ↓5%) Атазанавир C_{max}: ↓13% (↓20% ↓4%) Атазанавир C_{min}: ↓20% (↓28% ↓10%) Ритонавир AUC: ↓12% (↓17% ↓7%) Ритонавир C_{max}: ↓9% (↓17% ↔0%) Ритонавир C_{min}: ↓25% (↓35% ↓14%) При повечето пациенти с поне един функционален CYP2C19 алел, се очаква намаление в експозициите на вориконазол и атазанавир.	Едновременното прилагане на REYATAZ с ритонавир не се препоръчва, освен ако оценката на съотношението полза/риск за пациента оправдава прилагането на вориконазол (вж. точка 4.4). Когато се налага лечение с вориконазол, ако е възможно, трябва да се провери CYP2C19 генотипа на пациента. Ако комбинирането не може да бъде избегнато, трябва да се спазват следните препоръки, в зависимост от CYP2C19 статуса: - при пациенти с поне един функционален CYP2C19 алел, се препоръчва стриктно клинично наблюдение за намаление ефикасността и на вориконазол (клинични симптоми) и на атазанавир (вирусологичен отговор). - при пациенти с липсващ функционален CYP2C19 алел се препоръчва стриктно клинично и лабораторно наблюдение за свързани с вориконазол нежелани лекарствени реакции. Ако определяне на генотипа не е осъществимо, трябва да се проведе пълен мониторинг за безопасност и ефикасност.
Вориконазол 50 mg два пъти дневно (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно) Пациенти с липсващ функционален CYP2C19 алел.	Вориконазол AUC: ↑561% (↑451% ↑699%) Вориконазол C_{max}: ↑438% (↑355% ↑539%) Вориконазол C_{min}: ↑765% (↑571% ↑1 020%) Атазанавир AUC: ↓20% (↓35% ↓3%) Атазанавир C_{max}: ↓19% (↓34% ↔0,2%) Атазанавир C_{min}: ↓31% (↓46% ↓13%) Ритонавир AUC: ↓11% (↓20% ↓1%) Ритонавир C_{max}: ↓11% (↓24% ↑4%) Ритонавир C_{min}: ↓19% (↓35% ↑1%) При малък брой пациенти с липсващ функционален CYP2C19 алел, се очаква значимо повишение в експозициите на вориконазол.	Ако определяне на генотипа не е осъществимо, трябва да се проведе пълен мониторинг за безопасност и ефикасност.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Флуконазол 200 mg веднъж дневно (атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Концентрациите на атазанавир и флуконазол не се променят значимо, когато REYATAZ/ритонавир се прилага едновременно с флуконазол.	Не са необходими корекции на дозите на флуконазол и REYATAZ.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ		
Рифабутин 150 mg два пъти седмично (атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Рифабутин AUC: ↑48% (↑19% ↑84%)** Рифабутин C_{max}: ↑149% (↑103% ↑206%)** Рифабутин C_{min}: ↑40% (↑5% ↑87%)** 25-О-дезацетил-рифабутин AUC: ↑990% (↑714% ↑1 361%)** 25-О-дезацетил-рифабутин C_{max}: ↑677% (↑513% ↑883%)** 25-О-дезацетил-рифабутин C_{min}: ↑1 045% (↑715% ↑1 510%)** **При сравнение с рифабутин 150 mg веднъж дневно самостоятелно. Общо рифабутин и 25-О-дезацетил-рифабутин AUC: ↑119% (↑78% ↑169%). В предишни проучвания, фармакокинетиката на атазанавир не е била променена от рифабутин.	Когато се прилага с REYATAZ, препоръчителната доза рифабутин е 150 mg 3 пъти седмично в определени дни (например понеделник-сряда-петък). Необходимо е засилено мониториране за рифабутин-свързани нежелани реакции, включващи неутропения и увеит, поради очакваното увеличаване на експозицията на рифабутин. Последваща редукция на дозата на рифабутин до 150 mg два пъти седмично в определени дни се препоръчва при пациенти, при които дозата от 150 mg 3 пъти седмично не се понася добре. Трябва да се има предвид, че дозата от 150 mg два пъти седмично може да не доведе до оптимална експозиция на рифабутин, което води до риск от резистентност към рифамицин и неуспех в лечението. Не се налага коригиране на дозата за REYATAZ.
Рифампицин	Рифампицин е силен CYP3A4 индуктор и е доказано, че предизвиква 72% понижаване на AUC на атазанавир, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развиване на резистентност. По време на опити намалената експозиция да бъде преодоляна чрез увеличаване на дозата REYATAZ или други протеазни инхибитори, приложени с ритонавир, се наблюдава висока честота на чернодробни реакции.	Комбинирането на рифампицин с REYATAZ е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНТИПСИХОТИЦИ		
Кветиапин	Концентрациите на кветиапин се очаква да се повишат поради инхибиране на CYP3A4 от REYATAZ.	Едновременното прилагане на кветиапин с REYATAZ е противопоказано, тъй като REYATAZ може да повиши свързаната с кветиапин токсичност. Повишената плазмена концентрация на кветиапин може да доведе до кома (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Луразидон	REYATAZ се очаква да повиши плазмените нива на луразидон поради CYP3A4 инхибиране.	Едновременното прилагане на луразидон с REYATAZ е противопоказано, тъй като това може да повиши свързаната с луразидон токсичност (вж. точка 4.3).
СРЕДСТВА, НАМАЛЯВАЩИ СТОМАШНАТА КИСЕЛИННОСТ		
H ₂ -рецепторни антагонисти		
Без тенофовир		
При HIV-инфектирани пациенти с атазанавир/ритонавир в препоръчваната доза 300/100 mg веднъж дневно		При пациенти, които не приемат тенофовир, ако 300 mg REYATAZ/100 mg ритонавир се прилагат едновременно с H ₂ -рецепторен антагонист, не трябва да се надвишава доза, еквивалентна на 20 mg фамотидин два пъти дневно. Ако се налага прилагането на по-висока доза H ₂ -рецепторен антагонист (напр. 40 mg фамотидин два пъти дневно или еквивалентна), може да се обмисли увеличаване на дозата REYATAZ/ритонавир от 300/100 mg до 400/100 mg.
Фамотидин 20 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↓18% (↓25% ↑1%) Атазанавир C _{max} : ↓20% (↓32% ↓7%) Атазанавир C _{min} : ↔1% (↓16% ↑18%)	
Фамотидин 40 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Атазанавир C _{max} : ↓23% (↓33% ↓12%) Атазанавир C _{min} : ↓20% (↓31% ↓8%)	
При здрави доброволци, приемащи атазанавир/ритонавир в повишена доза 400/100 mg веднъж дневно		
Фамотидин 40 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↔3% (↓14% ↑22%) Атазанавир C _{max} : ↔2% (↓13% ↑8%) Атазанавир C _{min} : ↓14% (↓32% ↑8%)	
С тенофовир дизпроксил фумарат 300 mg веднъж дневно (еквивалентен на 245 mg тенофовир дизпроксил)		
При HIV-инфектирани пациенти с атазанавир/ритонавир в препоръчителната доза 300/100 mg веднъж дневно		При пациенти, които приемат тенофовир дизпроксил фумарат, ако REYATAZ/ритонавир се прилага едновременно и с тенофовир дизпроксил фумарат, и с H ₂ -рецепторен антагонист се препоръчва повишаване на дозата REYATAZ до 400 mg със 100 mg ритонавир. Не трябва да се надвишава дозата, еквивалентна на фамотидин 40 mg два пъти дневно.
Фамотидин 20 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↓21% (↓34% ↓4%)* Атазанавир C _{max} : ↓21% (↓36% ↓4%)* Атазанавир C _{min} : ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Фамотидин 40 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Атазанавир C _{max} : ↓23% (↓36% ↓8%)* Атазанавир C _{min} : ↓25% (↓47% ↑7%)*	
При HIV-инфектирани пациенти с атазанавир/ритонавир с повишена дозировка 400/100 mg веднъж дневно		
Фамотидин 20 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Атазанавир C _{max} : ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Атазанавир C _{min} : ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Фамотидин 40 mg два пъти дневно	Атазанавир AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Атазанавир C _{max} : ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Атазанавир C _{min} : ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
	*При сравнение с атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно и тенофовиров дизопроксил фумарат 300 mg, всичките като единична доза, с храна. При сравнение с атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg <i>без тенофовир дизопроксил фумарат</i> се очаква концентрациите на атазанавир да се понижат допълнително с около 20%. Механизмът на взаимодействие е намалена разтворимост на атазанавир, тъй като pH в стомаха се повишава от H₂-блокери.	
Инхибитори на протонната помпа		
Омепразол 40 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир (сутрин): 2 часа след омепразол Атазанавир AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Атазанавир C _{max} : ↓66% (↓62% ↓49%) Атазанавир C _{min} : ↓65% (↓71% ↓59%)	Едновременно прилагане на REYATAZ с ритонавир и инхибитори на протонната помпа не се препоръчва. Ако комбинацията е преценена като неизбежна, препоръчва се внимателно клинично наблюдение в комбинация с увеличена доза на REYATAZ до 400 mg със 100 mg ритонавир; не трябва да се превишават дози на инхибиторите на протонната помпа, сравними с омепразол 20 mg (вж. точка 4.4).
Омепразол 20 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Атазанавир (сутрин): 1 час след омепразол Атазанавир AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)* Атазанавир C _{max} : ↓31% (↓42% ↓17%)* Атазанавир C _{min} : ↓31% (↓46% ↓12%)* *При сравнение с атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно Намаляването на AUC, C _{max} , и C _{min} не е смекчено, когато увеличена доза REYATAZ/ритонавир (400/100 mg веднъж дневно) е разделена във времето от омепразол с 12 часа. Въпреки, че няма изпитвания, подобни резултати се очакват и с други инхибитори на протонната помпа. Това понижаване на експозицията на атазанавир би могло негативно да повлияе ефикасността на атазанавир. Механизмът на взаимодействие е намалена разтворимост на атазанавир, тъй като pH в стомаха се повишава от инхибиторите на протонната помпа.	
Антиациди		
Антиациди и лекарствени продукти, съдържащи буфери	Понижени плазмени концентрации на атазанавир могат да са следствие от повишаване на pH в стомаха, ако антиациди, включително буферирани лекарствени продукти, се прилагат с REYATAZ.	REYATAZ трябва да се прилага 2 часа преди или 1 час след антиациди или буферирани лекарствени продукти.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТАГОНИСТИ НА АЛФА-1 АДРЕНОРЕЦЕПТОРИТЕ		
Алфузозин	Възможност за увеличаване на концентрациите на алфузозин, което може да доведе до хипотония. Механизмът на взаимодействие е СYP3A4 инхибиране от REYATAZ и/или ритонавир.	Едновременното прилагане на алфузозин с REYATAZ е противопоказано (вж. точка 4.3)
АНТИКОАГУЛАНТИ		
<i>Перорални антикоагуланти с директно действие (DOACs)</i>		
Апиксабан Ривароксабан	Потенциал за повишени концентрации на апиксабан и ривароксабан, което може да доведе до по-висок риск от кървене. Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4/и P-гр от REYATAZ/ритонавир Ритонавир е силен инхибитор както на CYP3A4, така и на P-гр. REYATAZ е инхибитор на CYP3A4. Потенциалното инхибиране на P-гр от REYATAZ не е известно и не може да бъде изключено.	Не се препоръчва едновременното приложение на апиксабан или ривароксабан и REYATAZ с ритонавир.
Дабигатран	Потенциал за повишени концентрации на дабигатран, което може да доведе до по-висок риск от кървене. Механизмът на взаимодействие е P-гр инхибиране. Ритонавир е силен P-гр инхибитор. Потенциалното P-гр инхибиране от REYATAZ не е известно и не може да бъде изключено.	Не се препоръчва едновременното приложение на дабигатран и REYATAZ с ритонавир.
Едоксабан	Потенциал за повишени концентрации на едоксабан, което може да доведе до по-висок риск от кървене. Механизмът на взаимодействие е P-гр инхибиране от REYATAZ/ритонавир. Ритонавир е силен P-гр инхибитор. Потенциалното P-гр инхибиране от REYATAZ не е известно и не може да бъде изключено.	Бъдете внимателни, когато едоксабан се използва с REYATAZ. За препоръчителната доза на едоксабан при едновременното приложение с P-гр инхибитори, моля, вижте точки 4.2 и 4.5 в КХП на едоксабан.
<i>Антагонисти на витамин К</i>		
Варфарин	Едновременното прилагане с REYATAZ има възможност да повишава или намалява концентрациите на варфарин.	Препоръчва се Международното нормализирано отношение (INR) да бъде внимателно наблюдавано по време на лечението с REYATAZ, особено в началото на лечението.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИЕПИЛЕПТИЦИ		
Карбамазепин	REYATAZ може да повиши плазмените нива на карбамазепин поради инхибиране на CYP3A4. Поради индуциращия ефект на карбамазепин не може да се изключи понижение на концентрациите на REYATAZ.	Комбинирането на карбамазепин и REYATAZ (със или без ритонавир) е противопоказано поради риск от загуба на вирусологичен отговор и развитие на резистентност (вж. точка 4.3). Трябва да се наблюдава с повишено внимание вирусологичният отговор на пациента.
Фенитоин, фенobarбитал	Ритонавир може да понижи плазмените нива на фенитоин и/или фенobarбитал, поради CYP2C9 и CYP2C19 инхибиране. Поради идуциращия ефект на фенитоин/фенobarбитал не може да се изключи понижение на концентрациите на REYATAZ.	Комбинирането на фенobarбитал и фенитоин с REYATAZ (със или без ритонавир) е противопоказано поради риск от загуба на вирусологичен отговор и развитие на резистентност (вж. точка 4.3). Трябва да се наблюдава с повишено внимание вирусологичният отговор на пациента.
Ламотрижин	Едновременното прилагане на ламотрижин с REYATAZ/ритонавир може да понижи плазмената концентрация на ламотрижин, поради UGT1A4 индукция.	Ламотрижин трябва да се прилага с повишено внимание при комбинирането му с REYATAZ/ритонавир. Ако е необходимо, наблюдавайте концентрациите на ламотрижин и коригирайте съответно дозата.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ СРЕДСТВА И ИМУНОСУПРЕСОРИ		
<i>Антинеопластични</i>		
Апалутамид	Механизмът на взаимодействие е индукция на CYP3A4 от апалутамид и инхибиране на CYP3A4 от атазанавир/ритонавир.	Едновременното приложение с REYATAZ (със или без ритонавир) е противопоказано поради потенциала за понижаване на плазмената концентрация на атазанавир и ритонавир с последваща загуба на вирусологичен отговор и вероятна резистентност към класа протеазни инхибитори (вж. точка 4.3). В допълнение концентрациите на апалутамид в серума може да са повишени, когато се прилага съвместно с атазанавир/ритонавир, което може да доведе до възможни сериозни нежелани събития, включително припадък.
Енкорafenиб	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приложение на енкорafenиб с REYATAZ (със или без ритонавир) е противопоказано поради риск от загуба на вирусологичен отговор, развитие на резистентност, повишение на плазмената концентрация на енкорafenиб и последващ риск от сериозни нежелани събития, като удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.3).
Ивосидениб	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приложение на ивосидениб с REYATAZ (със или без ритонавир) е противопоказано поради риск от загуба на вирусологичен отговор, развитие на резистентност, повишение на плазмената концентрация на ивосидениб и последващ риск от сериозни нежелани събития, като удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.3).
Иринотекан	Атазанавир инхибира UGT и може да се намеси в метаболизма на иринотекан, което да доведе до увеличаване на токсичността на иринотекан.	Ако REYATAZ се прилага едновременно с иринотекан, пациентите трябва внимателно да се наблюдават за нежелани събития, свързани с иринотекан.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
<i>Имуносупресори</i>		
Циклоспорин Такролимус Сиролимус	Концентрациите на тези имуносупресори може да се повишат при едновременно прилагане с REYATAZ поради инхибиране на CYP3A4.	Препоръчва се по-често наблюдаване на терапевтичната концентрация на тези лекарствени продукти, докато плазмените нива се стабилизират.
СЪРДЕЧНОСЪДОВИ СРЕДСТВА		
<i>Антиаритмични средства</i>		
Амиодарон, Лидокаин за системно приложение, Хинидин	Концентрациите на тези антиаритмични средства може да се повишат при едновременно прилагане с REYATAZ. Механизмът на взаимодействие на амиодарон или лидокаин за системно приложение/атазанавир е CYP3A инхибиране. Хинидин притежава тесен терапевтичен прозорец и е противопоказан поради възможното инхибиране на CYP3A от REYATAZ.	Изисква се повишено внимание и се препоръчва, когато е възможно, наблюдение на терапевтичната концентрация. Едновременната употреба на хинидин е противопоказана (вж. точка 4.3).
<i>Блокери на калциевите канали</i>		
Бепридил	REYATAZ не трябва да се използва в комбинация с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесен терапевтичен индекс.	Едновременно прилагане с бепридил е противопоказано (вж. точка 4.3).
Дилтиазем 180 mg веднъж дневно (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Дилтиазем AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Дилтиазем C_{max}: ↑98% (↑78% ↑119%) Дилтиазем C_{min}: ↑142% (↑114% ↑173%) Дезацетил-дилтиазем AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Дезацетил-дилтиазем C_{max}: ↑172% (↑144% ↑203%) Дезацетил-дилтиазем C_{min}: ↑121% (↑102% ↑142%) Не е бил наблюдаван значим ефект върху концентрациите на атазанавир. Имало е увеличение на максимума на PR интервал, сравнен с атазанавир самостоятелно. Едновременно прилагане на дилтиазем и REYATAZ/ритонавир не е изпитвано. Механизмът на дилтиазем/атазанавир взаимодействието е CYP3A4 инхибиране.	Препоръчва се намаляване на първоначалната доза на дилтиазем с 50% и последваща титрация както е необходимо и ЕКГ наблюдение.
Верапамил	Серумните концентрации на верапамил могат да се повишат от REYATAZ поради инхибиране на CYP3A4.	Да се подхожда с повишено внимание, когато верапамил се прилага едновременно с REYATAZ.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
КОРТИКОСТЕРОИДИ		
Дексаметазон и други кортикостероиди (всички пътища на приложение)	Едновременното приложение с дексаметазон или други кортикостероиди, които индуцират CYP3A, може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на REYATAZ и развиване на резистентност към атазанавир и/или ритонавир. Трябва да се обмислят алтернативни кортикостероиди. Механизмът на взаимодействие е индуциране на CYP3A4 от дексаметазон и инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното прилагане с кортикостероиди (всички пътища на приложение), които се метаболизират чрез CYP3A, особено при дългосрочна употреба, може да повиши риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и потискане функцията на надбъбречните жлези. Трябва да се вземе предвид потенциалната полза спрямо риска от системни кортикостероидни ефекти. За едновременното прилагане на кортикостероиди за кожно приложение, чувствителни към инхибиране на CYP3A, вижте кратката характеристика на продукта за кортикостероида за състояние или употреба, които повишават неговата системна абсорбция.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Флутиказон пропионат интраназално 50 µg 4 пъти дневно за 7 дни (ритонавир 100 mg капсули два пъти дневно) и инхалаторни/назални кортикостероиди	Плазмените нива на флутиказон пропионат се повишават значимо, докато нивата на ендогенния кортизол намаляват приблизително с 86% (90% доверителен интервал 82-89%). По-големи ефекти могат да се очакват, когато флутиказон пропионат се инхалира. Системните кортикостероидни ефекти, включително Синдром на Cushing и адренална супресия са съобщавани при пациенти, получаващи ритонавир и инхалирали или получили интраназално флутиказон пропионат; това може също да се наблюдава при кортикостероиди, метаболизиращи чрез P450 3A метаболитен път, напр. буденозид. Ефектите от висока системна експозиция на флутиказон върху плазмените нива на ритонавир са все още неизвестни. Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 инхибиране. Очаква се едновременната употреба на REYATAZ (със или без ритонавир) и други инхалаторни/назални кортикостероиди да доведе до същите ефекти.	Едновременното прилагане на REYATAZ/ритонавир и тези глюкокортикостероиди, метаболизиращи чрез CYP3A4, не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Намаляване на дозата на глюкокортикостероида трябва да се обмисли при строго проследяване на локалните и системни ефекти или преминаване на лечение с глюкокортикостероид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Още повече, в случай на спиране на глюкокортикостероидите, може да е необходимо прогресивното намаляване на дозата за по-продължителен период. Едновременната употреба на инхалаторни/назални кортикостероиди и REYATAZ (със или без ритонавир) може да повиши плазмените концентрации на инхалаторните/назалните кортикостероиди. Използвайте с повишено внимание. Обмислете алтернативи на инхалаторните/назалните кортикостероиди, особено за продължителна употреба.
ЕРЕКТИЛНА ДИСФУНКЦИЯ		
<i>PDE5 инхибитори</i>		
Силденафил, тадалафил, варденафил	Силденафил, тадалафил и варденафил се метаболизират чрез CYP3A4. Едновременното прилагане с REYATAZ може да доведе до повишени концентрации на инхибитора на PDE5 и увеличение на честотата на свързаните с PDE5 нежелани събития, включително хипотония, промени в зрението и приапизъм. Механизмът на това взаимодействие е CYP3A4 инхибиране.	Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за тези възможни странични ефекти, когато използват инхибитори на PDE5 при еректилна дисфункция с REYATAZ (вж. точка 4.4). Вижте също ПУЛМОНАЛНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ в тази таблица за допълнителна информация относно едновременното приемане на REYATAZ със силденафил.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
АНТАГОНИСТИ НА РЕЦЕПТОРА НА ГОНАДОТРОПИН-ОСВОБОЖДАВАЩИЯ ХОРМОН (GnRH)		
Елаголикс	Механизмът на взаимодействие е очаквано повишение на експозицията на елаголикс при наличие на инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременната употреба на елаголикс 200 mg два пъти дневно с REYATAZ (със или без ритонавир) за повече от 1 месец не се препоръчва поради потенциалния риск от нежелани събития, като костна загуба и повишения на чернодробната трансаминаза. Ограничете едновременната употреба на елаголикс 150 mg веднъж дневно с REYATAZ (със или без ритонавир) до 6 месеца.
КИНАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Фостаматиниб	Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременната употреба на фостаматиниб с REYATAZ (със или без ритонавир) може да повиши плазмената концентрация на R406 – активният метаболит на фостаматиниб. Следете за токсичност от експозицията на R406, водеща до дозовосвързани нежелани събития, като хепатотоксичност и неутропения. Може да е необходимо намаляване на дозата фостаматиниб.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (Hypericum perforatum)	Едновременното прилагане на жълт кантарион с REYATAZ може да се очаква да доведе до значимо намаляване на плазмените нива на атазанавир. Този ефект може да се дължи на индукция на CYP3A4. Съществува риск от загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност (вж. точка 4.3).	Едновременното прилагане на REYATAZ с продукти, съдържащи жълт кантарион, е противопоказано.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинилестрадиол 25 µg + норгестимат (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Етинилестрадиол AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Етинилестрадиол C_{max}: ↓16% (↓26% ↓5%) Етинилестрадиол C_{min}: ↓37% (↓45% ↓29%) Норгестимат AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Норгестимат C_{max}: ↑68% (↑51% ↑88%) Норгестимат C_{min}: ↑102% (↑77% ↑131%) Докато концентрацията на етинилестрадиол се повишава при самостоятелно прилагане на атазанавир поради инхибирането на UGT и CYP3A4 от атазанавир, нетният ефект на атазанавир/ритонавир е намаление на концентрацията на етинилестрадиол поради индуцирания ефект на ритонавир. Повишаването в експозицията на прогестин може да доведе до свързани с това нежелани реакции (напр. инсулинова резистентност, дислипидемия, акне и поява на петна), което би могло да засегне придържането към лечението.	Ако пероралните контрацептиви се прилагат едновременно с REYATAZ /ритонавир, се препоръчва те да съдържат поне 30 µg етинилестрадиол и на пациентката да се напомни стриктно да спазва тази схема на контрацепция. Едновременната употреба на REYATAZ/ритонавир с други хормонални контрацептиви или перорални контрацептиви, съдържащи прогестогени, различни от норгестимат не е проучвана и следователно трябва да се избягва. Препоръчва се алтернативен надежден метод за контрацепция.
Етинилестрадиол 35 µg + норетиндрон (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Етинилестрадиол AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Етинилестрадиол C_{max}: ↑15% (↓1% ↑32%) Етинилестрадиол C_{min}: ↑91% (↑57% ↑133%) Норетиндрон AUC: ↑110% (↑68% ↑162%) Норетиндрон C_{max}: ↑67% (↑42% ↑196%) Норетиндрон C_{min}: ↑262% (↑157% ↑409%) Повишаването в експозицията на прогестин може да доведе до свързани с това нежелани реакции (напр. инсулинова резистентност, дислипидемия, акне и поява на петна), което би могло да засегне придържането към лечението.	
ЛИПИДО-МОДИФИЦИРАЩИ СРЕДСТВА		
<i>HMG-CoA редуктазни инхибитори</i>		
Симвастатин Ловастатин	Симвастатин и ловастатин са силно зависими от CYP3A4 при техния метаболизъм и едновременното прилагане с REYATAZ може да доведе до повишени концентрации.	Едновременното прилагане на симвастатин или ловастатин с REYATAZ е противопоказано поради повишен риск от миопатия, вкл. рабдомиолиза (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Аторвастатин	Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може също да бъде увеличен при аторвастатин, който също се метаболизира чрез CYP3A4.	Едновременното прилагане на аторвастатин с REYATAZ не е препоръчително. Ако прилагането на аторвастатин се счита за особено необходимо, трябва да се приложи най-ниската възможна доза аторвастатин с внимателно проследяване на безопасността (вж. точка 4.4).
Правастатин Флувастатин	Въпреки, че не е проучено, има възможност за повишаване на експозицията на правастатин или флувастатин, когато се прилагат едновременно с протеазни инхибитори. Правастатин не се метаболизира чрез CYP3A4. Флувастатин се метаболизира частично чрез CYP2C9.	Изисква се повишено внимание.
<i>Други липидо-модифициращи средства</i>		
Ломитапид	Ломитапид е силно зависим от CYP3A4 за метаболизма и едновременното приложение с REYATAZ и с ритонавир може да доведе до повишени концентрации.	Едновременното приложение на ломитапид и REYATAZ с ритонавир е противопоказано поради потенциален риск от значително повишени нива на трансаминазите и хепатотоксичност (вж. точка 4.3).
ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ		
Салметерол	Едновременното прилагане с REYATAZ може да доведе до увеличени концентрации на салметерол и увеличаване на честотата на салметерол-свързаните нежелани събития. Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Едновременното приемане на салметерол с REYATAZ не се препоръчва (вж. точка 4.4).
ОПИОИДИ		
Бупренорфин, веднъж дневно, стабилна поддържаща доза (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Бупренорфин AUC: ↑67% Бупренорфин C _{max} : ↑37% Бупренорфин C _{min} : ↑69% Норбупренорфин AUC: ↑105% Норбупренорфин C _{max} : ↑61% Норбупренорфин C _{min} : ↑101% Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 и UGT1A1. Концентрациите на атазанавир (когато се прилага с ритонавир) не са повлияни значително.	Едновременното прилагане на REYATAZ с ритонавир налага клинично мониториране за седирание и когнитивни ефекти. Може да се обмисли намаляване на дозата на бупренорфин.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно приложение
Метадон, стабилна поддържаща доза (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Не е наблюдаван значителен ефект върху метадоновите концентрации. При условие че ритонавир (100 mg два пъти дневно) в ниска доза не е показал значителен ефект върху метадоновите концентрации, въз основа на тези данни не се очаква взаимодействие, ако метадон се прилага едновременно с REYATAZ.	Не е необходимо коригиране на дозата, ако метадон се прилага едновременно с REYATAZ.
ПУЛМОНАЛНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ		
<i>PDE5 Инхибитори</i>		
Силденафил	Едновременното прилагане с REYATAZ може да доведе до повишени концентрации на инхибитора на PDE5 и увеличение на честотата на свързаните с PDE5 нежелани събития. Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и/или ритонавир.	Безопасна и ефективна доза в комбинация с REYATAZ не е установена за силденафил, когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония. Силденафил е противопоказан, когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония (вж. точка 4.3).
СЕДАТИВИ		
<i>Бензодиазепини</i>		
Мидазолам Триазолам	Мидазолам и триазолам се метаболизират екстензивно чрез CYP3A4. Едновременното прилагане с REYATAZ може да предизвика силно увеличение на концентрацията на тези бензодиазепини. Не е провеждано проучване за взаимодействие при едновременно прилагане на REYATAZ с бензодиазепини. Въз основа на данни за други CYP3A4 инхибитори се очаква значимо повишаване на плазмените концентрации на мидазолам, когато мидазолам се прилага перорално. Данни от едновременната употреба на мидазолам с други протеазни инхибитори показват възможно 3-4-кратно увеличение на плазмените нива на мидазолам.	Едновременното прилагане на REYATAZ с триазолам или мидазолам за перорално приложение е противопоказано (вж. точка 4.3), докато едновременното прилагане на REYATAZ и парентерален мидазолам изисква повишено внимание. Ако REYATAZ се прилага едновременно с парентерален мидазолам, това трябва да става в интензивно отделение или при подобни условия, които осигуряват непосредствено клинично наблюдение и адекватно медицинско обслужване в случай на потискане на дишането и/или продължително седиране. Трябва да се обмисли адаптиране на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от единична доза.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни при бременни жени (за изхода от 300-1 000 случая на бременност) не показват малформативна токсичност на атазанавир. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Употребата на REYATAZ може да се обмисли по време на бременност само ако очакваната полза превишава потенциалния риск.

В клинично проучване AI424-182 REYATAZ/ритонавир (300/100 mg или 400/100 mg) в комбинация с зидовудин/ламивудин са били прилагани на 41 бременни жени през втория и третия триместър. Шест от 20 (30%) от жените на REYATAZ/ритонавир 300/100 mg и 13 от 21 (62%) от жените на REYATAZ/ритонавир 400/100 mg са имали хипербилирубинемия степен 3 до 4. В клинично проучване AI424-182 не са наблюдавани случаи на лактатна ацидоза.

Проучването оценява 40 кърмачета, които са получавали профилактично антиретровирусно лечение (което не включва REYATAZ) и са имали отрицателен резултат при тест за HIV-1 ДНК по време на раждането и/или през първите 6 месеца след раждането. Три от 20 кърмачета (15%) родени от жени, лекувани с REYATAZ/ритонавир 300/100 mg и четири от 20 кърмачета (20%) родени от жени, лекувани с REYATAZ/ритонавир 400/100 mg са били с хипербилирубинемия степен 3-4. Няма доказателство за патологична жълтеница и шест от 40 кърмачета в това проучване са получавали фототерапия за максимум от 4 дни. Няма съобщени случаи на керниктер при новородените.

За препоръки относно дозиране вижте точка 4.2, а за фармакокинетични данни вижте точка 5.2

Не е известно дали назначаването на REYATAZ на майката по време на бременност ще доведе до екзацербация на физиологичната хипербилирубинемия, а това от своя страна ще предизвика керниктер у новородените и кърмачетата. В периода преди предстоящото раждане е трябва да се обмисли допълнително проследяване.

Кърмене

Атазанавир се открива в кърмата. За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

В неклинични проучвания върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове атазанавир променя естралния цикъл, без да оказва ефект върху чифтосването или фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение със схеми, включващи REYATAZ има съобщения за поява на замаяност (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на REYATAZ е оценена при комбинирано лечение с други антиретровирусни лекарствени продукти по време на контролирани клинични изпитвания при 1 806 възрастни пациенти, получаващи REYATAZ 400 mg веднъж дневно (1 151 пациенти, медиана на продължителност 52 седмици и 152 седмици максимална продължителност) или REYATAZ 300 mg с ритонавир 100 mg веднъж дневно (655 пациенти, медиана на продължителност 96 седмици и 108 седмици максимална продължителност).

Нежеланите реакции при пациентите, приемащи REYATAZ 400 mg веднъж дневно са били сходни с тези при пациентите, приемащи REYATAZ 300 mg с ритонавир 100 mg веднъж дневно, с изключение на жълтеницата и повишените нива на общ билирубин, които са съобщавани по-често при групата на лечение с REYATAZ плюс ритонавир.

При пациентите, приемащи REYATAZ 400 mg веднъж дневно или REYATAZ 300 mg с ритонавир 100 mg веднъж дневно, единствените, съобщавани много често нежелани реакции, независимо от тяхната тежест, за които се предполага, че имат и най-малко вероятна връзка със схемата на лечение, съдържаща REYATAZ и един или повече NRTIs са били гадене (20%), диария (10%) и жълтеница (13%). Сред пациентите, приемащи REYATAZ 300 mg с ритонавир 100 mg, честотата на жълтеницата е била 19%. В голяма част от случаите, жълтеница е била съобщавана в рамките на няколко дни до няколко месеца след началото на лечението (вж. точка 4.4).

По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за хронично бъбречно заболяване при HIV-инфектирани пациенти, лекувани с атазанавир, със или без ритонавир. Голямо проспективно обсервационно проучване показва връзка между повишената честота на хронично бъбречно заболяване и кумулативната експозиция на схеми, съдържащи атазанавир/ритонавир при HIV-инфектирани пациенти, които първоначално са били с нормален eGFR. Тази връзка се наблюдава независимо от експозицията на тенофовир дизопроксил. По време на терапията е необходимо редовно проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.8).

Табличен списък на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции на REYATAZ се основава на данни за безопасност от клинични проучвания и постмаркетингов опит. Честотата е определена съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<i>Нарушения на имунната система:</i>	нечести: свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	нечести: намаление на теглото, увеличение на теглото, анорексия, повишен апетит
<i>Психични нарушения:</i>	нечести: депресия, дезориентация, тревожност, безсъние, нарушение на съня, ярки сънища
<i>Нарушения на нервната система:</i>	чести: главоболие; нечести: периферна невропатия, синкоп, амнезия, замаяност, сомнолентност, дисгеузия;
<i>Нарушения на очите:</i>	чести: очен иктер
<i>Сърдечни нарушения:</i>	нечести: torsades de pointes ^a редки: удължаване на QTc интервала ^a , едем, палпитация
<i>Съдови нарушения:</i>	нечести: хипертония
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	нечести: диспнея
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	чести: повръщане, диария, коремна болка, гадене, диспепсия; нечести: панкреатит, гастрит, подуване на корема, афтозен стоматит, флатуленция, ксеростомия
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	чести: жълтеница нечести: хепатит, холелитиаза ^a , холестаза ^a редки: хепатоспленомегалия, холецистит ^a

<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	чести: обрив; нечести: еритема мултиформе ^{а,б} , токсични кожни ерупции ^{а,б} , синдром на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ^{а,б} , ангиоедем ^а , уртикария, алопеция, сърбеж; редки: синдром на Stevens-Johnson ^{а,б} , везикулобулозен обрив, екзема, вазодилатация
<i>Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан</i>	нечести: мускулна атрофия, артралгия, миалгия; редки: миопатия
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	нечести: нефролитиаза, хематурия, протеинурия, полакиурия; интерстициален нефрит, хронично бъбречно заболяване ^а ; редки: болка в бъбреците
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	нечести: гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	чести: умора; нечести: гръдна болка, неразположение, пирексия, астения; редки: нарушена походка

^аТези нежелани реакции са идентифицирани по време на постмаркетингово наблюдение, въпреки че, честотите са определени чрез статистическо изчисление, въз основа на общия брой на пациенти, с експозиция на REYATAZ в рандомизирани контролирани и други налични клинични проучвания (N = 2 321).

^бВижте описание на избрани нежелани реакции за повече информация.

Описание на избрани нежелани реакции

При пациенти с HIV инфекция и тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщават се също автоимунни заболявания (като болест на Graves и автоимунен хепатит), въпреки че съобщаваното време за начало на заболяването е по-променливо и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (CART). Тяхната честотата не е известна (вж. точка 4.4).

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Обрив и свързани синдроми

Обривите обикновено са леки до умерени макулопапулозни кожни ерупции, които се появяват в рамките на първите три седмици от започването на терапия с REYATAZ.

При пациенти, приемащи REYATAZ, са докладвани синдром на Stevens-Johnson (SJS), еритема мултиформе, токсични кожни ерупции и синдром на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4).

Промени в лабораторните показатели

Най-честата промяна в лабораторните показатели, свързана с приема на REYATAZ и един или повече NRTIs е повишението на общия билирубин, съобщавано предимно като повишен индиректен [неконюгиран] билирубин (87% Степен 1, 2, 3 или 4). Повишение на общия билирубин със степен 3 или 4 е отбелязано при 37% (6% степен 4). Сред пациентите, подложени преди на антиретровирусно лечение и лекувани с REYATAZ 300 mg веднъж дневно със 100 mg ритонавир веднъж дневно с медиана на продължителност 95 седмици, 53% имат повишение на общия билирубин степен 3-4. Сред пациентите, неподлагани преди на антиретровирусно лечение и лекувани с REYATAZ 300 mg веднъж дневно и със 100 mg

ритонавир веднъж дневно с медиана на продължителност 96 седмици, 48% имат повишение на общия билирубин степен 3-4 (вж. точка 4.4).

Други значими промени в лабораторните показатели (степен 3 или 4), съобщени при $\geq 2\%$ от пациентите, приемащи схеми с REYATAZ и един или повече NRTIs са: повишена креатининкиназа (7%), повишение на аланин-аминотрансфераза/серумна глутамат-пируваттрансаминаза (ALT/SGPT) (5%), понижение на неутрофилите (5%), повишение на AST/SGOT (3%) и повишение на липазата (3%).

2% от пациентите лекувани с REYATAZ са имали едновременно повишение степен 3-4 на ALT/AST и степен 3-4 на общия билирубин.

Педиатрична популация

В клинично проучване AI424-020, педиатричните пациенти от 3-месечна до 18-годишна възраст, които са приемали или пероралния прах, или капсулите са имали средна продължителност на лечението с REYATAZ 115 седмици. Профилът на безопасност в това проучване като цяло е бил сравним с този, наблюдаван при възрастни. Асимптоматичен атриовентрикуларен блок първа степен (23%) и втора степен (1%) са съобщавани при педиатричните пациенти. Най-често съобщаваното отклонение в лабораторните показатели при педиатричните пациенти, получаващи REYATAZ е било повишение на общия билирубин ($\geq 2,6$ пъти ULN, степен 3-4) при 45% от пациентите.

В клинични проучвания AI424-397 и AI424-451, педиатричните пациенти от 3 месечна до 11-годишна възраст са имали средна продължителност на лечение с REYATAZ перорален прах 80 седмици. Не са съобщени смъртни случаи. Профилът на безопасност в тези проучвания като цяло е бил сравним с наблюдавания при предходни проучвания с възрастни и педиатрични пациенти. Най-често съобщаваните отклонения в лабораторните показатели при педиатричните пациенти, които приемат REYATAZ перорален прах са били увеличаване на общия билирубин ($\geq 2,6$ пъти ULN, степен 3-4; 16%) и повишена амилаза (степен 3-4; 33%), което обикновено не е свързано с панкреаса. В тези проучвания, са съобщавани по-често повишавания на нивата на ALT при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни.

Други специални популации

Пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В и/или С

От 1 151 пациенти, приемащи атазанавир 400 mg веднъж дневно, 177 пациенти са били коинфектирани с хроничен хепатит В или С, а сред 655 пациенти, приемащи атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно, 97 пациенти са били допълнително с хроничен хепатит В или С. При допълнително инфектираните с вируса на хепатит пациенти е по-вероятно да е имало повишение на трансаминазите на изходно ниво в сравнение с пациентите без вирусен хепатит. Не е наблюдавано различие по отношение на честотата на повишение на билирубина между тези две групи (със или без вирусен хепатит). Честотата на прилагането на спешно лечение, свързано с хепатита или повишението на трансаминазите при пациентите, инфектирани допълнително с вируса на хепатит е била сравнима между групите на REYATAZ и сравнителните схеми на лечение (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Опитът при остро предозиране с REYATAZ при хора е ограничен. Единични дози до 1 200 mg са приемани от здрави доброволци без поява на неблагоприятни симптоматични ефекти. При високи дози, водещи до висока експозиция на лекарството може да се наблюдава жълтеница в резултат на индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия (без да е свързана с промени във функционалните чернодробни тестове) или удължаване на PR интервала (вж. точки 4.4 и 4.8).

Лечението при предозиране с REYATAZ трябва да включва общо поддържащо лечение, с проследяване на жизнените показатели и електрокардиограма (ЕКГ), както и проследяване на клиничния статус на пациента. Ако е показано, отделянето на неабсорбирания атазанавир трябва да се постигне чрез предизвикано повръщане или промивка на стомаха. За тази цел може да бъде използван и активен въглен. Няма специфичен антидот при предозиране с REYATAZ. Тъй като атазанавир се метаболизира активно в черния дроб и се свързва във висока степен с протеините, диализата не е надеждно средство за отстраняване на този лекарствен продукт от организма в значителна степен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системна употреба, протеазни инхибитори, АТС код: J05AE08

Механизъм на действие

Атазанавир е азапептиден HIV-1 протеазен инхибитор (PI). Съединението селективно инхибира вирус-специфичното действие на вирусните Gag-Pol протеини в HIV-1 инфектираните клетки, като по този начин предотвратява образуването на зрели вириони и инфектирането на други клетки.

Антивирусна активност in vitro: атазанавир проявява анти-HIV-1 (включително всички тествани щамове) и анти-HIV-2 активност в клетъчни култури.

Резистентност

Възрастни пациенти, неподлагани на антиретровирусно лечение

В клинични проучвания при пациенти, при които не е провеждано антиретровирусно лечение и са лекувани с неусилен атазанавир, замяната на I50L, понякога в комбинация с промяна на A71V, е знаковата замяна за резистентност към атазанавир. Степента на резистентност към атазанавир варира от 3,5- до 29-кратно увеличение, без данни за фенотипна кръстосана резистентност към други PIs. В клинични проучвания на пациенти, при които не е провеждано антиретровирусно лечение, а са лекувани с усилен атазанавир, замяната на I50L не се появява при нито един от пациентите без изходни замени на PI. Замяна при N88S е наблюдавана рядко при пациенти с вирусологичен неуспех на атазанавир (със или без ритонавир). При клинични проучвания замяната при N88S самостоятелно не винаги води до фенотипна резистентност към атазанавир или има постоянно влияние върху клиничната ефективност, въпреки че може да допринесе за намалена чувствителност към атазанавир, когато това е свързано с други протеазни замени.

Таблица 3: De novo замени при пациенти, при които не е провеждано лечение и наблюдаван неуспех при лечение с атазанавир + ритонавир (Проучване 138, 96 седмици)

Честота	de novo PI замяна (n = 26) ^a
> 20%	няма
10-20%	няма

^a Брой пациенти със сдвоени генотипове, класифицирани като вирусологични неуспехи (HIV РНК $\geq$ 400 копия/ml).

Замяната M184I/V се появява съответно при 5/26 пациенти с вирусологичен неуспех на REYATAZ/ритонавир и при 7/26 пациенти с вирусологичен неуспех на лопинавир/ритонавир.

Възрастни пациенти, подлагани на антиретровирусно лечение

При пациенти от Проучвания 009, 043 и 045, лекувани с антиретровирусни средства, 100 изолата от пациенти, определени като такива с неуспех към лечението, включващо както атазанавир, атазанавир + ритонавир, така и към атазанавир + саквинавир, са определени като развили резистентност към атазанавир. От 60 изолата от пациенти, лекувани с атазанавир или атазанавир + ритонавир, 18 (30%), са показали I50L фенотип, описан преди при нелекувани пациенти.

Таблица 4: De novo замени при пациенти, подлагани на лечение, при които е наблюдаван неуспех при лечение с атазанавир + ритонавир (Проучване 045, 48 седмици)

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

^a Брой пациенти със сдвоени генотипове, класифицирани като вирусологични неуспехи (HIV РНК $\geq$ 400 копия/ml).

^б Десет пациенти имат изходна фенотипна резистентност към атазанавир + ритонавир ($> 5,2$ пъти промяна [fold change, FC]). FC чувствителността в клетъчната култура, съотнесена към изходния референтен щам, е изчислена с помощта на PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, САЩ).

Никои от de novo замените (вж. Таблица 4) не са специфични за атазанавир и може да отразяват повторната поява на архивирана резистентност на атазанавир + ритонавир при популацията, подлагана на лечение, в проучване 045.

Резистентността при пациенти с предходно антиретровирусно лечение възниква главно чрез кумулиране на големи и малки замени, обуславящи резистентност, описани преди като свързани с резистентност към протеазни инхибитори.

Клинични резултати

При възрастни пациенти, неподлагани на антиретровирусно лечение

Проучване 138 е международно рандомизирано, открито, многоцентрово проспективно проучване при 883 нелекувани с антиретровирусни лекарства пациенти, сравняващо REYATAZ/ритонавир (300 mg/100 mg веднъж дневно) с лопинавир/ритонавир (400 mg /100 mg два пъти дневно), всяка схема в комбинация с фиксирана доза тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (300 mg/200 mg таблетки веднъж дневно). Рамото REYATAZ/ритонавир показва подобна (не по-малка) антивирусна ефикасност в сравнение с рамото лопинавир/ритонавир, оценена като процент пациенти с HIV РНК < 50 копия/ml на 48 седмица (Таблица 5).

Анализите на данните през 96-те седмици на лечение показват продължителност на антивирусната активност (Таблица 5).

Средният изходен брой на CD4 клетките е 214 клетки/mm³ (диапазон: 2 до 810 клетки/mm³) и средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е 4,94 log₁₀ копия/ml (диапазон:

2,6 до 5,88 log₁₀ копия/ml). Рамото REYATAZ/ритонавир показва подобна (не по-малка) антивирусна ефикасност в сравнение с рамото лопинавир/ритонавир, оценена като процент пациенти с HIV РНК < 50 копия/ml на 48 седмица: 78% от пациентите, лекувани с REYATAZ/ритонавир спрямо 76%, лекувани с лопинавир/ритонавир (изчисляване на разликата за ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7% [95% CI, -3,8%, 7,1%] въз основа на анализа потвърден вирусологичен отговор (Confirmed Virologic Response CVR) незавършил = неуспешно лечение (Non-Completer = Failure NC = F).

В анализ на данните по протокол, който не включва пациенти, незавършили терапията (напр. пациенти, които са преустановили лечение преди HIV РНК оценка на седмица 48) и пациенти с големи отклонения по протокол, дялът на пациентите с HIV РНК < 50 копия/ml на седмица 48 е 86% (338/392) за REYATAZ/ритонавир и 89% (332/372) за лопинавир/ритонавир (изчисляване на разликата за ATV/RTV-LPV/RTV: -3% [95% CI, -7,6%, 1,5%]).

Таблица 5: Резултати за ефикасност в Проучване 138^a

Показател	REYATAZ/ритонавир ^б (300 mg/100 mg веднъж дневно) n = 440		Лопинавир/ритонавир ^б (400 mg/100 mg два пъти дневно) n = 443	
	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48	Седмица 96
HIV РНК < 50 копия/ml, %				
Всички пациенти ^г	78	74	76	68
Изчисляване на разликата [95% CI] ^г	Седмица 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Седмица 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Анализ на данните по протокол ^д	86 (n = 392 ^е)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Изчисляване на разликата ^д [95% CI]	Седмица 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Седмица 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV РНК < 50 копия/ml, % по изходна характеристика ^г				
HIV РНК < 100 000 копия/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 копия/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4 брой < 50 клетки/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 до < 100 клетки/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 до < 200 клетки/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 клетки/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV РНК Средна промяна от изходно ниво, log ₁₀ копия/ml				
Всички пациенти	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
CD4 Средна промяна от изходно ниво, клетки/mm ³				
Всички пациенти	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4 средна промяна спрямо изходно ниво, клетки/mm ³ по изходна характеристика				
HIV РНК < 100 000 копия/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 копия/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a Средният изходен брой на CD4 клетките е 214 клетки/mm³ (между 2 и 810 клетки/mm³), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е 4,94 log₁₀ копия/ml (между 2,6 и 5,88 log₁₀ копия/ml).

^b REYATAZ/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

^c Лопинавир/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

^f Intent-to-treat анализ, при който липсващите стойности са считани за неуспехи.

^д Анализ на данните по протокол: изключва незавършилите проучването, както и пациентите с големи отклонения в протокола.

^е Брой оценени пациенти.

Възрастни пациенти с предшестващо антиретровирусно лечение

Проучване 045 е рандомизирано многоцентрово проучване, което сравнява REYATAZ/ритонавир (300/100 mg веднъж дневно) и REYATAZ/саквинавир (400/1 200 mg веднъж дневно), с лопинавир + ритонавир (400/100 mg фиксирана дозова комбинация два пъти дневно), като всеки от режимите е комбиниран с тенофовир дизопроксил фумарат (вж. точки 4.5 и 4.8) и един NRTI, при пациенти с вирусологичен неуспех на две или повече предходни схеми, съдържащи най-малко един PI, NRTI и NNRTI. При рандомизирани пациенти средната продължителност на предишна антиретровирусна експозиция е била 138 седмици при PIs, 281 седмици при NRTIs и 85 седмици при NNRTIs. В началото на лечението 34% от пациентите са приемали PI, а 60% са приемали NNRTI. Петнадесет от 120 (13%) пациенти от рамото на лечение с REYATAZ + ритонавир и 17 от 123 (14%) пациенти от рамото на лопинавир + ритонавир са имали четири или повече PI замени на L10, M46, I54, V82, I84 и L90. Тридесет и два процента от пациентите в проучването са имали вирусен щам с по-малко от две NRTI замени.

Първичната крайна точка е осреднената във времето разлика в промяната спрямо изходното ниво на HIV РНК за период от 48 седмици (Таблица 6).

Таблица 6: Резултати за ефикасност на Седмица 48^а и на Седмица 96 (Проучване 045)

Показател	ATV/RTV ^б (300 mg/100 mg веднъж дневно) n = 120		LPV/RTV ^в (400 mg/ 100 mg два пъти дневно) n = 123		Средна разлика ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI] ^г	
	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48	Седмица 96
HIV РНК Средна промяна от изходно ниво, log₁₀ копия/ml						
Всички пациенти	-1,93 (n = 90 ^д)	-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 РНК < 50 копия/ml, %^е (отговарящи/оценени)						
Всички пациенти	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV РНК < 50 копия/ml по избрани изходни PI замени,^{е,ж} % (отговарящи/оценени)						
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 Средна промяна от изходно ниво, клетки/mm³						
Всички пациенти	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

^а Средният изходен брой CD4 клетки е 337 клетки/mm³ (между 14 и 1 543 клетки/mm³), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е 4,4 log₁₀ копия/ml (между 2,6 и 5,88 log₁₀ копия/ml).

^б ATV/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

^в LPV/RTV с тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин (таблетки фиксирана доза 300 mg/200 mg веднъж дневно).

^г Доверителен интервал.

^д Брой оценени пациенти.

^е Intent-to-treat анализ, при който липсващите стойности са считани за неуспехи. Респонденти на LPV/RTV, които са завършили лечението преди Седмица 96, са изключени от анализа на Седмица 96. Процентите пациенти с HIV РНК < 400 копия/ml са били 53% и 43% за ATV/RTV и 54% и 46% за LPV/RTV, съответно през седмици 48 и 96.

^ж Избрани замени включват всяка промяна в позиции L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 и L90 (0-2, 3, 4 или повече) на изходно ниво.

NA = неприложимо.

По време на 48-седмичното лечение средните промени в нивата на HIV РНК спрямо изходните за REYATAZ + ритонавир и за лопинавир + ритонавир са сходни (не по-малка ефикасност). Подобни резултати са установени и при метода на анализ (средна разлика от порядъка

на 0,11, 97,5% доверителен интервал [-0,15, 0,36]). При ИТТ анализа, изключващ липсващи стойности, процентът на пациентите с HIV РНК < 400 копия/ml (< 50 копия/ml) при рамото с REYATAZ + ритонавир е 55% (40%), а при рамото с лопинавир + ритонавир – съответно 56% (46%).

По време на 96-седмичното лечение средните промени на HIV РНК спрямо изходните стойности при REYATAZ + ритонавир и при лопинавир + ритонавир отговарят на критериите за не по-малка ефикасност при проследяваните случаи. Подобни резултати са установени и при метода на анализ с пренасяне на последното наблюдение напред. При ИТТ анализа, изключващ липсващите данни, процентът на пациентите с HIV РНК < 400 копия/ml (< 50 копия/ml) при REYATAZ + ритонавир е 84% (72%), а при лопинавир + ритонавир – съответно 82% (72%). Важно е да се подчертае, че по време на този 96-седмичен анализ, като цяло 48% от пациентите са завършили проучването.

REYATAZ + саквинавир е показал по-малка ефикасност спрямо лопинавир + ритонавир.

Педиатрична популация

Проучвания с REYATAZ капсули при педиатрична популация

Оценяването на фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на REYATAZ се основава на данни от отворено, многоцентрово клинично проучване AI424-020, проведено при пациенти от 3-месечна до 21-годишна възраст. Общо в това проучване 182 педиатрични пациенти (81 антиретровирусно-нелекувани и 101 антиретровирусно-лекувани) са получавали веднъж дневно REYATAZ (капсули или под формата на прах), със или без ритонавир, в комбинация с два NRTIs.

Клиничните данни, получени от това проучване, са недостатъчни, за да подкрепят употребата на атазанавир под формата на капсули (със или без ритонавир) при деца под 6-годишна възраст.

Данните за ефикасност наблюдавани при 41 педиатрични пациента от 6- до 18-годишна възраст, които са приемали REYATAZ капсули с ритонавир, са представени в Таблица 7. При нелекувани педиатрични пациенти средният изходен брой на CD4 клетките е бил 344 клетки/mm³ (диапазон: от 2 до 800 клетки/mm³), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е било 4,67 log₁₀ копия/ml (диапазон: от 3,70 до 5,00 log₁₀ копия/ml). За лекуваните педиатрични пациенти средният изходен брой на CD4 клетките е бил 522 клетки/mm³ (диапазон: от 100 до 1157 клетки/mm³), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е било 4,09 log₁₀ копия/ml (диапазон: от 3,28 до 5,00 log₁₀ копия/ml).

Таблица 7: Резултати за ефикасност (педиатрични пациенти от 6- до 18-годишна възраст) на седмица 48 (Проучване AI424-020)

Показател	Нелекувани пациенти REYATAZ капсули/ритонавир (300 mg/100 mg веднъж дневно) n = 16	Лекувани пациенти REYATAZ капсули/ритонавир (300 mg/100 mg веднъж дневно) n = 25
HIV РНК < 50 копия/ml, %^a		
Всички пациенти	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV РНК < 400 копия/ml, %^a		
Всички пациенти	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 Средна промяна от изходно ниво, клетки/mm³		
Всички пациенти	293 (n = 14 ⁶)	229 (n = 14 ⁶)

Показател	Нелекувани пациенти REYATAZ капсули/ритонавир (300 mg/100 mg веднъж дневно) n = 16	Лекувани пациенти REYATAZ капсули/ритонавир (300 mg/100 mg веднъж дневно) n = 25
HIV РНК < 50 копия/ml от избрани изходни PI замени,^a % (отговарящи/оценени^f)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Intent-to-treat анализ, при който липсващите стойности са считани за неуспехи.

^b Брой оценени пациенти.

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

^f Включва пациенти с изходни данни за резистентност.

NA = неприложимо.

Проучвания с REYATAZ перорален прах при педиатрична популация

Оценката на фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и вирусологичния отговор на REYATAZ перорален прах се базира на данни от две отворени, многоцентрови клинични проучвания.

- AI424-397 (PRINCE I): при педиатрични пациенти от 3-месечна до 6-годишна възраст
- AI424-451 (PRINCE II): при педиатрични пациенти от 3-месечна до 11-годишна възраст

В тези проучвания 155 пациенти (59 пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства и 96 лекувани) са получавали веднъж дневно REYATAZ перорален прах с ритонавир, в комбинация с два NRTIs.

За включване в двете проучвания нелекуваните пациенти е трябвало да имат генотипна чувствителност към REYATAZ и към двата NRTIs, а лекуваните пациенти – документирана генотипна и фенотипна чувствителност при скрининг към REYATAZ и поне два NRTIs. Пациенти с експозиция на антиретровирусни средства единствено *in utero* или *intrapartum* се считат за нелекувани. Пациенти, които са приемали REYATAZ или REYATAZ/ритонавир преди включване в проучването или които са имали неуспех при лечение с два или повече протеазни инхибитора, резистентност към протеазни инхибитори или данни за вече съществуващи сърдечни аномалии, са изключени от проучванията. Резистентността към протеазни инхибитори се дефинира като генотипно обусловена резистентност към атазанавир или който и да е от двата NRTI на база критериите 1), която и да е от следните големи мутации: I50L, I84V, N88S и 2), две или повече от следните малки или определящи кръстосана резистентност мутации: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

134 педиатрични пациенти, от 3-месечна до 11-годишна възраст, са получили REYATAZ перорален прах с ритонавир през седмица 48 и са оценявани за ефикасност. Тези данни са показани в Таблица 8. При нелекувани педиатрични пациенти средният брой на CD4 клетките на изходно ниво е бил 930 клетки/mm³ (диапазон: от 46 до 2291 клетки/mm³), а средното плазмено ниво на HIV-1 РНК на изходно ниво е било 4,81 log₁₀ копия/ml (диапазон: от 3,4 до 5,9 log₁₀ копия/ml). При лекувани педиатрични пациенти средният изходен брой на CD4 клетките е бил 1441 клетки/mm³ (диапазон: от 84 до 5703 клетки/mm³), а средното изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК е било 4,67 log₁₀ копия/ml (диапазон: от 2,0 до 5,9 log₁₀ копия/ml).

Таблица 8: Резултати за ефикасност за перорален прах (педиатрични пациенти над 3-месечна възраст и тегло над 5 kg) на седмица 48 (проучвания AI424-397 и AI424-451)

Показател	Нелекувани пациенти REYATAZ прах/ритонавир n = 52	Лекувани пациенти REYATAZ прах/ритонавир n = 82
HIV РНК < 50 копия/ml, %^a		
най-малко 5 до < 10 kg (REYATAZ 150 и 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
най-малко 10 до < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
най-малко 15 до < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
най-малко 25 до < 35 kg	-	50,0 (1/2)
HIV РНК < 400 копия/ml, %^a		
най-малко 5 до < 10 kg (REYATAZ 150 и 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
най-малко 10 до < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
най-малко 15 до < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
най-малко 25 до < 35 kg	-	50,0 (1/2)
CD4 Средна промяна от изходно ниво, клетки/mm³		
най-малко 5 до < 10 kg (REYATAZ 150 и 200 mg)	293 (n = 7)	63 (n = 16)
най-малко 10 до < 15 kg	293 (n = 11)	307 (n = 8)
най-малко 15 до < 25 kg	305 (n = 9)	374 (n = 12)
най-малко 25 до < 35 kg	-	213 (n = 1)

^a Intent-to-treat анализ, при който липсващите стойности са считани за неуспехи.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: При HIV-инфектирани пациенти (n = 33, комбинирани проучвания) многократното приложение на REYATAZ 300 mg веднъж дневно заедно с ритонавир 100 mg веднъж дневно с храна води до средно геометрична C_{max} (CV%) на атазанавир от порядъка на 4 466 (42%) ng/ml, достигната за около 2,5 часа. Средно геометричните (CV%) на C_{min} и AUC на атазанавир са съответно 654 (76%) ng/ml и 44 185 (51%) ng•hr/ml.

Ефект на храната: едновременното прилагане на REYATAZ и ритонавир с храна оптимизира бионаличността на атазанавир. Едновременното приложение на единична доза 300 mg REYATAZ и ритонавир 100 mg с лека храна води до увеличаване с 33% на AUC и с 40% повишение на C_{max} и на 24-часовите концентрации на атазанавир в сравнение с тези при прием на гладно. Едновременното прилагане с богата на мазнини храна не повлиява AUC на атазанавир в сравнение с приема на гладно и C_{max} остава в границите на 11% от стойностите на гладно. 24-часовите концентрации след богата на мазнини храна се повишават с приблизително 33% поради забавена абсорбция; медианата на T_{max} се увеличава от 2,0 на 5,0 часа. Приложението на REYATAZ с ритонавир с лека или с богата на мазнини храна намалява коефициента на вариация за AUC и C_{max} с приблизително 25% спрямо стойностите на гладно. За увеличаване на бионаличността и минимизиране на вариабилността REYATAZ трябва да се приема с храна.

Разпределение: атазанавир се свързва със серумните протеини в приблизително 86% при концентрации, вариращи от 100 до 10 000 ng/ml. Атазанавир се свързва както с алфа-1-киселия гликопротеин (AAG), така и с албумина в сходна степен (съответно 89% и 86%, при 1 000 ng/ml). В проучване с многократно приложение на 400 mg атазанавир веднъж дневно с лека храна за период от 12 седмици при HIV-инфектирани пациенти, атазанавир е установен в цереброспиналната и семенната течност.

Метаболизъм: проучвания при хора и *in vitro* проучвания с използване на човешки чернодробни микрозомни показват, че атазанавир се метаболизира предимно от

СУРЗА4 изоензимите до оксигенирани метаболити. След това метаболитите се екскретират с жлъчката, като несвързани, така и под формата на глюкуронирани метаболити. Допълнителни второстепенни метаболити пътища включват N-деалкилиране и хидролиза. В плазмата са установени два второстепенни метаболита на атазанавир. Нито единия нито другия метаболит са показали *in vitro* антивирусна активност.

Елиминиране: след единична доза от 400 mg¹⁴ C-атазанавир 79% и 13% от радиоактивността е установена съответно във фецеса и урината. Непромененото количество на лекарството във фецеса и урината е съответно около 20% и 7% от приетата доза. След 2-седмично приложение на 800 mg веднъж дневно, средно 7% от лекарството се екскретира с урината в непроменен вид. При HIV-инфектирани възрастни пациенти (n = 33, комбинирани проучвания) средният полуживот на атазанавир в интервала между дозите е 12 в стационарно състояние след приема на 300 mg дневно заедно с ритонавир 100 mg, веднъж дневно, с лека храна.

Линейност/не-линейност: фармакокинетичните свойства на атазанавир са оценени при здрави, възрастни доброволци и при HIV-инфектирани пациенти; установени са значими различия между тези две групи. Фармакокинетика на атазанавир е не-линейна.

Специални популации

Бъбречно увреждане: при здрави участници, бъбречното елиминиране на атазанавир в непроменен вид е около 7% от приетата доза. Няма данни относно фармакокинетиката на REYATAZ с ритонавир при пациенти с бъбречна недостатъчност. REYATAZ (без ритонавир) е проучван при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (n = 20), включително при такива на хемодиализа, при многократно дозиране с 400 mg веднъж дневно. Въпреки че това проучване представя някои ограничения (т.е. не са проучвани концентрациите на несвързаното лекарство), резултатите предполагат, че фармакокинетичните параметри на атазанавир са понижени с 30% до 50% при пациенти на хемодиализа в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Механизмът на това понижава не е известен (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане: атазанавир се метаболизира и елиминира главно през черния дроб. Не е проучено влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на атазанавир след прием на доза от 300 mg с ритонавир. При пациенти с умерено до тежко нарушение на чернодробната функция се очаква повишаване на концентрациите на атазанавир със или без ритонавир (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Възраст/пол: проведено е проучване върху фармакокинетиката на атазанавир при 59 здрави мъже и жени (29 млади и 30 в старческа възраст). Не са установени клинично значими фармакокинетични различия по отношение на възрастта и пола.

Раса: популационния фармакокинетичен анализ на данни от клинични проучвания фаза II не показва влияние на расата върху фармакокинетиката на атазанавир.

Бременност:

Фармакокинетичните данни при HIV-инфектирани бременни жени, които са получавали REYATAZ капсули с ритонавир са представени в Таблица 9.

Таблица 9: Фармакокинетика в стационарно състояние на атазанавир с ритонавир при HIV-инфектирани бременни жени след хранене

	атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg		
Фармакокинетичен параметър	2ри Триместър (n = 9)	3ти Триместър (n = 20)	След раждане ^a (n = 36)
C _{max} ng/ml Средногеометрична (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)

	атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg		
Фармакокинетичен параметър	2ри Триместър (n = 9)	3ти Триместър (n = 20)	След раждане ^a (n = 36)
AUC ng•h/ml Средногеометрична (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	6 0532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b Средногеометрична (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Пиковите концентрации и AUC на атазанавир са приблизително 26-40% по-високи по време на периода след раждане (4-12 седмици) в сравнение с тези, исторически наблюдавани при HIV-инфектирани, небременни пациентки. Плазмените най-ниски концентрации на атазанавир са били приблизително 2 пъти по-високи през периода след раждане в сравнение с тези, исторически наблюдавани при HIV-инфектирани небременни пациентки.

^b C_{min} е концентрация 24 часа след прием на дозата.

Педиатрична популация

Има тенденция към по-висок клирънс при по-малките деца, съотнесено към тяхното тегло. В резултат на това се наблюдават по-високи съотношения на пикови към най-ниски стойности; въпреки това, в рамките на препоръчителните дози, средногеометричните експозиции на атазанавир (C_{min}, C_{max} и AUC) при педиатрични пациенти се очаква да бъдат сходни на наблюдаваните при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за токсичност при многократно прилагане, проведени при мишки, плъхове и кучета, находките, свързани с атазанавир се ограничават предимно до черния дроб и включват най-общо минимално до леко повишение на серумния билирубин и чернодробни ензими, хепатоцелуларна вакуолизация и хипертрофия, като само при женските мишки е наблюдавана некроза на единични клетки в черния дроб. Системните експозиции на атазанавир при мишки (мъжки), плъхове и кучета, при дози, свързани с чернодробни промени са поне еквивалентни на тези, наблюдавани при хора, приемащи 400 mg веднъж дневно. При женски мишки, експозицията на атазанавир при доза, водеща до некроза на единични клетки е 12 пъти по-висока от експозицията при хора, приемащи 400 mg веднъж дневно. Серумният холестерол и глюкозата са били минимално до леко увеличени при плъхове, но не и при мишки и кучета.

При *in vitro* проучвания клонирани човешки калиеви канали от сърдечна тъкан (hERG) се инхибират в 15% при концентрация на атазанавир (30 µM), което отговаря на 30 пъти по-високи концентрации на свободно лекарство при C_{max} при хора. Подобни концентрации на атазанавир повишават с 13% продължителността на акционния потенциал (APD₉₀) при проучване върху влакната на Purkinje при зайци. Електрокардиографски промени (синусова брадикардия, удължаване на PR интервала, удължаване на QT интервала и удължаване на QRS комплекса) са наблюдавани само в рамките на първите 2 седмици от проучване за токсичност при кучета, при перорално приложение. Следващи проучвания за токсичност при перорално приложение при кучета с продължителност 9 месеца не показват електрокардиографски промени, свързани с лечението. Клиничната значимост на тези неклинични данни все още не е установена. Възможността за появата на сърдечни ефекти при приложението на този продукт при хора не може да бъде изключена (вж. точки 4.4 и 4.8). В случай на предозиране трябва да се има предвид възможността за удължаване на PR интервала (вж. точка 4.9).

При проучвания върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове, атазанавир променя естралния цикъл, без да оказва ефект върху чифтосването или фертилитета. Не е наблюдаван тератогенен ефект при плъхове или зайци при токсични за майката дози. При бременни зайци, са наблюдавани груби стомашни и интестинални лезии при приложение на мъртви или умиращи женски при дози, 2 и 4 пъти по-високи от най-високата доза, приложена по време на определено проучване върху ембрионалното развитие. При оценка на пре- и постнаталното развитие при плъхове, атазанавир води до преходно редуциране на телесното тегло на потомството при токсична за майката доза. Системната експозиция на атазанавир при

токсични за майката дози е почти същата или малко по-изразена от тази наблюдавана при човека, при приложение на дози от 400 mg веднъж дневно.

Атазанавир дава отрицателен резултат при тест на Ames за обратни мутации, но индуцира хромозомни аберации *in vitro* както при наличието така и при липсата на метаболитно активиране. В *in vivo* проучвания при плъхове, атазанавир не води до образуването на микронуклеуси в костния мозък, увреждане на ДНК в дуоденума или неочаквана ДНК-репликация в черния дроб при плазмени и тъканни концентрации, превишаващи кластогенните.

При дългосрочни проучвания за канцерогенност на атазанавир при мишки и плъхове, е наблюдавана повишена честота на доброкачествени аденоми на черния дроб, но само при женските мишки. Това вероятно се дължи на цитотоксичните чернодробни промени, манифестирани с некроза на единични клетки и се смята, че няма значение при очакваните терапевтични експозиции при хора. Няма данни за канцерогенност при мъжки мишки или плъхове.

При *in vitro* проучване върху очното дразнене, атазанавир води до потъмняване на говежда роговица, което показва, че би могъл да има дразнещ ефект върху очите при директен контакт с тях.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аспартам (E951)
Захароза
Аромат портокал ванилия

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

След смесване с храна или напитка, сместа може да се съхранява до 1 час при температура под 30°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

REYATAZ перорален прах трябва да се съхранява в оригиналното саше и трябва да се отвори непосредствено преди употреба.

За условията на съхранение след смесване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Саше от полиестерен филм/ алуминий/ полиетиленов запечатващ филм

Всяка опаковка съдържа 30 сашета.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за употреба:

Дозата и броя на необходимите сашета REYATAZ перорален прах се определя въз основа на теглото (вж. точка 4.2).

1. Преди смесване, сашето се потупва, за да падне праха на дъното. Използва се чиста ножица, за да се отреже всяко саше по пунктираната линия.
2. Избира се подходящия вариант от изброените по-долу за смесване и приложение с течено адаптирано мляко, напитка или храна. За дозирането може да се използват по-големи обеми или количества течено адаптирано мляко, напитка или храна. Трябва да бъде сигурно, че пациентът изяде или изпие цялото количество адаптирано мляко, напитка или храна, в които се съдържа праха.
 - A: За смесване на препоръчителния брой сашета REYATAZ перорален прах с течено адаптирано мляко в малка чашка за лекарство или малък съд и да се приложи със спринцовка за перорални форми, която може да се получи в аптека:
 - Използва се лъжица за смесване на съдържанието на подходящия брой сашета (4 или 5 сашета, в зависимост от теглото на детето) с 10 ml от приготвеното течено адаптирано мляко в чашката за лекарство или малкия съд. Цялото количество от сместа се изтегля в спринцовката за перорални форми и се прилага във вътрешната страна на дясната или лявата буза на детето. Други 10 ml от млякото се изсипват в чашката за лекарство или малкия съд, за да се изплакне останалото количество REYATAZ перорален прах в чашката или съда. Остатък от сместа се изтегля в спринцовката и се прилага във вътрешната страна на дясната или лявата буза на детето.
 - B: За смесване на препоръчителния брой сашета REYATAZ перорален прах с напитка като мляко или вода в малка чашка за пиене:
 - Използва се лъжица за смесване на съдържанието на сашетата с 30 ml от напитката. Детето трябва да изпие сместа. Допълнителни 15 ml от напитката се поставят в чашката за пиене за цялостното ѝ изплакване, като съдържимото се смесва. Детето трябва да изпие цялото останало количество от сместа.
 - При употреба на вода, трябва да се приеме и храна по същото време.
 - C: За смесване на препоръчителния брой сашета REYATAZ перорален прах с храна като ябълково пюре или кисело мляко в малък съд:
 - Използва се супена лъжица за смесване на съдържанието на сашетата. Сместа се дава на малкото дете или кърмачето. Допълнителна супена лъжица от храната се поставя в малкия съд, с цел прилагане на цялото количество прах от съда, като съдържимото се смесва. Детето трябва да изяде цялото останало количество от сместа.
3. Цялата доза REYATAZ перорален прах (смесена с течна адаптирана храна, напитка или храна) се прилага в рамките на един час от приготвянето (за това време сместа може да се съхранява на стайна температура под 30°C).
4. След прилагането на цялата смес може да се даде допълнително количество адаптирана храна, напитка или храна.
5. Ритонавир се прилага веднага след приема на REYATAZ перорален прах.

За допълнителни въпроси относно приготвянето и приложението на REYATAZ перорален прах, вижте листовка на пациента, раздел „Инструкции за употреба“.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/267/012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 март 2004 г.
Дата на последно подновяване: 06 февруари 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

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

Печатаната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

■ Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

■ План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ (БУТИЛКА И БЛИСТЕР) И ТЕКСТ ВЪРХУ ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЙ ПРОДУКТ

REYATAZ 200 mg твърди капсули
атазанавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 200 mg атаканавир (като сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа лактоза (прочетете листовката за повече информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Картонена кутия и етикет върху бутилката (1 бутилка): 60 твърди капсули
Картонена кутия за бутилка: (3 бутилки): 3 x 60 твърди капсули (3 бутилки с 60 твърди капсули)
Етикет върху бутилката: 60 твърди капсули
Блистер: 60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Капсулите трябва да се приемат цели. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Бутилка:

Да не се съхранява над 25°C.

Блистер:

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Бутилка:

60 твърди капсули: EU/1/03/267/005

3 x 60 твърди капсули: EU/1/03/267/011

Блистер:

60 твърди капсули: EU/1/03/267/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Външна картонена кутия: REYATAZ 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REYATAZ 200 mg твърди капсули
atazanavir

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP {ММ/ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ (БУТИЛКА И БЛИСТЕР) И ТЕКСТ ВЪРХУ ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЙ ПРОДУКТ

REYATAZ 300 mg твърди капсули
атазанавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 300 mg атаканавир (като сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа лактоза (прочетете листовката за повече информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Картонена кутия за бутилка (1 бутилка): 30 твърди капсули

Картонена опаковка за бутилка: (3 бутилки): 3 x 30 твърди капсули (3 бутилки с по 30 твърди капсули)

Етикет върху бутилката: 30 твърди капсули:

Блистер: 30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Капсулите трябва да се приемат цели. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Бутилка:**

Да не се съхранява над 25°C.

Блистер:

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**Бутилка:**

30 твърди капсули: EU/1/03/267/008

3 x 30 твърди капсули: EU/1/03/267/010

Блистер:

30 твърди капсули: EU/1/03/267/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Външна картонена кутия: REYATAZ 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REYATAZ 300 mg твърди капсули
atazanavir

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP {ММ/ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REYATAZ 50 mg перорален прах
атазанавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 50 mg атазанавир (като сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа аспартам и захароза. За повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален прах
30 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Не изисква специални условия на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/267/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Външна картонена кутия: REYATAZ 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

REYATAZ 50 mg ПЕРОРАЛЕН ПРАХ – САШЕ ОТ ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

REYATAZ 50 mg перорален прах
atazanavir
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP {ММ/ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

REYATAZ 200 mg твърди капсули атазанавир (atazanavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора.
- То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява REYATAZ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете REYATAZ
3. Как да приемате REYATAZ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате REYATAZ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява REYATAZ и за какво се използва

REYATAZ е антивирусно (или антиретровирусно) лекарство. Той е един от представителите на групата, наречена *протеазни инхибитори*. Тези лекарства контролират инфекцията причинена от вируса на човешкия имунодефицит (ХИВ) чрез подтискане на един белтък, необходим за размножаването на вируса на ХИВ. Те действат чрез намаляване на количеството на ХИВ в организма, което води до усиление на имунната система. По този начин REYATAZ понижава риска от развитието на заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията.

REYATAZ капсули могат да бъдат използвани при възрастни и деца на и над 6-годишна възраст. Вашият лекар Ви е предписал REYATAZ, тъй като Вие сте инфектирани с вируса на човешкия имунодефицит (ХИВ), който причинява синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН). REYATAZ обикновено се прилага в комбинация с други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас коя е най-добрата комбинация от тези лекарства с REYATAZ за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете REYATAZ

Не приемайте REYATAZ

- **ако сте алергични** към атазанавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **ако имате умерени до тежки чернодробни проблеми.** Вашият лекар ще прецени колко тежко е Вашето чернодробно заболяване, преди да реши дали може да приемате REYATAZ
- **ако приемате някое от следните лекарства:** вижте също *Други лекарства и REYATAZ*
 - рифампицин (антибиотик, използван при лечение на туберкулоза)
 - астемизол или терфенадин (често използвани за лечение на алергични симптоми, тези лекарства могат да се отпускат без рецепта); цизаприд (използва се за лечение на стомашен рефлукс, наричан понякога киселини в стомаха); пимозид (използва се

за лечение на шизофрения); хинидин или бепридил (използват се за коригиране на сърдечния ритъм); ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, метилергоновин (използвани за лечение на главоболие); алфузозин (използва се за лечение на уголемена простата)

- кветиапин (използван за лечение на шизофрения, биполярно афективно разстройство и голям депресивен епизод); луразидон (използван за лечение на шизофрения)
- лекарства, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, растителен продукт)
- триазолам и перорално прилаган мидазолам (приеман през устата) (използвани, за да подобри съня и/или за облекчаване на тревожността)
- ломитапид, симвастатин и ловастатин (използвани за понижаване на холестерола в кръвта)
- продукти, съдържащи гразопревир, включително комбинация с фиксирана доза елбасвир/гразопревир и комбинация с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир (използвана за лечение на хронична инфекция с хепатит С)
- апалутамид (използван за лечение на рак на простатата), енкарафениб (използван за лечение на рак) и ивосидениб (използван за лечение на рак)
- карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин (използвани за лечение на гърчове)

Не приемайте силденафил с REYATAZ, когато силденафил се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония. Силденафил се използва също и за лечение на еректилна дисфункция. Информирайте Вашия лекар ако приемате силденафил за лечение на еректилна дисфункция.

Информирайте веднага Вашия лекар, ако нещо от изброеното по-горе се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

REYATAZ не лекува HIV инфекцията. Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

Някои хора ще се нуждаят от специални грижи преди или докато приемат REYATAZ. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете REYATAZ и се уверете, че Вашият лекар знае:

- ако страдате от хепатит В или С
- ако развиете признаци или симптоми за камъни в жлъчката (болка от дясната страна на стомаха)
- ако имате хемофилия тип А или тип В
- ако имате нужда от хемодиализа

REYATAZ може да повлияе на функцията на Вашите бъбреци.

Съобщава се за камъни в бъбреците при пациенти, приемащи REYATAZ. Ако развиете признаци или симптоми на камъни в бъбреците (болка от страни на тялото, кръв в урината, болка при уриниране), моля незабавно информирайте Вашия лекар.

При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и ако са имали опортюнистична инфекция, може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции, скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобряване на имунният отговор, което позволява на организма да се бори със съществуващи вече инфекции, без видими симптоми. Ако забележите някакви симптоми на инфекция, моля уведомете незабавно Вашия лекар. Освен опортюнистични инфекции, след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията, може да се появят също и автоимунни нарушения (състояние, което настъпва, когато имунната система атакува здрава тъкан в организма). Автоимунните нарушения може да се появят много месеци след започване на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна

слабост, слабост, започваща в ръцете и ходилата и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, тремор или свръхактивност, моля, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, повишият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля, уведомете Вашия лекар.

При пациенти, получаващи REYATAZ, е наблюдавана хипербилирубинемия (повишаване на нивата на билирубин в кръвта). Признаците могат да бъдат леко пожълтяване на кожата или очите. Ако забележите някои от тези симптоми, моля информирайте Вашия лекар.

При пациенти, получаващи REYATAZ, са наблюдавани сериозни кожни обриви, включително синдром на Стивънс-Джонсън. При поява на обрив, незабавно информирайте Вашия лекар.

Ако забележите промяна в начина, по който бие сърцето Ви (промяна в сърдечния ритъм), моля уведомете Вашия лекар. Може да се изиска сърдечно мониториране при деца, които приемат REYATAZ. Лекарят на Вашето дете ще прецени това.

Деца

Не давайте това лекарство на деца под 3-месечна възраст и с тегло под 5 kg. Употребата на REYATAZ при деца под 3-месечна възраст и тегло под 5 kg не е проучена поради риск от сериозни усложнения.

Други лекарства и REYATAZ

Не трябва да приемате REYATAZ заедно с определени лекарства. Те са изброени в раздела „Не приемайте REYATAZ”, в началото на точка 2.

Съществуват други лекарства, които не трябва да се смесват с REYATAZ. Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Особено важно е да споменете:

- други лекарства за лечение на HIV инфекция (например индинавир, невирапин и ефавиренц)
- софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (използван за лечение на хепатит С)
- силденафил, варденафил или тадалафил (използвани от мъжете за лечение на импотентност (еректилна дисфункция))
- ако приемате перорален контрацептив ("**хапчето**") с REYATAZ, за предотвратяване на бременност, бъдете сигурна, че го приемате точно, както е предписал Вашият лекар и не пропускайте нито една доза
- лекарства, използвани за лечение на заболявания, свързани с киселини в стомаха (например антиациди, които се приемат 1 час преди или 2 часа след прием на REYATAZ, H₂-блокери, като фамотидин, и инхибитори на протонната помпа, като омепразол)
- лекарства за понижаване на кръвното налягане, за забавяне на сърдечната честота или за коригиране на сърдечния ритъм (амиодарон, дилтиазем, лидокаин за системно приложение, верапамил)
- аторвастатин, правастатин и флувастатин (използвани за понижаване на холестерола в кръвта)
- салметерол (прилаган за лечение на астма)

- циклоспорин, такролимус и сиролимус (лекарства за потискане ефектите на имунната система)
- определени антибиотици (рифабутин, кларитромицин)
- кетоконазол, итраконазол и вориконазол (противогъбични лекарства)
- аликсабан, дабигатран, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел, празугрел и тикагрелор (прилагани за намаляване на съсирването на кръвта)
- ламотрижин (antiepileptic)
- иринотекан (използван при лечение на рак)
- елаголикс (антагонист на рецептора на гонадотропин-освобождаващ хормон, използван за лечение на тежка болка при ендометриоза)
- фостаматиниб (използван за лечение на хронична имунна тромбоцитопения)
- седативни средства (например мидазолам, приложен чрез инжекция)
- бупренорфин (прилаган за лечение на опиоидна зависимост и болка)
- кортикостероиди (всички пътища на приложение; включително дексаметазон).

Някои лекарства може да взаимодействат с ритонавир, лекарство, което се приема с REYATAZ. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако приемате инхалаторни или назални (прилагани в носа) кортикостероиди, включително флутиказон или будезонид (прилагани за лечение на алергични симптоми или астма).

REYATAZ с храна и напитки

Важно е да приемате REYATAZ с храна (основно ядене или междинна закуска), тъй като това помага на тялото да усвои лекарството.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Атазанавир, активното вещество в REYATAZ, се отделя в кърмата. Пациентките не трябва да кърмят докато приемат REYATAZ.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Ако усетите световъртеж или замаяност, не шофирайте и не работете с машини и се свържете незабавно с Вашия лекар.

REYATAZ съдържа лактоза.

Ако знаете от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари (например лактоза), потърсете Вашия лекар, преди да започнете приема на този лекарствен продукт.

3. Как да приемате REYATAZ

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. По този начин може да сте сигурни, че Вашето лекарство е напълно ефективно и намалявате риска вирусът да развие резистентност към лечението.

Препоръчителната доза за възрастни REYATAZ капсули е 300 mg веднъж дневно със 100 mg ритонавир веднъж дневно с храна, в комбинация с други анти-HIV лекарствени продукти. Вашият лекар може да промени дозата на REYATAZ в зависимост от Вашето анти-HIV лечение.

При деца (от 6- до 18-годишна възраст), Лекарят на Вашето дете ще прецени точната доза на базата на неговото тегло. Дозата на REYATAZ капсули при деца се изчислява на базата на телесно тегло и се приема с храна и 100 mg ритонавир, както е показано по-долу:

Телесна маса (kg)	REYATAZ Дозировка веднъж дневно (mg)	Ритонавир Дозировка* веднъж дневно (mg)
15 до 35	200	100
над 35	300	100

*Могат да бъдат използвани ритонавир капсули, таблетки или перорален разтвор.

REYATAZ е наличен също под формата на перорален прах за употреба при деца на възраст на и над 3 месеца и с тегло 5 и повече kg. Преминването към лечение с REYATAZ капсули от REYATAZ перорален прах се препоръчва, веднага след като пациентите могат да поглъщат капсулите.

Възможна е промяна на дозата при преминаване от перорален прах към капсули. Вашият лекар ще прецени правилната доза, въз основа на теглото на Вашето дете.

Няма препоръки за дозировката на REYATAZ при педиатрични пациенти на възраст под 3 месеца.

Приемайте капсулите REYATAZ заедно с храна (основно хранене или междинна закуска). Приемайте капсулите цели. Не отваряйте капсулите.

Ако сте приели повече от необходимата доза REYATAZ

При приемане на по-висока доза REYATAZ от Вас или Вашето дете, може да се появи жълто оцветяване на кожата и/или очите (жълтеница) и неравномерен сърдечен ритъм (удължаване на QTc).

Ако случайно приемете повече REYATAZ капсули от това, което Ви е предписал Вашият лекар, незабавно се свържете с него или потърсете помощ в най-близкото болнично заведение.

Ако сте пропуснали да приемете REYATAZ

Ако пропуснете доза, приемете я възможно най-скоро, заедно с храна, като приемете следващата доза в обичайното време. Ако вече е наближило времето за приема на следващата доза, не приемайте пропуснатата. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време. **Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.**

Ако сте спрели приема на REYATAZ

Не спирайте приема на REYATAZ преди да сте го обсъдили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция не винаги е лесно да се прецени кои нежелани реакции са причинени от REYATAZ, кои от другите приемани лекарства и кои от

самата HIV инфекция. Уведомете Вашия лекар, за всяка необичайна промяна във Вашето здравословно състояние.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Информирайте незабавно Вашия лекар при поява на някои от следните сериозни нежелани реакции:

- Съобщени са случаи на кожен обрив, сърбеж, който може да бъде тежък. Обикновено обривът изчезва в рамките на 2 седмици без да се налага промяна във Вашето лечение с REYATAZ. Може да се появи тежък обрив, свързан с други симптоми, които могат да бъдат сериозни. Спрете приема на REYATAZ и уведомете Вашия лекар незабавно, ако развиете тежък обрив или обрив с грипоподобни симптоми, мехури, треска, афти в устата, болки в мускулите или ставите, подуване на лицето, възпаление на окото, което предизвиква зачервяване (конюнктивит), болезнени, затоплени или зачервени бучки (възли).
- Често съобщавани са случаи на жълто оцветяване на кожата или на бялата част на очите, което се дължи на високи нива на билирубин в кръвта. Тази нежелана реакция обикновено не е опасна при възрастни и деца над 3-месечна възраст; но може да бъде симптом на сериозен проблем. Ако Вашата кожа или бялата част на очите пожълтеят, говорете с Вашия лекар незабавно.
- Понякога може да се наблюдават промени в начина, по който бие сърцето Ви (промяна в сърдечния ритъм). Говорете с Вашия лекар незабавно, ако усетите замаяност, прималяване или внезапно припаднете. Тези състояния могат да бъдат симптоми на сериозен сърдечен проблем.
- Нечесто може да се появят проблеми, свързани с черния дроб. Вашият лекар трябва да направи кръвни тестове преди започване и по време на терапията с REYATAZ. Ако имате проблеми, свързани с черния дроб, включително хепатит В или С инфекция, може да настъпи влошаване на чернодробните проблеми. Говорете с Вашия лекар незабавно, ако имате тъмна (с цвят на чай) урина, сърбеж, пожълтяване на кожата или на бялата част на очите, болка в областта на стомаха, бледо оцветени изпражнения или гадене.
- При хора, които приемат REYATAZ, нечесто може да се появят проблеми, свързани с жлъчния мехур. Симптомите на тези проблеми могат да включват болка в дясната или средната горна част на стомашната област, гадене, повръщане, треска или пожълтяване на кожата или на бялата част на очите.
- REYATAZ може да повлияе на функцията на Вашите бъбреци.
- При хора, които приемат REYATAZ, нечесто може да се образуват камъни в бъбреците. Уведомете Вашия лекар незабавно, ако получите симптоми на образуване на камъни в бъбреците, които могат да включват болка в долната част на гърба или долната част на стомашната област, кръв в урината или болка при уриниране.

Други съобщени нежелани реакции за пациенти лекувани с REYATAZ са:

Чести (може да засегне от 1 на 10 души):

- главоболие
- повръщане, диария, коремна болка, (стомашен дискомфорт), гадене, диспепсия (лошо храносмилане)
- умора (крайна умора)

Нечести (може да засегне от 1 на 100 души):

- периферна невропатия (изтръпване, слабост, мравучкане или болка в ръцете и краката)
- свръхчувствителност (алергична реакция)
- астения (необичайна уморяемост или слабост)

- намаление на теглото, увеличение на теглото, анорексия (загуба на апетит), повишен апетит
- депресия, тревожност, нарушение на съня
- дезориентация, амнезия (загуба на паметта), замаяност, сомнолентност (сънливост), необичайни сънища
- синкоп (припадък), хипертония (високо кръвно налягане)
- диспнея (задух)
- панкреатит (възпаление на панкреаса), гастрит (възпаление на стомаха), афтозен стоматит (афти в устата и херпеси), дисгеузия (нарушение на вкуса), флатуленция (изпускане на газове), сухота в устата, подуване на корема
- ангиоедем (тежък оток на кожата и други тъкани, най-често устните или очите)
- алоpecia (необичайно опадане или изтъняване на косата), пруритус (сърбеж)
- мускулна атрофия (свиване на мускулите), артралгия (болка в ставите), миалгия (мускулна болка)
- интерстициален нефрит (възпаление на бъбреците), хематурия (кръв в урината), протеинурия (излишък на протеин в урината), полакиурия (често уриниране)
- гинекомастия (увеличение на гърдите при мъже)
- болка в гръдния кош, неразположение (общо), повишена температура
- безсъние (проблеми със съня)

Редки (може да засегне от 1 на 1 000 души):

- нарушена походка (неестествен маниер на ходене)
- едем (оток)
- хепатоспленомегалия (увеличен черен дроб и далак)
- миопатия (болка в мускулите, мускулна слабост, която не се дължи на физическо натоварване)
- болки в бъбреците

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате REYATAZ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета, картонената опаковка или блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Да не се съхранява над 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа REYATAZ

- Активното вещество е атазанавир. Всяка капсула съдържа 200 mg атазанавир (като сулфат).

- Другите съставки са кросповидон, лактоза монохидрат и магнезиев стеарат. Капсулата и мастилото съдържат желатин, шеллак, амониев хидроксид, симетикон, пропилен гликол, индигокармин (E132) и титанов диоксид (E171).

Как изглежда REYATAZ и какво съдържа опаковката

Всяка капсула REYATAZ 200 mg съдържа 200 mg атазанавир.

Непрозрачна синя капсула, напечатана с бяло мастило, с „BMS 200 mg” на едната половина и с „3631” на другата половина.

REYATAZ 200 mg твърди капсули се предлагат в бутилки, съдържащи 60 капсули. Предлагат се картонени опаковки, съдържащи една или три бутилки с 60 твърди капсули.

REYATAZ 200 mg твърди капсули се предлагат също в блистерни ленти, съдържащи 60 капсули в опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във всички страни.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Листовка: информация за потребителя

REYATAZ 300 mg твърди капсули атазанавир (atazanavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора.
- То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява REYATAZ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете REYATAZ
3. Как да приемате REYATAZ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате REYATAZ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява REYATAZ и за какво се използва

REYATAZ е антивирусно (или антиретровирусно) лекарство. Той е един от представителите на групата, наречена *протеазни инхибитори*. Тези лекарства контролират инфекцията причинена от вируса на човешкия имунодефицит (ХИВ) чрез подтискане на един белтък, необходим за размножаването на вируса на ХИВ. Те действат чрез намаляване на количеството на ХИВ в организма, което води до усиление на имунната система. По този начин REYATAZ понижава риска от развитието на заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията.

REYATAZ капсули могат да бъдат използвани при възрастни и деца на и над 6-годишна възраст. Вашият лекар Ви е предписал REYATAZ, тъй като Вие сте инфектирани с вируса на човешкия имунодефицит (ХИВ), който причинява синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН). REYATAZ обикновено се прилага в комбинация с други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас коя е най-добрата комбинация от тези лекарства с REYATAZ за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете REYATAZ

Не приемайте REYATAZ

- **ако сте алергични** към атазанавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **ако имате умерени до тежки чернодробни проблеми.** Вашият лекар ще прецени колко тежко е Вашето чернодробно заболяване, преди да реши дали може да приемате REYATAZ
- **ако приемате някое от следните лекарства:** вижте също *Други лекарства и REYATAZ*
 - рифампицин (антибиотик, използван при лечение на туберкулоза)
 - астемизол или терфенадин (често използвани за лечение на алергични симптоми, тези лекарства могат да се отпускат без рецепта); цизаприд (използва се за лечение на стомашен рефлукс, наричан понякога киселини в стомаха); пимозид (използва се за лечение на шизофрения); хинидин или бепридил (използват се за коригиране на

- сърдечния ритъм); ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, метилергоновин (използвани за лечение на главоболие); алфузозин (използва се за лечение на уголемена простата)
- кветиапин (използван за лечение на шизофрения, биполярно афективно разстройство и голям депресивен епизод); луразидон (използван за лечение на шизофрения)
- лекарства, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, растителен продукт)
- триазолам и перорално прилаган мидазолам (приеман през устата) (използвани, за да подобри съня и/или за облекчаване на тревожността)
- ломитапид, симвастатин и ловастатин (използвани за понижаване на холестерола в кръвта)
- продукти, съдържащи гразопревир, включително комбинация с фиксирана доза елбасвир/гразопревир и комбинация с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир (използвана за лечение на хронична инфекция с хепатит С)
- апалутамид (използван за лечение на рак на простатата), енкарафениб (използван за лечение на рак) и ивосидениб (използван за лечение на рак)
- карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин (използвани за лечение на гърчове)

Не приемайте силденафил с REYATAZ, когато силденафил се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония. Силденафил се използва също и за лечение на еректилна дисфункция. Информирайте Вашия лекар ако приемате силденафил за лечение на еректилна дисфункция.

Информирайте веднага Вашия лекар, ако нещо от изброеното по-горе се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

REYATAZ не лекува HIV инфекцията. Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

Някои хора ще се нуждаят от специални грижи преди или докато приемат REYATAZ. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете REYATAZ и се уверете, че Вашият лекар знае:

- ако страдате от хепатит В или С
- ако развиете признаци или симптоми за камъни в жлъчката (болка от дясната страна на стомаха)
- ако имате хемофилия тип А или тип В
- ако имате нужда от хемодиализа

REYATAZ може да повлияе на функцията на Вашите бъбреци.

Съобщава се за камъни в бъбреците при пациенти, приемащи REYATAZ. Ако развиете признаци или симптоми на камъни в бъбреците (болка от страни на тялото, кръв в урината, болка при уриниране), моля незабавно информирайте Вашия лекар.

При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и ако са имали опортюнистична инфекция, може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции, скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобряване на имунният отговор, което позволява на организма да се бори със съществуващи вече инфекции, без видими симптоми. Ако забележите някакви симптоми на инфекция, моля уведомете незабавно Вашия лекар. Освен опортюнистични инфекции, след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията, може да се появят също и автоимунни нарушения (състояние, което настъпва, когато имунната система атакува здрава тъкан в организма). Автоимунните нарушения може да се появят много месеци след започване на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост, започваща в ръцете и ходилата и преминаваща нагоре към тялото,

сърцебиене, тремор или свръхактивност, моля, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля, уведомете Вашия лекар.

При пациенти, получаващи REYATAZ, е наблюдавана хипербилирубинемия (повишаване на нивата на билирубин в кръвта). Признаците могат да бъдат леко пожълтяване на кожата или очите. Ако забележите някои от тези симптоми, моля информирайте Вашия лекар.

При пациенти, получаващи REYATAZ, са наблюдавани сериозни кожни обриви, включително синдром на Стивънс-Джонсън. При поява на обрив, незабавно информирайте Вашия лекар.

Ако забележите промяна в начина, по който бие сърцето Ви (промяна в сърдечния ритъм), моля уведомете Вашия лекар. Може да се изиска сърдечно мониториране при деца, които приемат REYATAZ. Лекарят на Вашето дете ще прецени това.

Деца

Не давайте това лекарство на деца под 3-месечна възраст и с тегло под 5 kg. Употребата на REYATAZ при деца под 3-месечна възраст и тегло под 5 kg не е проучена поради риск от сериозни усложнения.

Други лекарства и REYATAZ

Не трябва да приемате REYATAZ заедно с определени лекарства. Те са изброени в раздела „Не приемайте REYATAZ”, в началото на точка 2.

Съществуват други лекарства, които не трябва да се смесват с REYATAZ. Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Особено важно е да споменете:

- други лекарства за лечение на HIV инфекция (например индинавир, невирапин и ефавиренц)
- софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (използван за лечение на хепатит С)
- силденафил, варденафил или тадалафил (използвани от мъжете за лечение на импотентност (еректилна дисфункция))
- ако приемате перорален контрацептив ("**хапчето**") с REYATAZ, за предотвратяване на бременност, бъдете сигурна, че го приемате точно, както е предписал Вашият лекар и не пропускайте нито една доза
- лекарства, използвани за лечение на заболявания, свързани с киселини в стомаха (например антиациди, които се приемат 1 час преди или 2 часа след прием на REYATAZ, H₂-блокери, като фамотидин, и инхибитори на протонната помпа, като омепразол)
- лекарства за понижаване на кръвното налягане, за забавяне на сърдечната честота или за коригиране на сърдечния ритъм (амиодарон, дилтиазем, лидокаин за системно приложение, верапамил)
- аторвастатин, правастатин и флувастатин (използвани за понижаване на холестерола в кръвта)
- салметерол (прилаган за лечение на астма)
- циклоспорин, такролимус и сиролимус (лекарства за потискане ефектите на имунната система)

- определени антибиотици (рифабутин, кларитромицин)
- кетоконазол, итраконазол и вориконазол (противогъбични лекарства)
- апиксабан, дабигатран, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел, празугрел и тикагрелор (прилагани за намаляване на съсирването на кръвта)
- ламотрижин (antiepileptik)
- иринотекан (използван при лечение на рак)
- елаголикс (антагонист на рецептора на гонадотропин-освобождаващ хормон, използван за лечение на тежка болка при ендометриоза)
- фостаматиниб (използван за лечение на хронична имунна тромбоцитопения)
- седативни средства (например мидазолам, приложен чрез инжекция)
- бупренорфин (прилаган за лечение на опиоидна зависимост и болка)
- кортикостероиди (всички пътища на приложение; включително дексаметазон).

Някои лекарства може да взаимодействат с ритонавир, лекарство, което се приема с REYATAZ. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако приемате инхалаторни или назални (прилагани в носа) кортикостероиди, включително флутиказон или будезонид (прилагани за лечение на алергични симптоми или астма).

REYATAZ с храна и напитки

Важно е да приемате REYATAZ с храна (основно ядене или междинна закуска), тъй като това помага на тялото да усвои лекарството.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Атазанавир, активното вещество в REYATAZ, се отделя в кърмата. Пациентките не трябва да кърмят докато приемат REYATAZ.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Ако усетите световъртеж или замаяност, не шофирайте и не работете с машини и се свържете незабавно с Вашия лекар.

REYATAZ съдържа лактоза.

Ако знаете от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари (например лактоза), потърсете Вашия лекар, преди да започнете приема на този лекарствен продукт.

3. Как да приемате REYATAZ

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. По този начин може да сте сигурни, че Вашето лекарство е напълно ефективно и намалявате риска вирусът да развие резистентност към лечението.

Препоръчителната доза за възрастни REYATAZ капсули е 300 mg веднъж дневно със 100 mg ритонавир веднъж дневно с храна, в комбинация с други анти-HIV лекарствени

продукти. Вашият лекар може да промени дозата на REYATAZ в зависимост от Вашето анти-HIV лечение.

При деца (от 6- до 18-годишна възраст), Лекарят на Вашето дете ще прецени точната доза на базата на неговото тегло. Дозата на REYATAZ капсули при деца се изчислява на базата на телесно тегло и се приема с храна и 100 mg ритонавир, както е показано по-долу:

Телесна маса (kg)	REYATAZ Дозировка веднъж дневно (mg)	Ритонавир Дозировка* веднъж дневно (mg)
15 до 35	200	100
над 35	300	100

*Могат да бъдат използвани ритонавир капсули, таблетки или перорален разтвор.

REYATAZ е наличен също под формата на перорален прах за употреба при деца на възраст на и над 3 месеца и с тегло 5 и повече kg. Преминването към лечение с REYATAZ капсули от REYATAZ перорален прах се препоръчва, веднага след като пациентите могат да поглъщат капсулите.

Възможна е промяна на дозата при преминаване от перорален прах към капсули. Вашият лекар ще прецени правилната доза, въз основа на теглото на Вашето дете.

Няма препоръки за дозировката на REYATAZ при педиатрични пациенти на възраст под 3 месеца.

Приемайте капсулите REYATAZ заедно с храна (основно хранене или междинна закуска). Приемайте капсулите цели. **Не отваряйте капсулите.**

Ако сте приели повече от необходимата доза REYATAZ

При приемане на по-висока доза REYATAZ от Вас или Вашето дете, може да се появи жълто оцветяване на кожата и/или очите (жълтеница) и неравномерен сърдечен ритъм (удължаване на QTc).

Ако случайно приемете повече REYATAZ капсули от това, което Ви е предписал Вашият лекар, незабавно се свържете с него или потърсете помощ в най-близкото болнично заведение.

Ако сте пропуснали да приемете REYATAZ

Ако пропуснете доза, приемете я възможно най-скоро, заедно с храна, като приемете следващата доза в обичайното време. Ако вече е наближило времето за приема на следващата доза, не приемайте пропуснатата. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време. **Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.**

Ако сте спрели приема на REYATAZ

Не спирайте приема на REYATAZ преди да сте го обсъдили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция не винаги е лесно да се прецени кои нежелани реакции са причинени от REYATAZ, кои от другите приемани лекарства и кои от самата HIV инфекция. Уведомете Вашия лекар, за всяка необичайна промяна във Вашето здравословно състояние.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Информирайте незабавно Вашия лекар при поява на някои от следните сериозни нежелани реакции:

- Съобщени са случаи на кожен обрив, сърбеж, който може да бъде тежък. Обикновено обривът изчезва в рамките на 2 седмици без да се налага промяна във Вашето лечение с REYATAZ. Може да се появи тежък обрив, свързан с други симптоми, които могат да бъдат сериозни. Спрете приема на REYATAZ и уведомете Вашия лекар незабавно, ако развиете тежък обрив или обрив с грипоподобни симптоми, мехури, треска, афти в устата, болки в мускулите или ставите, подуване на лицето, възпаление на окото, което предизвиква зачервяване (конюнктивит), болезнени, затоплени или зачервени бучки (възли).
- Често съобщавани са случаи на жълто оцветяване на кожата или на бялата част на очите, което се дължи на високи нива на билирубин в кръвта. Тази нежелана реакция обикновено не е опасна при възрастни и деца над 3-месечна възраст; но може да бъде симптом на сериозен проблем. Ако Вашата кожа или бялата част на очите пожълтеят, говорете с Вашия лекар незабавно.
- Понякога може да се наблюдават промени в начина, по който бие сърцето Ви (промяна в сърдечния ритъм). Говорете с Вашия лекар незабавно, ако усетите замаяност, прималяване или внезапно припаднете. Тези състояния могат да бъдат симптоми на сериозен сърдечен проблем.
- Нечесто може да се появят проблеми, свързани с черния дроб. Вашият лекар трябва да направи кръвни тестове преди започване и по време на терапията с REYATAZ. Ако имате проблеми, свързани с черния дроб, включително хепатит В или С инфекция, може да настъпи влошаване на чернодробните проблеми. Говорете с Вашия лекар незабавно, ако имате тъмна (с цвят на чай) урина, сърбеж, пожълтяване на кожата или на бялата част на очите, болка в областта на стомаха, бледо оцветени изпражнения или гадене.
- При хора, които приемат REYATAZ, нечесто може да се появят проблеми, свързани с жлъчния мехур. Симптомите на тези проблеми могат да включват болка в дясната или средната горна част на стомашната област, гадене, повръщане, треска или пожълтяване на кожата или на бялата част на очите.
- REYATAZ може да повлияе на функцията на Вашите бъбреци.
- При хора, които приемат REYATAZ, нечесто може да се образуват камъни в бъбреците. Уведомете Вашия лекар незабавно, ако получите симптоми на образуване на камъни в бъбреците, които могат да включват болка в долната част на гърба или долната част на стомашната област, кръв в урината или болка при уриниране.

Други съобщени нежелани реакции за пациенти лекувани с REYATAZ са:

Чести (може да засегне от 1 на 10 души):

- главоболие
- повръщане, диария, коремна болка, (стомашен дискомфорт), гадене, диспепсия (лошо храносмилане)
- умора (крайна умора)

Нечести (може да засегне от 1 на 100 души):

- периферна невропатия (изтръпване, слабост, мравучкане или болка в ръцете и краката)
- свръхчувствителност (алергична реакция)
- астения (необичайна уморяемост или слабост)
- намаление на теглото, увеличение на теглото, анорексия (загуба на апетит), повишен апетит
- депресия, тревожност, нарушение на съня

- дезориентация, амнезия (загуба на паметта), замаяност, сомнолентност (сънливост), необичайни сънища
- синкоп (припадък), хипертония (високо кръвно налягане)
- диспнея (задух)
- панкреатит (възпаление на панкреаса), гастрит (възпаление на стомаха), афтозен стоматит (афти в устата и херпеси), дисгеузия (нарушение на вкуса), флатуленция (изпускане на газове), сухота в устата, подуване на корема
- ангиоедем (тежък оток на кожата и други тъкани, най-често устните или очите)
- алопеция (необичайно опадане или изтъняване на косата), пруритус (сърбеж)
- мускулна атрофия (свиване на мускулите), артралгия (болка в ставите), миалгия (мускулна болка)
- интерстициален нефрит (възпаление на бъбреците), хематурия (кръв в урината), протеинурия (излишък на протеин в урината), полакиурия (често уриниране)
- гинекомастия (увеличение на гърдите при мъже)
- болка в гръдния кош, неразположение (общо), повишена температура
- безсъние (проблеми със съня)

Редки (може да засегне от 1 на 1 000 души):

- нарушена походка (неестествен маниер на ходене)
- едем (оток)
- хепатоспленомегалия (увеличен черен дроб и далак)
- миопатия (болка в мускулите, мускулна слабост, която не се дължи на физическо натоварване)
- болки в бъбреците

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате REYATAZ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета, картонената опаковка или блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Да не се съхранява над 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа REYATAZ

- Активното вещество е атазанавир. Всяка капсула съдържа 300 mg атазанавир (като сулфат).
- Другите съставки са кросповидон, лактоза монохидрат и магнезиев стеарат. Капсулата и масилото съдържат желатин, шеллак, амониев хидроксид, симетикон, червен железен оксид, черен железен оксид, жълт железен оксид, пропилен гликол, индигокармин (E132) и титанов диоксид (E171).

Как изглежда REYATAZ и какво съдържа опаковката

Всяка капсула REYATAZ 300 mg съдържа 300 mg атазанавир.

Непрозрачна капсула в червено и синьо, напечатана с бяло мастило, с „BMS 300 mg” на едната половина и с „3622” на другата половина.

REYATAZ 300 mg твърди капсули се предлагат в бутилки, съдържащи 30 капсули. Една или три бутилки с по 30 твърди капсули в една картонена опаковка.

REYATAZ 300 mg твърди капсули се предлагат също в блистерни ленти, съдържащи 30 капсули в опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във всички страни.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Листовка: информация за потребителя

REYATAZ 50 mg перорален прах атазанавир (atazanavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора.
- То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява REYATAZ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете REYATAZ
3. Как да приемате REYATAZ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате REYATAZ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява REYATAZ и за какво се използва

REYATAZ е антивирусно (или антиретровирусно) лекарство. Той е един от представителите на групата, наречена *протеазни инхибитори*. Тези лекарства контролират инфекцията причинена от вируса на човешкия имунодефицит (ХИВ) чрез подтискане на един белтък, необходим за размножаването на вируса на ХИВ. Те действат чрез намаляване на количеството на ХИВ в организма, което води до усиление на имунната система. По този начин REYATAZ понижава риска от развитието на заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията.

REYATAZ перорален прах може да бъде използван при деца на и над 3-месечна възраст и с тегло 5 kg и повече (вижте точка 3 Как да приемате REYATAZ). Вашият лекар Ви е предписал REYATAZ, тъй като Вие сте инфектирани с вируса на човешкия имунодефицит (ХИВ), който причинява синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН). Винаги трябва да се използва с ниски дози ритонавир и в комбинация с други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас коя е най-добрата комбинация от тези лекарства с REYATAZ за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете REYATAZ

Не приемайте REYATAZ

- **ако сте алергични** към атазанавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **ако имате умерени до тежки чернодробни проблеми.** Вашият лекар ще прецени колко тежко е Вашето чернодробно заболяване, преди да реши дали може да приемате REYATAZ
- **ако приемате някое от следните лекарства:** вижте също *Други лекарства и REYATAZ*
 - рифампицин (антибиотик, използван при лечение на туберкулоза)
 - астемизол или терфенадин (често използвани за лечение на алергични симптоми, тези лекарства могат да се отпускат без рецепта); цизаприд (използва се за лечение на стомашен рефлукс, наричан понякога киселини в стомаха); пимозид (използва се

за лечение на шизофрения); хинидин или бепридил (използват се за коригиране на сърдечния ритъм); ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, метилергоновин (използвани за лечение на главоболие); алфузозин (използва се за лечение на уголемена простата)

- кветиапин (използван за лечение на шизофрения, биполярно афективно разстройство и голям депресивен епизод); луразидон (използван за лечение на шизофрения)
- лекарства, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, растителен продукт)
- триазолам и перорално прилаган мидазолам (приеман през устата) (използвани, за да подобри съня и/или за облекчаване на тревожността)
- ломитапид, симвастатин и ловастатин (използвани за понижаване на холестерола в кръвта).
- продукти, съдържащи гразопревир, включително комбинация с фиксирана доза елбасвир/гразопревир и комбинация с фиксирани дози глекапревир/пибрентасвир (използвана за лечение на хронична инфекция с хепатит С)
- апалутамид (използван за лечение на рак на простатата), енкарафениб (използван за лечение на рак) и ивосидениб (използван за лечение на рак)
- карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин (използвани за лечение на гърчове)

Не приемайте силденафил с REYATAZ, когато силденафил се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония. Силденафил се използва също и за лечение на еректилна дисфункция. Информирайте Вашия лекар ако приемате силденафил за лечение на еректилна дисфункция.

Информирайте веднага Вашия лекар, ако нещо от изброеното по-горе се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

REYATAZ не лекува HIV инфекцията. Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

Някои хора ще се нуждаят от специални грижи преди или докато приемат REYATAZ. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете REYATAZ и се уверете, че Вашият лекар знае:

- ако страдате от хепатит В или С
- ако развиете признаци или симптоми за камъни в жлъчката (болка от дясната страна на стомаха)
- ако имате хемофилия тип А или тип В
- ако имате нужда от хемодиализа

REYATAZ може да повлияе на работата на Вашите бъбреци.

Съобщава се за камъни в бъбреците при пациенти, приемащи REYATAZ. Ако развиете признаци или симптоми на камъни в бъбреците (болка от страни на тялото, кръв в урината, болка при уриниране), моля незабавно информирайте Вашия лекар.

При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и ако са имали опортюнистична инфекция, може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции, скоро след започване на анти –ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобряване на имунният отговор, което позволява на организма да се бори със съществуващи вече инфекции, без видими симптоми. Ако забележите някакви симптоми на инфекция, моля уведомете незабавно Вашия лекар. Освен опортюнистични инфекции, след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията, може да се появят също и автоимунни нарушения (състояние, което настъпва, когато имунната система атакува здрава тъкан в организма). Автоимунните нарушения може да се появят много месеци след започване на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна

слабост, слабост, започваща в ръцете и ходилата и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, тремор или свръхактивност, моля, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, повишият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля, уведомете Вашия лекар.

При пациенти, получаващи REYATAZ, е наблюдавана хипербилирубинемия (повишаване на нивата на билирубин в кръвта). Признаците могат да бъдат леко пожълтяване на кожата или очите. Ако забележите някои от тези симптоми, моля информирайте Вашия лекар.

При пациенти, получаващи REYATAZ, са наблюдавани сериозни кожни обриви, включително синдром на Стивънс-Джонсън. При поява на обрив, незабавно информирайте Вашия лекар.

Ако забележите промяна в начина, по който бие сърцето Ви (промяна в сърдечния ритъм), моля уведомете Вашия лекар. Може да се изиска сърдечно мониториране при деца, които приемат REYATAZ. Лекарят на Вашето дете ще прецени това.

Деца

Не давайте това лекарство на деца под 3-месечна възраст и с тегло под 5 kg. Употребата на REYATAZ при деца под 3-месечна възраст и тегло под 5 kg не е проучена поради риск от сериозни усложнения.

Други лекарства и REYATAZ

Не трябва да приемате REYATAZ заедно с определени лекарства. Те са изброени в раздела „Не приемайте REYATAZ”, в началото на точка 2.

Съществуват други лекарства, които не трябва да се смесват с REYATAZ. Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Особено важно е да споменете:

- други лекарства за лечение на HIV инфекция (например индинавир, невирапин и ефавиренц)
- софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (използван за лечение на хепатит С)
- силденафил, варденафил или тадалафил (използвани от мъжете за лечение на импотентност (еректилна дисфункция))
- ако приемате перорален контрацептив ("**хапчето**") с REYATAZ, за предотвратяване на бременност, бъдете сигурна, че го приемате точно, както е предписал Вашият лекар и не пропускайте нито една доза
- лекарства, използвани за лечение на заболявания, свързани с киселини в стомаха (например антиациди, които се приемат 1 час преди или 2 часа след прием на REYATAZ, H₂-блокери, като фамотидин, и инхибитори на протонната помпа, като омепразол)
- лекарства за понижаване на кръвното налягане, за забавяне на сърдечната честота или за коригиране на сърдечния ритъм (амиодарон, дилтиазем, лидокаин за системно приложение, верапамил)
- аторвастатин, правастатин и флувастатин (използвани за понижаване на холестерола в кръвта)
- салметерол (прилаган за лечение на астма)

- циклоспорин, такролимус и сиролимус (лекарства за подтискане ефектите на имунната система)
- определени антибиотици (рифабутин, кларитромицин)
- кетоконазол, итраконазол и вориконазол (противогъбични лекарства)
- аликсабан, дабигатран, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел, празугрел и тикагрелор (прилагани за намаляване на съсирването на кръвта)
- ламотрижин (antiepileptik)
- иринотекан (използван при лечение на рак)
- елаголикс (антагонист на рецептора на гонадотропин-освобождаващ хормон, използван за лечение на тежка болка при ендометриоза)
- фостаматиниб (използван за лечение на хронична имунна тромбоцитопения)
- седативни средства (например мидазолам, приложен чрез инжекция)
- бупренорфин (прилаган за лечение на опиоидна зависимост и болка)
- кортикостероиди (всички пътища на приложение; включително дексаметазон).

Някои лекарства може да взаимодействат с ритонавир, лекарство, което се приема с REYATAZ. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако приемате инхалаторни или назални (прилагани в носа) кортикостероиди, включително флутиказон или будезонид (прилагани за лечение на алергични симптоми или астма).

REYATAZ с храна и напитки

Вижте точка 3 „Как да приемате REYATAZ“.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Атазанавир, активното вещество в REYATAZ, се отделя в кърмата. Пациентките не трябва да кърмят докато приемат REYATAZ.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро**.

Шофиране и работа с машини

Ако усетите световъртеж или замаяност, не шофирайте и не работете с машини и се свържете незабавно с Вашия лекар.

REYATAZ перорален прах съдържа:

- 63 mg аспартам за едно саше. Аспартамът е източник на фенилаланин. Може да Ви навреди, ако имате фенилкетонурия, рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организмът не може да го отделя правилно.
- 1,3 g захароза за едно саше. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет. Може да увреди зъбите. Ако Вашият лекар Ви е съобщил, че Вашето дете има непоносимост към някои захари, уведомете Вашия лекар преди да дадете този лекарствен продукт на Вашето дете.

3. Как да приемате REYATAZ

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. По този начин може да сте сигурни, че Вашето лекарство е напълно ефективно и намалявате риска вирусът да развие резистентност към лечението.

При деца (над 3 месеца и тегло над 5 kg), лекарят на Вашето дете ще прецени точната доза на базата на неговото тегло. Дозата на REYATAZ перорален прах при деца се изчислява на базата на телесното тегло и се приема веднъж дневно с храна и ритонавир, както е показано по-долу:

Телесна маса (kg)	REYATAZ Дозировка веднъж дневно (mg)	Ритонавир Дозировка веднъж дневно (mg)
от 5 до 15	200 mg (4 сашета ^a)	80 mg ^b
от 15 до 35	250 mg (5 сашета ^a)	80 mg ^b
над 35	300 mg (6 сашета ^a)	100 mg ^b

^aВсяко саше съдържа 50 mg REYATAZ

^bРитонавир перорален разтвор

^cРитонавир перорален разтвор или капсула/таблетка

REYATAZ е наличен също под форма на капсули, за употреба при възрастни и деца на и над 6 години и с тегло над 15 и повече kg, които могат да поглъщат капсулите. Преминването към REYATAZ капсули от REYATAZ перорален прах се препоръчва, веднага след като пациентите са в състояние да поглъщат капсули.

Възможна е промяна на дозата, когато се преминава от перорален прах към капсули. Вашият лекар ще прецени правилната доза, въз основа на теглото на Вашето дете.

Няма препоръки за дозировката на REYATAZ при педиатрични пациенти на възраст под 3 месеца.

Инструкции за употреба на REYATAZ перорален прах:

- При деца, които могат да пият от чаша, REYATAZ перорален прах трябва да се приема с храна или напитки. Ако REYATAZ перорален прах се смеси с вода, по същото време трябва да се приеме и храна.
- При деца, които не могат да се хранят с твърда храна или да пият от чаша, REYATAZ перорален прах трябва да се смеси с адаптирано мляко и да се даде посредством спринцовка за перорални форми. Попитайте Вашия фармацевт за спринцовка за перорални форми. Не използвайте шише за хранене, за да приложите сместа от REYATAZ с адаптирано мляко.
- Вижте „Инструкции за употреба“ в края на листовката, за това как да пригответе и приложите доза REYATAZ перорален прах.
- REYATAZ перорален прах трябва да се даде в рамките на 60 минути след смесването.

Ако сте приели повече от необходимата доза REYATAZ

При приемане на по-висока доза REYATAZ от Вас или Вашето дете, може да се появи жълто оцветяване на кожата и/или очите (жълтеница) и неравномерен сърдечен ритъм (удължаване на QTc).

Ако случайно приемете или дадете повече REYATAZ капсули от това, което Ви е предписал Вашият лекар, незабавно се свържете с него или потърсете помощ в най-близкото болнично заведение.

Ако сте пропуснали да приемете REYATAZ

Ако пропуснете доза или пропуснете да дадете доза на Вашето дете, приемете или дайте пропуснатата доза възможно най-скоро, заедно с храна, като приемете или дадете следващата доза в обичайното време. Ако вече е наближило времето да приемете или дадете на детето си следващата доза, не приемайте или не давайте пропуснатата. Изчакайте и приемете или дайте следващата доза в обичайното време. **Не приемайте или не давайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.**

Ако сте спрели приема на REYATAZ

Не спирайте приема на REYATAZ преди да сте го обсъдили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция не винаги е лесно да се прецени кои нежелани реакции са причинени от REYATAZ, кои от другите приемани лекарства и кои от самата HIV инфекция. Уведомете Вашия лекар, за всяка необичайна промяна във Вашето здравословно състояние.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Информирайте незабавно Вашия лекар при поява на някои от следните сериозни нежелани реакции:

- Съобщени са случаи на кожен обрив, сърбеж, който може да бъде тежък. Обикновено обривът изчезва в рамките на 2 седмици без да се налага промяна във Вашето лечение с REYATAZ. Може да се появи тежък обрив, свързан с други симптоми, които могат да бъдат сериозни. Спрете приема на REYATAZ и уведомете Вашия лекар незабавно, ако развиете тежък обрив или обрив с грипоподобни симптоми, мехури, треска, афти в устата, болки в мускулите или ставите, подуване на лицето, възпаление на окото, което предизвиква зачервяване (конюнктивит), болезнени, затоплени или зачервени бучки (възли).
- Често съобщавани са случаи на жълто оцветяване на кожата или на бялата част на очите, което се дължи на високи нива на билирубин в кръвта. Тази нежелана реакция обикновено не е опасна при възрастни и деца над 3-месечна възраст; но може да бъде симптом на сериозен проблем. Ако Вашата кожа или бялата част на очите пожълтеят, говорете с Вашия лекар незабавно.
- Понякога може да се наблюдават промени в начина, по който бие сърцето Ви (промяна в сърдечния ритъм). Говорете с Вашия лекар незабавно, ако усетите замаяност, примаяване или внезапно припаднете. Тези състояния могат да бъдат симптоми на сериозен сърдечен проблем.
- Нечесто може да се появят проблеми, свързани с черния дроб. Вашият лекар трябва да направи кръвни тестове преди започване и по време на терапията с REYATAZ. Ако имате проблеми, свързани с черния дроб, включително хепатит В или С инфекция, може да настъпи влошаване на чернодробните проблеми. Говорете с Вашия лекар незабавно, ако имате тъмна (с цвят на чай) урина, сърбеж, пожълтяване на кожата или на бялата част на очите, болка в областта на стомаха, бледо оцветени изпражнения или гадене.

- При хора, които приемат REYATAZ, нечесто може да се появят проблеми, свързани с жлъчния мехур. Симптомите на тези проблеми могат да включват болка в дясната или средната горна част на стомашната област, гадене, повръщане, треска или пожълтяване на кожата или на бялата част на очите.
- REYATAZ може да повлияе на функцията на Вашите бъбреци.
- При хора, които приемат REYATAZ, нечесто може да се образуват камъни в бъбреците. Уведомете Вашия лекар незабавно, ако получите симптоми на образуване на камъни в бъбреците, които могат да включват болка в долната част на гърба или долната част на стомашната област, кръв в урината или болка при уриниране.

Други съобщени нежелани реакции за пациенти лекувани с REYATAZ са:

Чести (може да засегне от 1 на 10 души):

- главоболие
- повръщане, диария, коремна болка, (стомашен дискомфорт), гадене, диспепсия (лошо храносмилане)
- умора (крайна умора)

Нечести (може да засегне от 1 на 100 души):

- периферна невропатия (изтръпване, слабост, мравучкане или болка в ръцете и краката)
- свръхчувствителност (алергична реакция)
- астения (необичайна уморяемост или слабост)
- намаление на теглото, увеличение на теглото, анорексия (загуба на апетит), повишен апетит
- депресия, тревожност, нарушение на съня
- дезориентация, амнезия (загуба на паметта), замаяност, сомнолентност (сънливост), необичайни сънища
- синкоп (припадък), хипертония (високо кръвно налягане)
- диспнея (задух)
- панкреатит (възпаление на панкреаса), гастрит (възпаление на стомаха), афтозен стоматит (афти в устата и херпеси), дисгеузия (нарушение на вкуса), флатуленция (изпускане на газове), сухота в устата, подуване на корема
- ангиоедем (тежък оток на кожата и други тъкани, най-често устните или очите)
- алоpecia (необичайно опадане или изтъняване на косата), пруритус (сърбеж)
- мускулна атрофия (свиване на мускулите), артралгия (болка в ставите), миалгия (мускулна болка)
- интерстициален нефрит (възпаление на бъбреците), хематурия (кръв в урината), протеинурия (излишък на протеин в урината), полакиурия (често уриниране)
- гинекомастия (увеличение на гърдите при мъже)
- болка в гръдния кош, неразположение (общо), повишена температура
- безсъние (проблеми със съня)

Редки (може да засегне от 1 на 1 000 души):

- нарушена походка (неестествен маниер на ходене)
- едем (оток)
- хепатоспленомегалия (увеличен черен дроб и далак)
- миопатия (болка в мускулите, мускулна слабост, която не се дължи на физическо натоварване)
- болки в бъбреците

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате REYATAZ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или сашето. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. Отворете сашето непосредствено преди употреба.

След смесване на пероралния прах с храна или напитки, може да се съхранява до 1 час на стайна температура (под 30°C).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа REYATAZ

- Активното вещество е атазанавир. Всяко саше съдържа 50 mg атазанавир (като сулфат).
- Другите съставки са: аспартам (E951), захароза и аромат портокал ванилия.

Как изглежда REYATAZ и какво съдържа опаковката

Всяко саше REYATAZ 50 mg перорален прах съдържа 50 mg атазанавир.

Предлага се в една опаковка: 1 кутия с 30 сашета.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Инструкции за употреба

Тези инструкции Ви показват как да пригответе и дадете доза REYATAZ перорален прах. Уверете се, че сте прочели и разбрали тези инструкции преди да дадете това лекарство на Вашето дете.

Лекарят на Вашето дете ще прецени правилната доза въз основа на възрастта и теглото детето Ви.

Винаги давайте лекарството на Вашето дете в рамките на 60 минути след смесване.

Преди прилагане на лекарството

1. Необходимо е да се определи дозата и броя на сашетата REYATAZ перорален прах (вж. точка 3 „Как да приемате REYATAZ”).
2. Преди употреба, потупайте с пръсти сашето. Отрежете всяко саше по пунктираната линия.
3. Изберете подходящия вариант, от изброените по-долу, за прилагане на REYATAZ перорален прах на Вашето дете. Могат да се използват по-големи обеми или количества точно адаптирано мляко, напитка или храна. Уверете се, че е прието цялото адаптирано мляко, напитка или храна, съдържащи лекарствения продукт.

Приготвяне и приложение на лекарството с точно адаптирано мляко с помощта на чашка за лекарство или малък съд и спринцовка за перорални форми (попитайте Вашия фармацевт за спринцовка за перорални форми):

1. Вземете чашка за лекарство или малък съд и изсипете съдържанието на сашетата в чашката или малкия контейнер.
2. Добавете 10 ml от приготвеното точно адаптирано мляко и разбъркайте с лъжица.
3. Сложете върха на спринцовката за перорални форми в сместа и издърпайте буталото до изтегляне на цялото количество от адаптираното мляко.
4. Поставете спринцовката в устата на Вашето дете, насочена към бузата и натиснете буталото надолу докато се освободи лекарството.
5. Сложете допълнителни 10 ml от приготвената адаптирана храна в чашката или съда, за да се отбие останалото количество перорален прах.
6. Сложете върха на спринцовката в сместа и издърпайте буталото до изтегляне на цялото количество от адаптираното мляко.
7. Поставете спринцовката в устата на Вашето дете, насочена към бузата и натиснете буталото надолу докато се освободи лекарството.
8. Дайте препоръчителната доза ритонавир на Вашето дете веднага след като сте дали REYATAZ перорален прах.

Приготвяне и прилагане на лекарствения продукт с напитки

1. Изсипете съдържанието на сашетата в малка чашка за пиене.
2. Добавете 30 ml от напитката и разбъркайте с лъжица.
3. Нека детето изпие сместа.
4. Добавете допълнителни 15 ml от напитката, разбъркайте и дайте на детето да изпие сместа.
5. Ако се използва вода, трябва да се даде и храна по същото време.

Приготвяне и прилагане на лекарствения продукт с храна

1. Изсипете в малък съд съдържанието на сашетата.
2. Добавете минимум една супена лъжица храна и разбъркайте.
3. Нахранете Вашето дете със сместа.
4. Добавете допълнителна супена лъжица в съда, разбъркайте и отново нахранете Вашето дете.

Ако имате въпроси относно приготвянето или прилагането на доза REYATAZ перорален прах, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.