**PŘÍLOHA I**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

REYATAZ 200 mg tvrdé tobolky
REYATAZ 300 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

REYATAZ 200 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje 200 mg atazanaviru (jako atazanavir-sulfát).

Pomocné látky se známým účinkem: 109,57 mg monohydrátu laktosy v 1 tobolce.

REYATAZ 300 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje 300 mg atazanaviru (jako atazanavir-sulfát).

Pomocné látky se známým účinkem: 164,36 mg monohydrátu laktosy v 1 tobolce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

REYATAZ 200 mg tvrdé tobolky

Neprůhledná modrá tobolka označená bílým potiskem, "BMS 200 mg" na jedné polovině a "3631" na druhé polovině tobolky.

REYATAZ 300 mg tvrdé tobolky

Neprůhledná červenomodrá tobolka označená bílým potiskem, "BMS 300 mg" na jedné polovině a "3622" na druhé polovině tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

REYATAZ tvrdé tobolky podávané společně s nízkou dávkou ritonaviru jsou určeny k antiretrovirové léčbě HIV-1 infikovaných dospělých a dětských pacientů ve věku 6 let a starších v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky (viz bod 4.2).

Na základě dostupných virologických a klinických údajů u dospělých pacientů se neočekává přínos u pacientů s výskytem kmenů rezistentních na více inhibitorů proteázy (≥ 4 PI mutací).

Volba léku REYATAZ u již léčených dospělých a dětských pacientů má záviset na individuální virové rezistenci a pacientově předchozí léčbě (viz body 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie má být zahájena lékařem majícím zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

*Dospělí*
Doporučená dávka přípravku REYATAZ tobolky je 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně spolu s jídlem. Ritonavir se užívá proto, že pozitivně ovlivňuje farmakokinetiku atazanaviru (viz body 4.5 a 5.1). (Také viz bod 4.4 Vysazení ritonaviru v případě striktně daných podmínek)

*Pediatričtí pacienti (ve věku 6 let až do 18 let s tělesnou hmotností nejméně 15 kg)*
Dávka atazanaviru tobolky se u dětských pacientů stanoví dle tělesné hmotnosti, jak ukazuje Tabulka 1, a nesmí překročit doporučenou dávku pro dospělé. REYATAZ tobolky je nezbytné užívat s ritonavirem a musí se užívat s jídlem

**Tabulka 1: Dávka u dětských pacientů (6 let až do 18 let s tělesnou hmotností nejméně 15 kg) přípravku REYATAZ tobolky s ritonavirem**

| Tělesná hmotnost (kg) | Dávka přípravku REYATAZ jednou denně | Dávka ritonaviru[a] jednou denně |
|---|---|---|
| 15 až méně než 35 | 200 mg | 100 mg |
| alespoň 35 | 300 mg | 100 mg |

[a] Ritonavir tobolky, tablety nebo perorální roztok.

*Pediatričtí pacienti (minimálně 3 měsíce věku a s tělesnou hmotností nejméně 5 kg):* REYATAZ perorální prášek je k dispozici pro pediatrické pacienty od 3 měsíců věku a hmotnosti nejméně 5 kg (viz Souhrn údajů o přípravku pro REYATAZ perorální prášek). Doporučuje se přechod z REYATAZ perorálního prášku na REYATAZ tobolky, jakmile jsou pacienti schopni důsledně polykat tobolky.

Při přechodu na jinou formu podávání může být potřebná změna v dávkování. Prostudujte tabulku dávkování pro konkrétní typ složení (viz souhrn údajů o přípravku pro REYATAZ perorální prášek).

*Zvláštní populace*

*Porucha funkce ledvin*
Nevyžadují úpravu dávkování. REYATAZ s ritonavirem se nedoporučuje u pacientů podstupujících hemodialýzu (viz body 4.4 a 5.2).

*Porucha funkce jater*
Podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem nebylo u pacientů s poruchou funkce jater sledováno. REYATAZ s ritonavirem vyžaduje u pacientů s lehkou poruchou funkce jater opatrnost. REYATAZ s ritonavirem se nesmí podávat pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

V případě vysazení ritonaviru z počátečního doporučeného ritonavirem posíleného režimu (viz bod 4.4), může být neposílený REYATAZ podáván pacientům s lehkou poruchou funkce jater v dávce 400 mg jednou denně a pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater, avšak se sníženou dávkou na 300 mg jednou denně podávanou spolu s jídlem (viz bod 5.2). Neposílený REYATAZ nesmí být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater.

*Těhotenství a období po porodu*
Během druhého a třetího trimestru těhotenství:
REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru nemusí vždy zajistit dostatečnou expozici atazanaviru, zejména pokud aktivita atazanaviru nebo celého léčebného režimu může být problematická z důvodu rezistence na přípravek. Protože jsou dostupné pouze omezené údaje a z důvodu variability mezi těhotnými pacientkami, je možné zvážit monitorování léčby, aby byla zajištěna adekvátní expozice.

Riziko dalšího snížení expozice atazanaviru lze očekávat, pokud se atazanavir podává s léčivými přípravky, o kterých je známo, že snižují jeho expozici (např. tenofovir-disoproxil nebo antagonisté $H_2$ receptoru).

- Jestliže je třeba podat tenofovir-disoproxil nebo antagonistu $H_2$-receptoru, lze zvážit zvýšení dávky přípravku REYATAZ na 400 mg s ritonavirem 100 mg společně s monitorováním léčby (viz body 4.6 a 5.2).
- Užívání přípravku REYATAZ s ritonavirem těhotnými pacientkami, které užívají jak tenofovir-disoproxil, tak antagonistu $H_2$-receptoru, se nedoporučuje.

(Viz bod 4.4 Vysazení ritonaviru v případě striktně daných podmínek)

V období po porodu:
Po případném snížení expozice atazanaviru ve druhém a třetím trimestru mohou být expozice atazanaviru během prvních dvou měsíců po porodu zvýšeny (viz bod 5.2). Proto mají být pacientky po porodu pečlivě sledovány kvůli nežádoucím účinkům.

- Během této doby mají pacientky po porodu pokračovat ve stejném doporučeném dávkování, které platí pro netěhotné pacientky, včetně těch, které souběžně užívají léčivé přípravky známé svým vlivem na expozici atazanaviru (viz bod 4.5).

*Pediatričtí pacienti (méně než 3 měsíce věku)*
REYATAZ se nemá z bezpečnostních důvodů podávat dětem mladším než 3 měsíce, zejména vzhledem k potenciálnímu riziku kernikteru.

Způsob podání

Perorální podání. Tobolky se polykají celé.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

REYATAZ je kontraindikován u pacientů s těžkou jaterní insuficiencí (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).
REYATAZ s ritonavirem je kontraindikován u pacientů se středně těžkou jaterní insuficiencí (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Souběžné podávání přípravku se simvastatinem nebo lovastatinem (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku s inhibitorem PDE5 sildenafilem, pokud se užívá pouze k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) (viz bod 4.5). Souběžné podávání sildenafilu k léčbě erektilní dysfunkce viz bod 4.4 a 4.5.

Souběžné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty izoformy CYP3A4 cytochromu P450, a které mají úzkou terapeutickou šíři (jako např. kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, chinidin, bepridil, triazolam, midazolam podávaný perorálně (upozornění týkající se parenterálně podávaného midazolamu viz bod 4.5), lomitapid a námelové alkaloidy, zejména ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin) (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A4 kvůli možné ztrátě terapeutického efektu a možnému rozvoji rezistence (např. rifampicin, třezalka tečkovaná, apalutamid, enkorafenib, ivosidenib, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin) (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s přípravky obsahujícími grazoprevir, včetně fixní kombinace dávek elbasviru/grazopreviru (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru (viz bod 4.5).

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Souběžné podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem v dávkách vyšších než 100 mg jednou denně nebylo klinicky vyhodnoceno. Užití vyšších dávek ritonaviru může změnit bezpečnostní profil atazanaviru (kardiální účinky, hyperbilirubinemie), a proto se nedoporučuje. Pouze je-li atazanavir s ritonavirem podáván spolu s efavirenzem, je možné zvážit zvýšení dávky ritonaviru na 200 mg jednou denně. Tato situace si vyžaduje pečlivé klinické monitorování (viz Interakce s jinými léčivými přípravky níže).

Pacienti se zdravotními potížemi

Porucha funkce jater: Atazanavir se primárně metabolizuje v játrech a u pacientů s poruchou funkce jater byly pozorovány jeho zvýšené koncentrace v plazmě (viz body 4.2 a 4.3). Bezpečnost a účinnost přípravku REYATAZ nebyla u pacientů s výrazným primárním postižením jater stanovena. Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C, léčení kombinací antiretrovirových přípravků, mají zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních nežádoucích účinků postihujících játra. V případě souběžně probíhající antivirové léčby hepatitidy B nebo C, přečtěte si, prosím, příslušné souhrny údajů o přípravku pro tyto léky (viz bod 4.8).

U pacientů s již existující jaterní dysfunkcí, včetně chronické aktivní hepatitidy, je po dobu kombinované antiretrovirové terapie četnost funkčních jaterních abnormalit zvýšena, a proto mají být monitorováni podle zásad správné klinické praxe. Objeví-li se u těchto pacientů známky zhoršování jaterní choroby, je nutné zvážit přerušení nebo ukončení léčby.

Porucha funkce ledvin: U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Avšak u pacientů na hemodialýze se podávání přípravku REYATAZ nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Prodloužení QT intervalu: V klinických studiích s přípravkem REYATAZ bylo pozorováno, na velikosti dávky závislé, asymptomatické prodloužení PR intervalu. Pozornost vyžaduje užití léků, o nichž je známo, že mohou prodloužení PR vyvolat. Podávání přípravku REYATAZ pacientům s již existujícími převodními poruchami (atrioventrikulární blok II. a vyššího stupně nebo blok ramének) vyžaduje zvýšenou opatrnost a je možné jen za předpokladu, že prospěch převažuje možné riziko (viz bod 5.1). Zvláštní pozornost má být věnována pacientům, kterým je přípravek REYATAZ předepisován spolu s léčivými přípravky, které mohou prodlužovat QT interval a/nebo pacientům s preexistujícími rizikovými faktory (bradykardie, vrozený dlouhý QT interval, elektrolytová dysbalance), (viz body 4.8 a 5.3).

Pacienti s hemofilií: U pacientů s hemofilií typu A a B, léčenými inhibitory proteáz, byly zaznamenány případy zvýšeného krvácení včetně spontánně vzniklých kožních hematomů a hemartros. Některým pacientům byl podán navíc faktor VIII. U více než poloviny hlášených případů léčba inhibitory proteáz pokračovala nebo byla po přerušení znovu nasazena. Předpokládá se kauzální vztah, ačkoliv mechanizmus vzniku nebyl osvětlen. Hemofilici proto mají být na možnost zvýšeného krvácení upozorněni.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

V klinických studiích bylo prokázáno, že REYATAZ s ritonavirem vyvolává dyslipidemii nižšího rozsahu než lopinavir s ritonavirem, a to jak u dosud neléčených pacientů (studie 138), tak u pacientů již léčených (studie 045) (viz bod 5.1).

Hyperbilirubinemie

U pacientů léčených přípravkem REYATAZ se objevily případy reverzibilního zvýšení nepřímého (nekonjugovaného) bilirubinu, souvisejícího s inhibicí UDP-glukuronosyltransferázy (UGT) (viz bod 4.8). Je-li u pacientů, kteří dostávají přípravek REYATAZ, zvýšení bilirubinu provázeno zvýšením jaterních aminotransferáz, je nutné posoudit, zda to nemá jiný etiologický původ. Pokud projevy ikteru nebo ikteru sklér jsou pro pacienta nepřijatelné, je možné zvážit alternativní antiretrovirovou léčbu místo podávání přípravku REYATAZ. Snížení dávky atazanaviru se nedoporučuje, protože může vést ke ztrátě terapeutického efektu a rozvoji rezistence.

Indinavir je rovněž spojován s nepřímou (nekonjugovanou) hyperbilirubinemií, díky inhibici UGT. Kombinace REYATAZ + indinavir nebyly zkoumány a souběžné podávání těchto přípravků se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Vysazení ritonaviru pouze za striktně daných podmínek

Doporučenou standardní léčbou je REYATAZ posílený ritonavirem při zajištění optimálních farmakokinetických parametrů a úrovně virologické suprese.

Vysazení ritonaviru z tohoto posíleného režimu REYATAZU se nedoporučuje, ale může být zváženo u dospělých pacientů, kteří užívají dávku 400 mg jednou denně s jídlem, avšak pouze za těchto kombinovaných striktně daných podmínek:

- absence předchozího virologického selhání
- nedetekovatelná virová nálož v průběhu posledních 6 měsíců v rámci stávajícího režimu
- virové kmeny bez mutací asociovaných s rezistencí na HIV (RAMs) do stávajícího režimu.

REYATAZ podávaný bez ritonaviru se nemá podávat pacientům léčeným v režimu obsahujícím tenofovir-disoproxil jako hlavní složku a s jinými současně podávanými léky, které snižují biologickou dostupnost atazanaviru (viz bod 4.5 V případě vysazení ritonaviru z doporučeného posíleného režimu atazanaviru), nebo v případě, že je dodržování takového režimu vnímáno jako rizikové.

REYATAZ podávaný bez ritonaviru se nemá používat u těhotných vzhledem k riziku suboptimální expozice, zvláště se zřetelem na infekci matky a jejího přenosu na plod.

Cholelitiáza

U pacientů léčených přípravkem REYATAZ byla hlášena cholelitiáza (viz bod 4.8). Některé pacienty bylo nutno hospitalizovat kvůli další léčbě a někteří pacienti měli komplikace. Pokud se objeví známky nebo příznaky cholelitiázy, lze zvážit dočasné přerušení nebo ukončení léčby.

Chronické onemocnění ledvin

Během postmarketingového sledování bylo u pacientů infikovaných HIV užívajících atazanavir v kombinaci s ritonavirem nebo bez něj hlášeno chronické onemocnění ledvin. Rozsáhlá prospektivní observační studie prokázala souvislost mezi zvýšenou incidencí chronického onemocnění ledvin a kumulativní expozicí léčebnému režimu obsahujícímu atazanavir/ritonavir u pacientů infikovaných HIV s iniciálně normální eGFR. Tato souvislost byla pozorována nezávisle na expozici tenofovir-disoproxil-fumarátu. Pravidelné monitorování renálních funkcí pacientů se má provádět po celou dobu trvání léčby (viz bod 4.8).

Nefrolitiáza

U pacientů léčených přípravkem REYATAZ byla hlášena nefrolitiáza (viz bod 4.8). Některé pacienty bylo nutno hospitalizovat kvůli další léčbě a někteří pacienti měli komplikace. V některých případech byla nefrolitiáza spojena s akutním renálním selháním nebo s renální insuficiencí. Pokud se objeví známky nebo příznaky nefrolitiázy, lze zvážit dočasné přerušení nebo ukončení léčby

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, CART) se u HIV infikovaných pacientů s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogeny *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Vyrážka a s ní spojené syndromy

Vyrážky jsou obvykle mírné až středně závažné makulopapulární kožní exantémy, které se objevují během prvních 3 týdnů od zahájení terapie přípravkem REYATAZ.

Při používání přípravku REYATAZ byly hlášeny Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), erythema multiforme, toxické kožní exantémy a léková vyrážka s eosinofilií a systémovými projevy (DRESS). Pacienti mají být seznámeni s těmito známkami a příznaky a kožní reakce se musejí pečlivě monitorovat. Léčba přípravkem REYATAZ se musí ukončit, pokud se objeví závažné formy vyrážky.

Nejlepšími způsoby, jak zvládnout tyto účinky, jsou včasná diagnóza a okamžité přerušení léčby kterýmkoliv podezřelým přípravkem. Pokud se u pacienta rozvine syndrom SJS nebo DRESS spojený s užíváním přípravku REYATAZ, nesmí být léčba přípravkem REYATAZ znovu zahájena.

Interakce s jinými léky

Podávání kombinace přípravku REYATAZ s atorvastatinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku REYATAZ s nevirapinem nebo efavirenzem se nedoporučuje (viz bod 4.5).
Pokud situace vyžaduje souběžné podávání přípravku REYATAZ s NNRTI, lze zvážit kombinaci s efavirenzem a zvýšení dávky přípravku REYATAZ na 400 mg a dávky ritonaviru na 200 mg, za pečlivého klinického monitorování.

Atazanavir je metabolizován zejména prostřednictvím CYP3A4. Souběžné podávání přípravku REYATAZ a léků indukujících CYP3A4 se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Inhibitory PDE5 užívané k léčbě erektilní dysfunkce: obzvláštní pozornosti je zapotřebí, pokud jsou inhibitory PDE5 (sildenafil, tadalafil nebo vardenafil) předepsány k léčbě erektilní dysfunkce u pacientů užívajících REYATAZ. Při souběžném podávání přípravku REYATAZ s těmito léčivými přípravky lze očekávat značné zvýšení jejich koncentrací, což může být spojeno s rozvojem nežádoucích účinků souvisejících s PDE5, jako je hypotenze, zrakové změny a priapismus (viz bod 4.5).

Souběžné podávání vorikonazolu a přípravku REYATAZ s ritonavirem se nedoporučuje, pokud zhodnocení přínosu a rizika neopravňuje použití vorikonazolu.

U většiny pacientů lze očekávat snížení expozice jak vorikonazolu, tak atazanaviru. U malého počtu pacientů bez funkční alely CYP2C19 lze očekávat významně zvýšenou expozici vorikonazolu (viz bod 4.5).

Souběžné podávání REYATAZ a ritonaviru a flutikasonu nebo jiných glukokortikoidů, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Souběžné užívání salmeterolu a přípravku REYATAZ může způsobit zvýšení kardiovaskulárních nežádoucích účinků spojených se salmeterolem. Souběžné podávání salmeterolu a přípravku REYATAZ se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Absorpce atazanaviru může být snížena v situacích, kdy je zvýšeno pH žaludku, a to bez ohledu na příčinu.

Souběžné podávání REYATAZ s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Jestliže je kombinace REYATAZ s inhibitory protonové pumpy posouzena jako nezbytná, doporučuje se pečlivé klinické sledování v kombinaci se zvýšením dávky REYATAZ na 400 mg a 100 mg ritonaviru; dávky inhibitorů protonové pumpy srovnatelné s 20 mg omeprazolu se nemají překročit.

Souběžné podávání přípravku REYATAZ a další hormonální antikoncepce nebo perorální antikoncepce obsahující progestogeny kromě norgestimátu nebylo studováno, a proto je třeba se toho vyvarovat (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

*Bezpečnost*
Asymptomatické prodloužení PR intervalu bylo častější u pediatrických pacientů než u dospělých. U pediatrických pacientů byl hlášen asymptomatický první a druhý stupeň AV bloku (viz bod 4.8). Opatrnosti je třeba při užívání léčivých přípravků, o kterých je známo, že mohou způsobit prodloužení PR. U dětských pacientů s již existujícími problémy převodu (druhý nebo vyšší stupeň atrioventrikulárního bloku nebo komplexní blokády Tawarova raménka) se má REYATAZ užívat s opatrností a pouze tehdy, pokud prospěch převáží riziko. Na základě přítomnosti klinických nálezů (např. bradykardie) se doporučuje monitorovat srdeční funkci.

*Účinnost*
Atazanavir/ritonavir není účinný u virových kmenů nesoucích mnohočetné mutace pro rezistenci.

Pomocné látky

*Laktosa*
Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktosy, vrozené deficience laktázy nebo malabsorpcí glukoso-galaktosového komplexu by neměli tento lék užívat.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je-li REYATAZ podáván souběžně s ritonavirem, je profil ritonaviru určující pro metabolické lékové interakce, protože ritonavir je silnější inhibitor CYP3A4 než atazanavir. Před začátkem léčby přípravkem REYATAZ s ritonavirem je nutné prostudovat souhrn údajů o přípravku pro ritonavir.

Atazanavir se metabolizuje v játrech prostřednictvím CYP3A4. Tím CYP3A4 inhibuje. REYATAZ se nemá užívat v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a mají úzký terapeutický index: kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, chinidin, bepridil,

triazolam, perorálně podávaný midazolam, lomitapid a námelové alkaloidy, hlavně ergotamin a dihydroergotamin (viz bod 4.3).
Souběžné podávání přípravku REYATAZ s přípravky obsahujícími grazoprevir, včetně fixní kombinace dávek elbasviru/grazopreviru je kontraindikováno z důvodu zvýšení plazmatických koncentrací grazopreviru a elbasviru a možného zvýšeného rizika zvýšení hladin ALT spojených se zvýšenými koncentracemi grazopreviru (viz bod 4.3). Souběžné podávání přípravku REYATAZ s fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru je kontraindikováno z důvodu možného rizika zvýšení hladin ALT v důsledku významného zvýšení plazmatických koncentrací glekapreviru a pibrentasviru (viz bod 4.3).

*Jiné interakce*
V následující tabulce jsou uvedeny interakce atazanaviru s jinými léčivými přípravky (zvýšení je označeno jako "↑", snížení jako "↓", žádná změna jako "↔"). Pokud je dostupný, je 90% interval spolehlivosti (CI) uveden v kulatých závorkách. Není-li uvedeno jinak, byly studie uvedené v Tabulce 2 prováděny na zdravých subjektech. Je důležité zmínit, že mnoho studií bylo provedeno s nebustovaným atazanavirem, který není doporučeným režimem pro atazanavir (viz bod 4.4).

Je-li vysazení ritonaviru lékařsky odůvodněné striktně danými podmínkami (viz bod 4.4), zvláštní pozornost se má věnovat interakcím atazanaviru, které se mohou lišit vzhledem k nepřítomnosti ritonaviru (viz informace v tabulce č. 2).

Interakce atazanaviru s jinými léky, včetně těch, jejichž souběžné podávání je kontraindikováno, jsou uvedeny v následující tabulce:

**Tabulka 2: Interakce přípravku REYATAZ s jinými léčivými přípravky**

| **Léčivé přípravky podle terapeutické indikace** | **Interakce** | **Doporučení při souběžném podávání** |
|---|---|---|
| **ANTIVIROTIKA PROTI-HCV** | | |
| **Grazoprevir 200 mg 1x denně**<br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně) | Atazanavir AUC: ↑ 43% (↑ 30% ↑ 57%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↑ 12% (↑ 1% ↑ 24%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↑ 23% (↑ 13% ↑ 134%)<br><br>Grazoprevir AUC: ↑ 958% (↑ 678% ↑ 1339%)<br>Grazoprevir $C_{max}$: ↑ 524% (↑ 342% ↑ 781%)<br>Grazoprevir $C_{min}$: ↑ 1064% (↑ 696% ↑ 1602%)<br><br>Koncentrace grazopreviru byly při souběžném podávání s atazanavirem/ritonavirem značně zvýšeny. | Souběžné podávání přípravku REYATAZ s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno kvůli signifikantnímu zvýšení plazmatických koncentrací grazopreviru a souvisejícímu potenciálnímu zvýšenému riziku zvýšení hladin ALT (viz bod 4.3). |
| **Elbasvir 50 mg 1x denně**<br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně) | Atazanavir AUC: ↑ 7% (↓ 2% ↑ 17%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↑ 2% (↓ 4% ↑ 8%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↑ 15% (↑ 2% ↑ 29%)<br><br>Elbasvir AUC: ↑ 376% (↑ 307% ↑ 456%)<br>Elbasvir $C_{max}$: ↑ 315% (↑ 246% ↑ 397%)<br>Elbasvir $C_{min}$: ↑ 545% (↑ 451% ↑ 654%)<br><br>Koncentrace elbasviru byly při souběžném podávání s atazanavirem/ritonavirem zvýšeny. | |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg jednorázová dávka*** (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně) | Sofosbuvir AUC: ↑ 40% (↑ 25% ↑ 57%)<br>Sofosbuvir $C_{max}$: ↑ 29% (↑ 9% ↑ 52%)<br><br>Velpatasvir AUC: ↑ 93% (↑ 58% ↑ 136%)<br>Velpatasvir $C_{max}$: ↑ 29% (↑ 7% ↑ 56%)<br><br>Voxilaprevir AUC: ↑ 331% (↑ 276% ↑ 393%)<br>Voxilaprevir $C_{max}$: ↑ 342% (↑ 265% ↑ 435%)<br><br>*Nedostatek farmakokinetických interakcí v rozmezí 70-143%<br><br>Účinek na expozici atazanaviru a ritonaviru nebyl studován.<br>Předpokládá se:<br>↔ Atazanavir<br>↔ Ritonavir<br><br>Mechanizmus interakce mezi kombinacemi REYATAZ/ritonavir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir spočívá v inhibici OATP1B, P-gp a CYP3A. | U souběžného podávání přípravku REYATAZ s přípravky obsahujícími voxilaprevir lze očekávat zvýšené koncentrace voxilapreviru. Souběžné podávání přípravku REYATAZ s režimy obsahujícími voxilaprevir se nedoporučuje. |
| **Glekaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg jednou denně** (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg jednou denně*) | Glekaprevir AUC: ↑ 553% (↑ 424% ↑ 714%)<br>Glekaprevir $C_{max}$: ↑ 306% (↑ 215% ↑ 423%)<br>Glekaprevir $C_{min}$: ↑ 1330% (↑ 885% ↑ 1970%)<br><br>Pibrentasvir AUC: ↑ 64% (↑ 48% ↑ 82%)<br>Pibrentasvir $C_{max}$: ↑ 29% (↑ 15% ↑ 45%)<br>Pibrentasvir $C_{min}$: ↑ 129% (↑ 95% ↑ 168%)<br><br>*Je popsán účinek atazanaviru a ritonaviru na první dávku glekapreviru a pibrentasviru. | Souběžné podávání přípravku REYATAZ s glekaprevirem/pibrentasvirem je kontraindikováno z důvodu možného rizika zvýšení hladin ALT spojených s významným zvýšením plazmatických koncentrací glekapreviru a pibrentasviru (viz bod 4.3). |
| **ANTIAGREGANCIA** | | |
| **Tikagrelor** | Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání přípravku REYATAZ s tikagrelorem se nedoporučuje kvůli možnému zvýšení antitrombotické aktivity tikagreloru. |
| **Klopidogrel** | Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání s klopidogrelem se nedoporučuje kvůli možnému snížení antitrombotické aktivity klopidogrelu. |
| **Prasugrel** | Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Pokud je prasugrel podáván souběžně s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj), není potřeba žádná úprava dávky. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **ANTIRETROVIROTIKA** | | |
| *Inhibitory proteázy:* Souběžné podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem a jinými inhibitory proteázy nebylo studováno, ale dá se očekávat, že zvyšuje expozici vůči jiným inhibitorům proteáz. Tudíž se takové souběžné podávání nedoporučuje. | | |
| **Ritonavir 100 mg 1x denně** (atazanavir 300 mg 1x denně).<br><br>Studie provedeny u HIV-infikovaných pacientů. | Atazanavir AUC: ↑ 250% (↑ 144% ↑ 403%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↑ 120% (↑ 56% ↑ 211%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↑ 713% (↑ 359% ↑ 1339%)*<br><br>*V kombinované analýze, atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg (n = 33) byl srovnáván s atazanavirem 400 mg bez ritonaviru (n = 28).<br><br>Mechanizmus interakce mezi atazanavirem a ritonavirem je inhibice CYP3A4. | Ritonavir 100 mg 1x denně se používá k potencování (jako "booster") farmakokinetiky atazanaviru. |
| **Indinavir** | Účinek indinaviru je spojený s nepřímou (nekonjugovanou) hyperbilirubinemií v důsledku inhibice UGT. | Souběžné podávání přípravku REYATAZ a indinaviru se nedoporučuje (viz bod 4.4). |
| *Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs)* | | |
| **Lamivudin 150 mg 2x denně + zidovudin 300 mg 2x denně** (atazanavir 400 mg 1x denně) | Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace lamivudinu a zidovudinu. | Na základě těchto údajů a také proto, že u ritonaviru se nepředpokládá signifikantní vliv na farmakokinetiku NRTIs, by souběžné podávání přípravku REYATAZ s těmito přípravky nemělo významně změnit expozici souběžně podávaných léčivých přípravků. |
| **Abakavir** | Nepředpokládá se, že by souběžné podávání abakaviru a přípravku REYATAZ signifikantně měnilo expozici abakaviru. | |
| **Didanosin (pufrované tablety) 200 mg/stavudin 40 mg, oba v jedné dávce** (atazanavir 400 mg jedna dávka) | Atazanavir, současné podání s ddI+d4T (nalačno)<br>Atazanavir AUC: ↓ 87% (↓ 92% ↓ 79%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 89% (↓ 94% ↓ 82%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 84% (↓ 90% ↓ 73%)<br><br>atazanavir, podaný 1 hod. po ddI+d4T (nalačno)<br>Atazanavir AUC: ↔ 3% (↓ 36% ↑ 67%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↑ 12% (↓ 33% ↑ 18%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↔ 3% (↓ 39% ↑ 73%)<br><br>Koncentrace atazanaviru byly velmi sníženy, když byl podáván souběžně s didanosinem (pufrované tablety) a stavudinem. Mechanizmem interakce je snížená rozpustnost atazanaviru při zvýšeném pH vzhledem k přítomnosti antiacid v pufrovaných tabletách didanosinu.<br><br>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace didanosinu a stavudinu. | Didanosin má být podán nalačno 2 hodiny po podání přípravku REYATAZ, který se podává s jídlem. Neočekává se, že by souběžné podávání stavudinu s přípravkem REYATAZ signifikantně měnilo expozici stavudinu. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **Didanosin (gastrorezistentní potahované tablety) 400 mg jednotlivá dávka**<br>(atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | Didanosin (s jídlem)<br>Didanosin AUC: ↓ 34% (↓ 41% ↓ 27%)<br>Didanosin $C_{max}$: ↓ 38% (↓ 48% ↓ 26%)<br>Didanosin $C_{min}$: ↑ 25% (↓ 8% ↑ 69%)<br><br>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace atazanaviru, když byl podáván s gastrorezistentním didanosinem, ale podání s jídlem snížilo koncentrace didanosinu. | |
| **Tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg 1x denně**<br>(atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně).<br><br>300 mg tenofovir-disoproxil-fumarátu odpovídá 245 mg tenofovir-disoproxilu.<br><br>Studie prováděná u HIV infikovaných pacientů | Atazanavir AUC: ↓ 22% (↓ 35% ↓ 6%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 16% (↓ 30% ↔ 0%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 23% (↓ 43% ↑ 2%)*<br><br>*V kombinované analýze z několika klinických studií, atazanavir/ritonavir 300/100 mg podáváný souběžně s tenofovir-disoproxil-fumarátem 300 mg (n = 39) byl srovnáván s atazanavirem/ritonavirem 300/100 mg (n = 33).<br><br>Účinnost přípravku REYATAZ/ritonavir v kombinaci s tenofovir-disoproxil-fumarátem u již dříve léčených pacientů byla demonstrována v klinické studii 045 a u dosud neléčených pacientů v klinické studii 138 (viz body 4.8 a 5.1). Mechanizmus interakce mezi atazanavirem a tenofovir-disoproxil-fumarátem není známý. | Při souběžném podávání s tenofovir-disoproxil-fumarátem, se doporučuje podávat přípravek REYATAZ v dávce 300 mg společně s ritonavirem v dávce 100 mg a tenofovir-disoproxil-fumarátem v dávce 300 mg (vše v jediné dávce s jídlem). |
| **Tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg 1x denně**<br>(atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně).<br><br>300 mg tenofovir-disoproxil-fumarátu odpovídá 245 mg tenofovir-disoproxilu. | Tenofovir-disoproxil-fumarát AUC: ↑ 37% (↑ 30% ↑ 45%)<br>Tenofovir-disoproxil-fumarát $C_{max}$: ↑ 34% (↑ 20% ↑ 51%)<br>Tenofovir-disoproxil-fumarát $C_{min}$: ↑ 29% (↑ 21% ↑ 36%) | Pacienti mají být pečlivě monitorováni pro nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxil-fumarátem, včetně renálních poruch. |
| *Nenukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs)* | | |
| **Efavirenz 600 mg 1x denně**<br>(atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | Atazanavir (pm): vše podáno s jídlem<br>Atazanavir AUC: ↔ 0%(↓ 9% ↑ 10%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↑ 17%(↑ 8% ↑ 27%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 42%(↓ 51% ↓ 31%)* | Souběžné podávání efavirenzu a přípravku REYATAZ se nedoporučuje (viz bod 4.4). |
| **Efavirenz 600 mg 1x denně**<br>(atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 200 mg 1x denně) | Atazanavir (pm): vše podáno s jídlem<br>Atazanavir AUC: ↔ 6% (↓ 10% ↑ 26%)*/**<br>Atazanavir $C_{max}$: ↔ 9% (↓ 5% ↑ 26%)*/**<br>Atazanavir $C_{min}$: ↔ 12% (↓ 16% ↑ 49%)*/**<br>*v porovnání s kombinací REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně večer bez efavirenzu. Tento pokles v $C_{min}$ atazanaviru by mohl negativně ovlivnit účinnost atazanaviru. Mechanizmus interakce efavirenz/atazanavir spočívá v indukci CYP3A4.<br><br>**na základě historického porovnání | |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **Nevirapin 200 mg 2x denně**<br>(atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně)<br><br>Studie provedená u HIV infikovaných pacientů. | Nevirapin AUC: ↑ 26% (↑ 17% ↑ 36%)<br>Nevirapin $C_{max}$: ↑ 21% (↑ 11% ↑ 32%)<br>Nevirapin $C_{min}$: ↑ 35% (↑ 25% ↑ 47%)<br><br>Atazanavir AUC: ↓ 19% (↓ 35% ↑ 2%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↔ 2% (↓ 15% ↑ 24%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 59% (↓ 73% ↓ 40%)*<br><br>*v porovnání s kombinací REYATAZ 300 mg s ritonavirem 100 mg bez nevirapinu. Tento pokles v $C_{min}$ atazanaviru by mohl negativně ovlivnit účinnost atazanaviru. Mechanizmus interakce nevirapin/atazanavir spočívá v indukci CYP3A4. | Souběžné podávání nevirapinu a přípravku REYATAZ se nedoporučuje (viz bod 4.4). |
| *Inhibitory integrázy* | | |
| **Raltegravir 400 mg 2x denně**<br>(atazanavir/ritonavir) | Raltegravir AUC: ↑ 41%<br>Raltegravir $C_{max}$: ↑ 24%<br>Raltegravir $C_{12hr}$: ↑ 77%<br><br>Mechanizmus spočívá v inhibici UGT1A1. | Úprava dávky raltegraviru není potřebná. |
| **ANTIBIOTIKA** | | |
| **Klarithromycin 500 mg 2x denně**<br>(atazanavir 400 mg 1x denně) | Klarithromycin AUC: ↑ 94% (↑ 75% ↑ 116%)<br>Klarithromycin $C_{max}$: ↑ 50% (↑ 32% ↑ 71%)<br>Klarithromycin $C_{min}$: ↑ 160% (↑ 135% ↑ 188%)<br><br>14-OH klarithromycin<br>14-OH klarithromycin AUC: ↓ 70% (↓ 74% ↓ 66%)<br>14-OH klarithromycin $C_{max}$: ↓ 72% (↓ 76% ↓ 67%)<br>14-OH klarithromycin $C_{min}$: ↓ 62% (↓ 66% ↓ 58%)<br><br>Atazanavir AUC: ↑ 28% (↑ 16% ↑ 43%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↔ 6% (↓ 7% ↑ 20%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↑ 91% (↑ 66% ↑ 121%)<br><br>Snížení dávky klarithromycinu může vést k subterapeutickým koncentracím 14-OH klarithromycinu.<br><br>Mechanizmus interakce klarithromycin/atazanavir spočívá v inhibici CYP3A4. | Nelze dát žádná doporučení týkající se redukce dávky; je proto třeba opatrnosti při souběžném podávání přípravku REYATAZ a klaritromycinu. |
| **ANTIMYKOTIKA** | | |
| **Ketokonazol 200 mg 1x denně**<br>(atazanavir 400 mg 1x denně) | Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace atazanaviru. | Ketokonazol a itrakonazol mají být použity s opatrností s přípravkem REYATAZ a ritonavirem, vysoké dávky ketokonazolu a itrakonazolu (>200 mg/den) nejsou doporučeny. |
| **Itrakonazol** | Itrakonazol, stejně jako ketokonazol, je silným inhibitorem stejně jako substrátem CYP3A4. | |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| | Na základě dat získaných s jinými posílenými PI a ketokonazolem, kdy hodnota AUC ketokonazolu vykázala 3násobné zvýšení, se předpokládá, že REYATAZ/ritonavir bude zvyšovat koncentrace ketokonazolu nebo itrakonazolu. | |
| **Vorikonazol 200 mg 2x denně** (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně)<br><br>Pacienti s alespoň jednou funkční alelou CYP2C19 | Vorikonazol AUC: ↓ 33% (↓ 42% ↓ 22%)<br>Vorikonazol $C_{max}$: ↓ 10% (↓ 22% ↓ 4%)<br>Vorikonazol $C_{min}$: ↓ 39% (↓ 49% ↓ 28%)<br><br>Atazanavir AUC: ↓ 12% (↓ 18% ↓ 5%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 13% (↓ 20% ↓ 4%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 20% (↓ 28% ↓ 10%)<br><br>Ritonavir AUC: ↓ 12% (↓ 17% ↓ 7%)<br>Ritonavir $C_{max}$: ↓ 9% (↓ 17% ↔ 0%)<br>Ritonavir $C_{min}$: ↓ 25% (↓ 35% ↓ 14%)<br><br>U většiny pacientů s alespoň jednou funkční alelou CYP2C19 lze očekávat snížení expozice jak vorikonazolu, tak atazanaviru. | Souběžné podávání vorikonazolu a přípravku REYATAZ s ritonavirem se nedoporučuje, ledaže by u pacienta zhodnocení poměru benefit/riziko odůvodnilo použití vorikonazolu (viz bod 4.4).<br><br>Pokud je vyžadována léčba vorikonazolem, má být pokud možno provedeno vyšetření CYP2C19 genotypu pacienta.<br><br>Pokud se nelze kombinaci vyhnout, doporučují se tedy podle CYP2C19 genotypu následující postupy:<br>- u pacientů s alespoň jednou funkční alelou CYP2C19 se doporučuje pečlivé sledování s ohledem na možnou sníženou účinnost jak vorikonazolu (klinické příznaky), tak atazanaviru (virologická odpověď).<br><br>- u pacientů bez funkční alely CYP2C19 se doporučuje pečlivé klinické i laboratorní sledování možných nežádoucích účinků souvisejících s vorikonazolem.<br><br>Pokud není vyšetření genotypu možné, je třeba provádět kompletní sledování bezpečnosti a účinnosti. |
| **Vorikonazol 50 mg 2x denně** (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně)<br><br>Pacienti bez funkční alely CYP2C19 | Vorikonazol AUC: ↑ 561% (↑ 451% ↑ 699%)<br>Vorikonazol $C_{max}$: ↑ 438% (↑ 355% ↑ 539%)<br>Vorikonazol $C_{min}$: ↑ 765% (↑ 571% ↑ 1 020%)<br><br>Atazanavir AUC: ↓ 20% (↓ 35% ↓ 3%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 19% (↓ 34% ↔ 0,2%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 31% (↓ 46% ↓ 13%)<br><br>Ritonavir AUC: ↓ 11% (↓ 20% ↓ 1%)<br>Ritonavir $C_{max}$: ↓ 11% (↓ 24% ↑ 4%)<br>Ritonavir $C_{min}$: ↓ 19% (↓ 35% ↑ 1%)<br><br>U malého počtu pacientů bez funkční alely CYP2C19 lze očekávat významně zvýšenou expozici vorikonazolu. | |
| **Flukonazol 200 mg 1x denně** (atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg 1x denně) | Koncentrace atazanaviru a flukonazolu nebyly významně modifikovány, když byl REYATAZ/ritonavir podáván souběžně s flukonazolem. | Není potřebná žádná úprava dávky při podání flukonazolu a přípravku REYATAZ. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÁTKY** | | |
| **Rifabutin 150 mg dvakrát týdně** (atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg jednou denně) | Rifabutin AUC: ↑ 48% (↑ 19% ↑ 84%)**<br>Rifabutin $C_{max}$: ↑ 149% (↑ 103% ↑ 206%)**<br>Rifabutin $C_{min}$: ↑ 40% (↑ 5% ↑ 87%)**<br><br>25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑ 990% (↑ 714% ↑ 1361%)**<br>25-O-desacetyl-rifabutin $C_{max}$: ↑ 677% (↑ 513% ↑ 883%)**<br>25-O-desacetyl-rifabutin $C_{min}$: ↑ 1045% (↑ 715% ↑ 1510%)**<br><br>**v porovnání se samotným rifabutinem v dávce 150 mg jednou denně. Hodnota AUC celkového rifabutinu a 25-O-desacetyl-rifabutinu: ↑ 119% (↑ 78% ↑ 169%).<br><br>V předchozích studiích nebyla farmakokinetika atazanaviru rifabutinem pozměněna. | Když je rifabutin podáván s přípravkem REYATAZ, doporučená dávka rifabutinu je 150 mg 3krát týdně v určené dny (například pondělí-středa-pátek). Kvůli očekávanému zvýšení expozice rifabutinu je potřebné zvýšené monitorování nežádoucích účinků spojených s rifabutinem včetně neutropenie a uveitidy. Další snížení dávky rifabutinu na 150 mg dvakrát týdně ve stanovené dny se doporučuje u pacientů, kteří netolerují dávku 150 mg 3x týdně. Musí se pamatovat na to, že dávka 150 mg dvakrát týdně nemusí zabezpečit optimální expozici rifabutinu, a může tak vést k riziku rezistence na rifamycin a k selhání léčby. Dávku přípravku REYATAZ není třeba upravovat. |
| **Rifampicin** | Rifampicin je silný induktor CYP3A4, který způsobuje 72% snížení hodnoty AUC atazanaviru, což může vést k virologickému selhání a vzniku rezistence. Během pokusů překonat sníženou expozici zvýšením dávky REYATAZ nebo jiných inbibitorů proteázy s ritonavirem se zjistila vysoká četnost jaterních nežádoucích účinků. | Kombinace rifampicinu a přípravku REYATAZ je kontraindikována (viz bod 4.3). |
| **ANTIPSYCHOTIKA** | | |
| **Kvetiapin** | Vzhledem k inhibici CYP3A4 přípravkem REYATAZ lze očekávat zvýšené koncentrace kvetiapinu. | Souběžné podávání kvetiapinu s přípravkem REYATAZ je kontraindikováno, protože může dojít ke zvýšení toxicity v souvislosti s kvetiapinem. Zvýšené plazmatické koncentrace kvetiapinu mohou vést ke kómatu (viz bod 4.3). |
| **Lurasidon** | Předpokládá se, že přípravek REYATAZ zvýší plazmatické hladiny lurasidonu v důsledku inhibice CYP3A4. | Souběžné podávání lurasidonu s přípravkem REYATAZ je kontraindikováno, protože může dojít ke zvýšení toxicity v souvislosti s lurasidonem (viz bod 4.3). |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **ANTACIDA** | | |
| *Antagonisté $H_2$-receptorů* | | |
| **Bez tenofoviru** | | |
| Atazanavir/ritonavir v doporučené dávce 300/100 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV | | **U pacientů, kteří neužívají tenofovir,** se má REYATAZ 300 mg a ritonavir 100 mg podávat s antagonisty $H_2$-receptorů, nepřevyšujícími dávku odpovídající 20 mg famotidinu 2x denně. Jestliže je zapotřebí vyšší dávky antagonistů $H_2$-receptorů (např. famotidin 40 mg 2x denně nebo ekvivalent), lze zvážit zvýšení dávky REYATAZ/ritonaviru ze 300/100 mg na 400/100 mg. |
| **Famotidin 20 mg 2x denně** | Atazanavir AUC: ↓ 18% (↓ 25% ↑ 1%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 20% (↓ 32% ↓ 7%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↔ 1% (↓ 16% ↑ 18%) | |
| **Famotidin 40 mg 2x denně** | Atazanavir AUC: ↓ 23% (↓ 32% ↓ 14%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 23% (↓ 33% ↓ 12%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 20% (↓ 31% ↓ 8%) | |
| Atazanavir/ritonavir ve zvýšené dávce 400/100 mg 1x denně u zdravých dobrovolníků. | | |
| **Famotidin 40 mg 2x denně** | Atazanavir AUC: ↔ 3% (↓ 14% ↑ 22%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↔ 2% (↓ 13% ↑ 8%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 14% (↓ 32% ↑ 8%) | |
| **S tenofovir-disoproxil-fumarátem 300 mg 1x denně (ekvivalent 245 mg tenofovir-disoproxilu)** | | |
| Atazanavir/ritonavir v doporučené dávce 300/100 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV | | **U pacientů, kteří užívají tenofovir-disoproxil-fumarát,** pokud se podává souběžně REYATAZ a ritonavir s tenofovir-disoproxil-fumarátem a antagonisty $H_2$-receptorů, se doporučuje zvýšení dávky přípravku REYATAZ na 400 mg spolu se 100 mg ritonaviru. Ekvivalent dávky 40 mg famotidinu dvakrát denně nesmí být překročen. |
| **Famotidin 20 mg 2x denně** | Atazanavir AUC: ↓ 21% (↓ 34% ↓ 4%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 21% (↓ 36% ↓ 4%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 19% (↓ 37% ↑ 5%)* | |
| **Famotidin 40 mg 2x denně** | Atazanavir AUC: ↓ 24% (↓ 36% ↓ 11%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 23% (↓ 36% ↓ 8%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 25% (↓ 47% ↑ 7%)* | |
| Atazanavir/ritonavir v doporučené dávce 400/100 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV | | |
| **Famotidin 20 mg 2x denně** | Atazanavir AUC: ↑ 18% (↑ 6,5% ↑ 30%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↑ 18% (↑ 6,7% ↑ 31%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↑ 24% (↑ 10% ↑ 39%)* | |
| **Famotidin 40 mg 2x denně** | Atazanavir AUC: ↔ 2,3% (↓ 13% ↑ 10%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↔ 5% (↓ 17% ↑ 8,4%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↔ 1,3% (↓ 10% ↑ 15)* | |
| | *v porovnání s atazanavirem 300 mg jednou denně a ritonavirem 100 mg jednou denně a s tenofovir-disoproxil-fumarátem 300 mg jako jednorázovou dávkou s jídlem. V porovnání s atazanavirem 300 mg a ritonavirem 100 mg *bez tenofovir-disoproxil-fumarátu*, se předpokládá, že koncentrace atazanaviru se navíc sníží asi o 20%.<br><br>Mechanizmus interakce spočívá ve snížené rozpustnosti atazanaviru, jelikož intragastrické pH je vyšší v důsledku působení $H_2$-blokátorů. | |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| *Inhibitory protonové pumpy* | | |
| **Omeprazol 40 mg 1x denně** (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | Atazanavir (dopoledne): 2 hodinu po omeprazolu<br>Atazanavir AUC: ↓ 61% (↓ 65% ↓ 55%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 66% (↓ 62% ↓ 49%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 65% (↓ 71% ↓ 59%) | Souběžné podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem a inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje. Pokud je kombinace shledána nevyhnutelnou, doporučuje se pečlivé klinické monitorování v kombinaci se zvýšením dávky přípravku REYATAZ na 400 mg se 100 mg ritonaviru; dávky inhibitorů protonové pumpy srovnatelné s dávkou omeprazolu 20 mg nemají být překročeny (viz bod 4.4). |
| **Omeprazol 20 mg 1x denně** (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | Atazanavir (dopoledne): 1 hodinu po omeprazolu<br>Atazanavir AUC: ↓ 30% (↓ 43% ↓ 14%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 31% (↓ 42% ↓ 17%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 31% (↓ 46% ↓ 12%)*<br><br>*ve srovnání s atazanavirem 300 mg 1x denně a ritonavirem 100 mg 1x denně.<br><br>Snížení hodnot AUC, $C_{max}$ a $C_{min}$ nebylo zmírněno, když byla zvýšená dávka REYATAZ/ritonavir (400/100 mg jednou denně) časově oddělena od omeprazolu o 12 hodin. Ačkoliv to nebylo studováno, podobné výsledky se dají očekávat u jiných inhibitorů protonové pumpy. Tento pokles v expozici atazanaviru může mít negativní vliv na účinnost atazanaviru. Mechanizmus interakce spočívá ve snížené rozpustnosti atazanaviru, jelikož intra-gastrické pH je zvýšeno působením inhibitorů protonové pumpy. | |
| *Antacida* | | |
| **Antacida a léčivé přípravky obsahující pufry** | Snížené plazmatické koncentrace atazanaviru mohou být důsledkem zvýšeného pH v žaludku, pokud se antacida, včetně pufrovaných léčivých přípravků, podávají s přípravkem REYATAZ. | REYATAZ se má podávat 2 hodiny před nebo 1 hodinu po podání antacid nebo pufrovaných léčivých přípravků. |
| **ANTAGONISTA ALPHA 1-ADRENORECEPTORU** | | |
| **Alfuzosin** | Možnost zvýšených koncentrací alfuzosinu může způsobit hypotenzi. Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 přípravkem REYATAZ a/nebo ritonavirem | Souběžné podávání alfuzosinu s přípravkem REYATAZ je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| **ANTIKOAGULANCIA** | | |
| *Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC)* | | |
| **Apixaban**<br>**Rivaroxaban** | Možnost zvýšených koncentrací apixabanu a rivaroxabanu může vést k vyššímu riziku krvácení.<br><br>Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 / a P-gp kombinací REYATAZ/ritonavir.<br><br>Ritonavir je silný inhibitor CYP3A4 a P-gp.<br><br>REYATAZ je inhibitor CYP3A4. Potenciální inhibice P-gp přípravkem REYATAZ není známá a nelze ji vyloučit. | Souběžné podávání apixabanu nebo rivaroxabanu a přípravku REYATAZ s ritonavirem se nedoporučuje. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **Dabigatran** | Možnost zvýšených koncencentrací dabigatranu může vést k vyššímu riziku krvácení. Mechanismus interakce spočívá v inhibici P-gp.<br><br>Ritonavir je silný inhibitor P-gp.<br><br>Potenciální inhibice P-gp přípravkem REYATAZ není známá a nelze ji vyloučit. | Souběžné podávání dabigatranu a přípravku REYATAZ s ritonavirem se nedoporučuje. |
| **Edoxaban** | Možnost zvýšených koncentrací edoxabanu může vést k vyššímu riziku krvácení. Mechanismus interakce spočívá v inhibici P-gp kombinací REYATAZ/ritonavir.<br><br>Ritonavir je silný inhibitor P-gp.<br><br>Potenciální inhibice P-gp přípravkem REYATAZ není známá a nelze ji vyloučit. | Opatrnosti je třeba při užívání edoxabanu s přípravkem REYATAZ.<br><br>Příslušná doporučení pro dávkování edoxabanu pro souběžné podávání s inhibitory P-gp najdete v bodech 4.2 a 4.5 souhrnu údajů o přípravku. |
| *Antagonisté vitamínu K* | | |
| **Warfarin** | Souběžné podávání přípravku REYATAZ může způsobit zvýšení nebo snížení koncentrací warfarinu. | V průběhu léčby přípravkem REYATAZ se doporučuje pečlivé sledování International Normalised Ratio (INR), zejména při zahájení léčby. |
| **ANTIEPILEPTIKA** | | |
| **Karbamazepin** | Kombinace REYATAZ může zvýšit hladiny karbamazepinu v plazmě v důsledku inhibice CYP3A4.<br><br>Vzhledem k indukčnímu účinku karbamazepinu nelze vyloučit snížení expozice přípravku REYATAZ. | Karbamazepin v kombinaci s přípravkem REYATAZ (s nebo bez ritonaviru) je kontraindikován kvůli riziku ztráty virologické odpovědi a rozvoji rezistence (viz bod 4.3).<br><br>Má se provádět pečlivé sledování virologické odpovědi pacienta. |
| **Fenytoin, fenobarbital** | Ritonavir může snížit plazmatické hladiny fenytoinu a/nebo fenobarbitalu v důsledku indukce CYP2C9 a CYP2C19.<br><br>Vzhledem k indukčnímu účinku fenytoinu/fenobarbitalu nelze vyloučit snížení expozice přípravku REYATAZ. | Fenobarbital a fenytoin v kombinaci s přípravkem REYATAZ (s nebo bez ritonaviru) jsou kontraindikovány kvůli riziku ztráty virologické odpovědi a rozvoji rezistence (viz bod 4.3).<br><br>Má se provádět pečlivé sledování virologické odpovědi pacienta. |
| **Lamotrigin** | Souběžné podávání lamotriginu a přípravku REYATAZ s ritonavirem může snížit plazmatické koncentrace lamotriginu v důsledku indukce UGT1A4. | Lamotrigin v kombinaci s přípravkem REYATAZ a ritonavirem se má užívat s opatrností.<br><br>Pokud je třeba, doporučuje se sledovat koncentrace lamotriginu a podle toho upravit dávku. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **CYTOSTATIKA A IMUNOSUPRESIVA** | | |
| *Cytostatika* | | |
| **Apalutamid** | Mechanizmem interakce je indukce CYP3A4 apalutamidem a inhibice CYP3A4 atazanavirem/ritonavirem. | Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) je kontraindikováno kvůli potenciálu snížení koncentrace atazanaviru a ritonaviru v plazmě s následnou ztrátou virologické odpovědi a možnou rezistencí na třídu inhibitorů proteázy (viz bod 4.3). Navíc se mohou sérové koncentrace apalutamidu při souběžném podávání s atazanavirem/ritonavirem zvýšit, což má potenciálně za následek závažné nežádoucí účinky včetně záchvatů křečí. |
| **Enkorafenib** | Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání enkorafenibu s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) je kontraindikováno kvůli potenciálu ztráty virologické odpovědi, rozvoji rezistence, zvýšení koncentrace enkorafenibu v plazmě a následnému riziku závažných nežádoucích účinků, jako je prodloužení QT intervalu (viz bod 4.3). |
| **Ivosidenib** | Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání ivosidenibu s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) je kontraindikováno kvůli potenciálu ztráty virologické odpovědi, rozvoji rezistence, zvýšení koncentrace ivosidenibu v plazmě a následnému riziku závažných nežádoucích účinků, jako je prodloužení QT intervalu (viz bod 4.3). |
| **Irinotekan** | Atazanavir inhibuje UGT a může interferovat s metabolizmem irinotekanu, což vede ke zvýšené toxicitě irinotekanu. | Pokud je REYATAZ/ritonavir podáván souběžně s irinotekanem, pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli nežádoucím účinkům irinotekanu. |
| *Imunosupresiva* | | |
| **Cyklosporin**<br>**Takrolimus**<br>**Sirolimus** | Koncentrace těchto imunosupresiv může být zvýšena, když jsou podávány souběžně s přípravkem REYATAZ, a to v důsledku inhibice CYP3A4. | U těchto léčivých přípravků se doporučuje častější sledování jejich terapeutických koncentrací, dokud nedojde ke stabilizaci plazmatických hladin. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **KARDIOVASKULÁRNÍ LÉKY** | | |
| *Antiarytmika* | | |
| **Amiodaron,**<br>**Systémově podaný lidokain,**<br>**Chinidin** | Koncentrace těchto antiarytmik mohou být zvýšeny při souběžném podávání s přípravkem REYATAZ. Mechanizmus interakce amiodaronu nebo systémově podaného lidokainu s atazanavirem spočívá v inhibici CYP3A. Chinidin má úzké terapeutické okno a je kontraindikován kvůli potenciální inhibici CYP3A přípravkem REYATAZ. | Je potřeba opatrnosti a pokud je to možné, doporučuje se sledovat terapeutické koncentrace. Souběžné užívání chinidinu je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| *Blokátory kalciových kanálů* | | |
| **Bepridil** | REYATAZ se nemá užívat v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a mají úzké terapeutické okno. | Souběžné podávání s bepridilem je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| **Diltiazem 180 mg 1x denně**<br>(atazanavir 400 mg 1x denně) | Diltiazem AUC: ↑ 125% (↑ 109% ↑ 141%)<br>Diltiazem $C_{max}$: ↑ 98% (↑ 78% ↑ 119%)<br>Diltiazem $C_{min}$: ↑ 142% (↑ 114% ↑ 173%)<br><br>Desacetyl-diltiazem AUC: ↑ 165% (↑ 145% ↑ 187%)<br>Desacetyl-diltiazem $C_{max}$: ↑ 172% (↑ 144% ↑ 203%)<br>Desacetyl-diltiazem $C_{min}$: ↑ 121% (↑ 102% ↑ 142%)<br><br>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace atazanaviru. Ve srovnání s podáním samotného atazanaviru došlo k prodloužení maximálního PR intervalu. Souběžné podávání diltiazemu a přípravku REYATAZ s ritonavirem nebylo studováno.<br><br>Mechanizmus interakce diltiazem/atazanavirem spočívá v inhibici CYP3A4. | Počáteční dávku diltiazemu se doporučuje snížit o 50% s následnou titrací dle potřeby a monitorováním EKG. |
| **Verapamil** | Sérové koncentrace verapamilu mohou být zvýšeny při podávání přípravku REYATAZ v důsledku inhibice CYP3A4. | Opatrnost je potřebná při souběžném podávání verapamilu a přípravku REYATAZ. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **KORTIKOSTEROIDY** | | |
| **Dexamethason a jiné kortikosteroidy** (všechny cesty podání) | Souběžné podávání s dexamethasonem nebo jinými kortikosteroidy, které indukují CYP3A, může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku REYATAZ a rozvoji rezistence na atazanavir a/nebo ritonavir. Je nutno zvážit podání alternativních kortikosteroidů.<br><br>Mechanizmem interakce je indukce CYP3A4 dexamethasonem a inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání s kortikosteroidy (všechny cesty podání), které jsou metabolizovány CYP3A, zejména při dlouhodobém používání, může zvýšit riziko rozvoje systémových účinků kortikosteroidů včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Je nutno zvážit potenciální přínos léčby oproti riziku systémových účinků kortikosteroidů.<br><br>Při souběžném podávání s kortikosteroidy podávanými lokálně na kůži, které jsou citlivé na inhibici CYP3A, prostudujte souhrn údajů o přípravku daného kortikosteroidu ohledně podmínek nebo použití, které zvyšují jeho systémovou absorpci. |
| **Intranazální flutikason-propionát 50 µg 4x denně po dobu 7 dní** (ritonavir 100 mg tobolky 2x denně)<br><br>a<br><br>**Inhalační/nosní kortikosteroidy** | Plazmatické hladiny flutikazon-propionátu se výrazně zvýšily, zatímco vlastní hladiny kortizolu byly sníženy zhruba o 86 % (90% interval spolehlivosti 82-89 %). Výraznější účinky lze očekávat při inhalaci flutikazon-propionátu. Systémové účinky kortikosteroidů včetně Cushingova syndromu a suprese nadledvin byly zaznamenány u pacientů, kteří dostávali ritonavir a inhalovali, nebo jim byl intranazálně aplikován flutikazon-propionát; toto se může vyskytnout i u jiných kortikoisteroidů metabolizovaných cestou P450 3A jako např. budesonid. Účinky vysoké systémové expozice flutikazonu na plazmatické hladiny ritonaviru jsou zatím neznámé. Mechanizmus interakce spočívá v inhibici CYP3A4.<br><br>Očekává se, že souběžné podávání přípravku REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) a dalších inhalačních/nosních kortikosteroidů bude mít stejné účinky. | Souběžné podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem a těmito glukokortikoidy metabolizovanými CYP3A4 se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží rizika účinků systémových kortikoidů (viz bod 4.4).<br>Mělo by se zvážit snížení dávky glukokortikoidů spolu s pečlivým monitorováním lokálních a systémových účinků nebo přechod na glukokortikoid, který není substrátem CYP3A4 (např. beklometason). Navíc v případě vysazení glukokortikoidů může být potřeba progresivního snižování dávky po delší dobu.<br><br>Souběžné podávání inhalačních/nosních kortikosteroidů a přípravku REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) může zvýšit plazmatické koncentrace inhalačních/nosních kortikosteroidů. Používejte s opatrností. Zvažte alternativy inhalačních/nosních kortikosteroidů, zejména pro dlouhodobé používání. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **EREKTILNÍ DYSFUNKCE** | | |
| *Inhibitory PDE5* | | |
| **Sildenafil, tadalafil, vardenafil** | Sildenafil, tadalafil a vardenafil jsou metabolizovány CYP3A4. Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ může vést ke zvýšeným koncentracím inhibitorů PDE5 a ke zvýšení nežádoucích účinků PDE5 včetně hypotenze, změny vidění a priapismu. Mechanizmus této interakce je inhibice CYP3A4. | Pacienty je třeba na tyto možné nežádoucí účinky upozornit, pokud užívají inhibitory PDE5 s přípravkem REYATAZ kvůli poruchám erekce (viz bod 4.4). Viz také část PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE v této tabulce ohledně dalších informací týkajících se souběžného podávání přípravku REYATAZ se sildenafilem. |
| **ANTAGONISTÉ RECEPTORŮ HORMONU UVOLŇUJÍCÍHO GONADOTROPIN (GnRH)** | | |
| **Elagolix** | Mechanizmem interakce je očekávané zvýšení expozice elagolixu v přítomnosti inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání elagolixu v dávce 200 mg dvakrát denně s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) po dobu delší než 1 měsíc se nedoporučuje kvůli možnému riziku nežádoucích účinků, jako je ztráta kostní tkáně a zvýšení hladin jaterních aminotransferáz. Souběžné podávání elagolixu v dávce 150 mg jednou denně s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) omezte na 6 měsíců. |
| **INHIBITORY KINÁZY** | | |
| **Fostamatinib** | Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání fostamatinibu s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) může zvýšit plazmatickou koncentraci R406, aktivního metabolitu fostamatinibu. Monitorujte výskyt toxicit expozice R406, které vedou k nežádoucím účinkům závislým na velikosti dávky, jako je hepatotoxicita a neutropenie. Může být nutné snížit dávku fostamatinibu. |
| **ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY** | | |
| **Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)** | Souběžné užívání třezalky tečkované a přípravku REYATAZ může vést k výraznému snížení plazmatických hladin atazanaviru. Tento účinek může být způsoben indukcí CYP3A4. Je zde riziko ztráty léčebného efektu a vzniku rezistence (viz bod 4.3). | Souběžné podávání přípravku REYATAZ s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou je kontraindikováno. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE** | | |
| **Ethinylestradiol 25 µg + norgestimát**<br>(atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | Ethinylestradiol AUC: ↓ 19% (↓ 25% ↓ 13%)<br>Ethinylestradiol $C_{max}$: ↓ 16% (↓ 26% ↓ 5%)<br>Ethinylestradiol $C_{min}$: ↓ 37% (↓ 45% ↓ 29%)<br><br>Norgestimát AUC: ↑ 85% (↑ 67% ↑ 105%)<br>Norgestimát $C_{max}$: ↑ 68% (↑ 51% ↑ 88%)<br>Norgestimát $C_{min}$: ↑ 102% (↑ 77% ↑ 131%)<br><br>Zatímco samostatným podáváním atazanaviru byla koncentrace ethinylestradiolu zvýšena díky jeho inhibičnímu efektu na UGT a CYP3A4, výsledným efektem podávání atazanaviru/ritonaviru bylo snížení hladin ethinylestradiolu díky indukčnímu efektu ritonaviru.<br><br>Zvýšená expozice progestinu může vést k souvisejícím nežádoucím účinkům (např. inzulinové rezistenci, dyslipidemii, akné a špinění), a tím k možnému ovlivnění kompliance. | Pokud se perorální antikoncepce podává s přípravkem REYATAZ/ritonavir, doporučuje se, aby perorální antikoncepce obsahovala nejméně 30 µg ethinylestradiolu a aby byla pacientka upozorněna na přísné dodržování tohoto dávkovacího režimu. Souběžné podávání přípravku REYATAZ/ritonavir a další hormonální antikoncepce nebo perorální antikoncepce obsahující progestogeny kromě norgestimátu nebylo studováno, proto je třeba se tomu vyvarovat. Doporučuje se vhodná alternativní antikoncepční metoda. |
| **Ethinylestradiol 35 µg + norethisteron**<br>(atazanavir 400 mg 1 x denně) | Ethinylestradiol AUC: ↑ 48% (↑ 31% ↑ 68%)<br>Ethinylestradiol $C_{max}$: ↑ 15% (↓ 1% ↑ 32%)<br>Ethinylestradiol $C_{min}$: ↑ 91% (↑ 57% ↑ 133%)<br><br>Norethisteron AUC: ↑ 110% (↑ 68% ↑ 162%)<br>Norethisteron $C_{max}$: ↑ 67% (↑ 42% ↑ 196%)<br>Norethisteron $C_{min}$: ↑ 262% (↑ 157% ↑ 409%)<br><br>Zvýšená expozice progestinu může vést k souvisejícím nežádoucím účinkům (např. inzulinové rezistenci, dyslipidemii, akné a špinění), a tím k možnému ovlivnění kompliance. | |
| **LÁTKY UPRAVUJÍCÍ HLADINU LIPIDŮ** | | |
| *Inhibitory reduktázy HMG-CoA* | | |
| **Simvastatin**<br>**Lovastatin** | Simvastatin a lovastatin jsou z hlediska jejich metabolizmu vysoce závislé na CYP3A4 a souběžné podávání s přípravkem REYATAZ může mít za následek zvýšení koncentrací. | Souběžné podávání simvastatinu nebo lovastatinu a přípravku REYATAZ je kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku myopatie včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.3). |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **Atorvastatin** | Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se může zvýšit při podání atorvastatinu, který je také metabolizován CYP3A4. | Souběžné podávání atorvastatinu a přípravku REYATAZ se nedoporučuje. Pokud je užití atorvastatinu nezbytně nutné, lze při pečlivém sledování bezpečnosti podat nejnižší možnou dávku atorvastatinu (viz bod 4.4). |
| **Pravastatin**<br>**Fluvastatin** | Ačkoli to nebylo studováno, při souběžném podávání inhibotrů proteázy jsou možné zvýšené expozice pravastatinu nebo fluvastatinu. Pravastatin není metabolizován CYP3A4. Fluvastain je částečně metabolizován CYP2C9. | Je nutné dbát zvýšené opatrnosti. |
| *Další látky upravující hladinu lipidů* | | |
| **Lomitapid** | Metabolismus lomitapidu je vysoce závislý na CYP3A4 a souběžné podávání s přípravkem REYATAZ s ritonavirem může vést ke zvýšeným koncentracím. | Souběžné podávání lomitapidu a přípravku REYATAZ s ritonavirem je kontraindikováno z důvodu možného rizika výrazně zvýšených hladin aminotransferáz a hepatotoxicity (viz bod 4.3). |
| **INHALAČNÍ BETA AGONISTÉ** | | |
| **Salmeterol** | Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ může způsobit zvýšené koncentrace salmeterolu a zvýšit nežádoucí účinky spojené s užíváním salmeterolu.<br><br>Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem | Souběžné podávání salmeterolu s přípravkem REYATAZ se nedoporučuje (viz bod 4.4). |
| **OPIOIDY** | | |
| **Buprenorfin 1x denně, stabilní udržovací dávka**<br>(atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | Buprenorfin AUC: ↑ 67%<br>Buprenorfin $C_{max}$: ↑ 37%<br>Buprenorfin $C_{min}$: ↑ 69%<br><br>Norbuprenorfin AUC: ↑ 105%<br>Norbuprenorfin $C_{max}$: ↑ 61%<br>Norbuprenorfin $C_{min}$: ↑ 101%<br><br>Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 a UGT1A1.<br>Koncentrace atazanaviru (souběžně podávaného s ritonavirem) nebyly významně ovlivněny. | Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ s ritonavirem si vyžaduje klinické monitorování kvůli sedaci a kognitivním účinkům. Může se zvážit úprava dávky buprenorfinu. |
| **Methadon, stabilní udržovací dávka**<br>(atazanavir 400 mg 1x denně) | Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace methadonu. Vzhledem k tomu, že se prokázalo, že nízké dávky ritonaviru (100 mg dvakrát denně) nemají žádný signifikantní vliv na koncentrace methadonu, na základě těchto údajů se nepředpokládá žádná interakce, je-li methadon podáván souběžně s přípravkem REYATAZ. | Není potřeba úprava dávky, je-li methadon podáván spolu s přípravkem REYATAZ. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE** | | |
| *Inhibitory PDE5* | | |
| **Sildenafil** | Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ může způsobit zvýšené koncentrace inhibitoru PDE5 a zvýšit nežádoucí účinky spojené s užíváním inhibitorů PDE5.<br><br>Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Bezpečná a účinná dávka v kombinaci s přípravkem REYATAZ nebyla pro sildenafil stanovena, pokud se užívá k léčbě plicní arteriální hypertenze. Sildenafil užívaný k léčbě plicní arteriální hypertenze je kontraindikován (viz bod 4.3). |
| **SEDATIVA** | | |
| *Benzodiazepiny* | | |
| **Midazolam**<br>**Triazolam** | Midazolam a triazolam se extenzivně metabolizují pomocí CYP3A4. Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ může vést k významnému zvýšení koncentrace těchto benzodiazepinů. Nebyly provedeny žádné studie interakce souběžného podávání přípravku REYATAZ a benzodiazepinů. Na základě údajů o jiných inhibitorech CYP3A4 se předpokládá výrazné zvýšení koncentrací midazolamu, pokud je midazolam podáván perorálně. Údaje získané ze souběžného parenterálního podávání midazolamu a jiných proteázových inhibitorů naznačují možné 3-4násobné zvýšení plazmatických hladin midazolamu. | REYATAZ nemá být souběžně podáván s triazolamem nebo s perorálně podávaným midazolamem (viz bod 4.3), zatímco při souběžném podávání přípravku REYATAZ a parenterálně podávaného midazolamu je potřebná opatrnost. Pokud je REYATAZ podáván souběžně s parenterálním midazolamem, má tomu tak být na jednotkách intenzivní péče nebo podobných odděleních, která umožňují pečlivé klinické monitorování a vhodný lékařský zásah v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Má se zvážit úprava dávky midazolamu, zejména pokud se podává více než jednorázová dávka midazolamu. |

*V případě vysazení ritonaviru z doporučeného posíleného režimu atazanaviru (viz bod 4.4)*
Platí stejná doporučení pro lékové interakce kromě následujících:

- nedoporučuje se souběžné podávání s tenofovir-disoproxil-fumarátem, inhibitory protonové pumpy a buprenorfinem, a je kontraindikováno s karbamazepinem, fenytoinem a fenobarbitalem.
- nedoporučuje se souběžné podávání s famotidinem, ale pokud je třeba, má se atazanavir bez ritonaviru podávat vždy 2 hodiny po podání famotidinu nebo 12 hodin před jeho podáním. Jednotlivá dávka famotidinu nemá přesáhnout 20 mg, a celková denní dávka famotidinu nemá přesáhnout 40 mg.
- je třeba zvážit, že
  - souběžné podávání apixabanu, dabigatranu nebo rivaroxabanu a přípravku REYATAZ bez ritonaviru může ovlivnit koncentrace apixabanu, dabigatranu nebo rivaroxabanu.
  - souběžné podávání vorikonazolu a přípravku REYATAZ bez ritonaviru může ovlivňovat koncentrace atazanaviru,
  - souběžné podávání flutikasonu a přípravku REYATAZ bez ritonaviru může zvýšit koncentraci flutikasonu ve srovnání s podáním flutikasonu samostatně,
  - pokud je souběžně podávána perorální hormonální antikoncepce s přípravkem REYATAZ bez ritonaviru, doporučuje se, aby hormonální antikoncepce neobsahovala více než 30 µg ethinylestradiolu,
  - není nutná žádná úprava dávky lamotriginu.

*Pediatrická populace*
Interakce byly studovány pouze u dospělých.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300-1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky atazaniviru. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem v těhotenství lze zvážit pouze tehdy, převyšuje-li předpokládaný prospěch potenciální riziko.

V klinické studii AI424-182 bylo podáváno 300 mg přípravku REYATAZ se 100 mg ritonaviru nebo 400 mg přípravku REYATAZ se 100 mg ritonaviru v kombinaci se zidovudinem/lamivudinem 41 těhotným ženám během druhého a třetího trimestru. U 6 žen z 20 (30 %) s kombinací REYATAZ/ritonavir 300/100 mg a u 13 žen z 21 (62 %) s kombinací REYATAZ/ritonavir 400/100 mg se vyskytla hyperbilirubinemie stupně 3-4. Ve studii AI424-182 nebyly pozorovány žádné případy laktátové acidózy.

Studie hodnotila 40 kojenců, kteří dostávali antiretrovirovou profylaktickou léčbu (která nezahrnovala přípravek REYATAZ), a byli HIV-1 DNA negativní v době narození a/nebo během prvních 6 týdnů po porodu. U 3 kojenců z 20 (15 %) narozených ženám, které byly léčeny kombinací REYATAZ/ritonavir 300/100 mg, a u 4 kojenců z 20 (20 %) narozených ženám, které byly léčeny kombinací REYATAZ/ritonavir 400/100 mg, došlo ke zvýšení celkového bilirubinu (stupeň 3-4). Nic nenasvědčovalo výskytu patologického ikteru a 6 kojenců ze 40 v této studii podstoupilo maximálně 4denní fototerapii. Nebyly hlášeny žádné případy kernikteru u novorozenců.

Doporučené dávkování viz bod 4.2 a farmakokinetické údaje viz bod 5.2.

Není známo, zda podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem těhotným ženám může exacerbovat fyziologickou hyperbilirubinemii a vést až ke kernikteru novorozenců a kojenců. V období před porodem je nutné zvážit častější sledování.

Kojení

V mateřském mléce byla zjištěna přítomnost atazanaviru. Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

V neklinické studii zaměřené na plodnost a časný embryonální vývoj u potkanů pozměnil atazanavir cyklus hárání (estrus) bez vlivu na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být informováni o tom, že v průběhu léčby, jejíž součástí je přípravek REYATAZ, byly hlášeny závratě (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku REYATAZ v terapeutické kombinaci s jinými antiretrovirovými léky byla sledována u 1 806 dospělých pacientů, kteří dostávali přípravek REYATAZ 400 mg jednou denně (1 151 pacientů, medián trvání 52 týdnů a maximální doba trvání 152 týdnů) anebo REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru jednou denně (655 pacientů, medián trvání 96 týdnů a maximální doba trvání 108 týdnů).

Nežádoucí účinky byly shodné mezi pacienty, kteří dostávali REYATAZ 400 mg jednou denně a těmi, kteří dostávali přípravek REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru jednou denně, kromě ikteru a zvýšení hladin celkového bilirubinu, častěji hlášených u kombinace REYATAZ plus ritonavir.

Mezi pacienty, kteří dostávali REYATAZ 400 mg jednou denně nebo REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru jednou denně, byly, bez ohledu na závažnost, nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, u nichž se předpokládala aspoň minimální souvislost s léčebným režimem, obsahujícím REYATAZ spolu s jedním nebo více NRTI: nauzea (20%), průjem (10%) a ikterus (13%). Mezi pacienty dostávajícími REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru frekvence ikteru byla 19%. Ve většině případů byl vznik ikteru hlášen v průběhu několika dnů až několika měsíců od začátku léčby (viz bod 4.4).

Během postmarketingového sledování bylo u pacientů infikovaných HIV užívajících atazanavir v kombinaci s ritonavirem nebo bez něj hlášeno chronické onemocnění ledvin. Rozsáhlá prospektivní observační studie prokázala souvislost mezi zvýšenou incidencí chronického onemocnění ledvin a kumulativní expozicí léčebnému režimu obsahujícímu atazanavir/ritonavir u pacientů infikovaných HIV s iniciálně normální eGFR. Tato souvislost byla pozorována nezávisle na expozici tenofovir disoproxil-fumarátu. Pravidelné monitorování renálních funkcí pacientů se má provádět po celou dobu trvání léčby (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Zhodnocení nežádoucích účinků u přípravku REYATAZ vychází z bezpečnostních údajů z klinických studií a postmarketingových zkušeností. Četnost výskytu nežádoucích účinků, uvedených níže, je definována následovně: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| | |
|---|---|
| *Poruchy imunitního systému:* | méně časté: hypersenzitivita |
| *Poruchy metabolizmu a výživy:* | méně časté: úbytek tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, anorexie, zvýšená chuť k jídlu |
| *Psychiatrické poruchy:* | méně časté: deprese, dezorientace, úzkost, nespavost, poruchy spánku, abnormální sny |
| *Poruchy nervového systému:* | časté: bolesti hlavy;<br>méně časté: periferní neuropatie, synkopa, amnézie, závratě, somnolence, dysgeuzie |
| *Poruchy oka:* | časté: oční ikterus |
| *Srdeční poruchy:* | méně časté: torsades de pointes[a]<br>vzácné: prodloužení QTc intervalu[a], edémy, palpitace |
| *Cévní poruchy:* | méně časté: hypertenze |
| *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:* | méně časté: dyspnoe |
| *Gastrointestinální poruchy:* | časté: zvracení, průjem, bolesti břicha, nauzea, dyspepsie;<br>méně časté: pankreatitida, gastritida, abdominální distenze, aftózní stomatitida, flatulence, sucho v ústech |
| *Poruchy jater a žlučových cest:* | časté: ikterus;<br>méně časté: hepatitida, cholelitiáza[a], cholestáza[a];<br>vzácné: hepatosplenomegalie, cholecystitida[a] |
| *Poruchy kůže a podkožní tkáně:* | časté: exantém;<br>méně časté: erythema multiforme[a,b], toxické kožní exantémy[a,b], léková vyrážka s eosinofilií a systémovými projevy (DRESS)[a,b], angioedém[a], urtikarie, alopecie, pruritus;<br>vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom[a,b], vezikobulózní exantém, ekzém, vazodilatace |
| *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:* | méně časté: svalová atrofie, artralgie, myalgie;<br>vzácné: myopatie |

| | |
|---|---|
| *Poruchy ledvin a močových cest:* | méně časté: nefrolitiáza, hematurie, proteinurie, polakisurie; intersticiální nefritida, chronické onemocnění ledvin[a]; vzácné: bolesti ledvin |
| *Poruchy reprodukčního systému a prsu:* | méně časté: gynekomastie |
| *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:* | časté: únava; méně časté: bolest na hrudi, malátnost, pyrexie, astenie; vzácné: poruchy chůze |

[a] Tyto nežádoucí účinky byly identifikovány během postmarketingého sledování, nicméně četnost byla stanovena ze statistické kalkulace založené na celkovém počtu pacientů exponovaných přípravku REYATAZ v randomizovaných kontrolovaných a jiných dostupných klinických studiích (n = 2321).
[b]Pro bližší informace viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u HIV infikovaných pacientů s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Metabolické parametry
Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Exantém a s ním spojené syndromy
Exantémy jsou obvykle mírné až středně závažné makulopapulární kožní exantémy, které se objevují během prvních 3 týdnů od zahájení terapie přípravkem REYATAZ.

Při používání přípravku REYATAZ byly hlášeny Stevensonův-Johnsonův syndrom (SJS), erythema multiforme, toxické kožní exantémy a léková vyrážka s eosinofilií a systémovými projevy (DRESS) (viz bod 4.4).

*Laboratorní abnormality*
Nejčastěji se vyskytujícími laboratorními abnormalitami u pacientů léčených kombinací přípravku REYATAZ s jedním nebo více NRTI byly zvýšení celkového bilirubinu vyskytující se převážně jako zvýšení nepřímého [nekonjugovaného] bilirubinu (87% stupně 1, 2, 3 nebo 4). Zvýšení celkového bilirubinu 3. nebo 4. stupně bylo pozorováno u 37% (6% 4.stupně). U 53% z celkového počtu pacientů již léčených přípravkem REYATAZ 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně v mediánu trvání 95 týdnů byly hladiny celkového bilirubinu zvýšeny na 3.-4. stupeň. U dosud neléčených pacientů, kteří dostávali REYATAZ 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně v mediánu trvání 96 týdnů, 48 % pacientů mělo hladiny celkového bilirubinu zvýšeny na 3.-4. stupeň (viz bod 4.4).

Jiné klinicky významné laboratorní abnormality (stupně 3 nebo 4) zaznamenané u ≥ 2% pacientů, léčených kombinací obsahující REYATAZ s jedním nebo více NRTI zahrnovaly: zvýšení hladiny kreatinkinázy (7%), zvýšení hladiny alaninaminotransferázy/sérové glutamát-pyruvát-aminotransferázy (ALT/SGPT) (5%), nízký počet neutrofilů (5%), zvýšení hladiny aspartát-aminotransferázy/sérové glutamát-oxaloacetát-aminotransferázy (AST/SGOT) (3%) a zvýšení hladiny lipázy (3%).

U 2% pacientů, léčených přípravkem REYATAZ došlo k současnému zvýšení hladin ALT/AST 3.-4. stupně a zvýšení hladiny celkového bilirubinu 3.-4. stupně.

Pediatrická populace

V klinické studii AI424-020 u pediatrických pacientů ve věku od 3 měsíců až do < 18 let, kteří užívali buď perorální prášek či tobolky, byla průměrná doba léčby přípravkem REYATAZ 115 týdnů. Bezpečnostní profil v této studii byl celkově srovnatelný s tím, který byl pozorován u dospělých. U pediatrických pacientů byl hlášen asymptomatický první stupeň (23%) a druhý stupeň (1%) atrioventrikulárního bloku. Nejčastěji hlášenou laboratorní abnormalitou u pediatrických pacientů užívajících REYATAZ bylo zvýšení celkového bilirubinu (≥ 2,6krát horní hranice normy, stupně 3-4), které se vyskytlo u 45% pacientů.

V klinických studiích AI424-397 a AI424-451, u pediatrických pacientů od 3 měsíců do méně než 11 let věku, byla průměrná doba léčby přípravkem REYATAZ perorální prášek 80 týdnů. Nebyla hlášena žádná úmrtí. Bezpečnostní profil v těchto studiích byl celkově srovnatelný s předchozími studiemi u pediatrických a dospělých pacientů. Nejčastěji hlášenými laboratorními abnormalitami u pediatrických pacientů užívajících REYATAZ perorální prášek bylo zvýšení hladiny celkového bilirubinu (≥ 2,6násobek ULN, stupeň 3-4, 16%) a zvýšení hladiny amylázy (stupeň 3-4, 33%) většinou nepankreatického původu. Zvýšení hladin ALT v těchto studiích bylo častěji hlášeno u pediatrických pacientů než u dospělých.

Další zvláštní populace

*Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a hepatitidy C*
Mezi 1 151 pacienty léčenými 400 mg atazanaviru jednou denně bylo 177 pacientů současně infikováno chronickou hepatitidou B nebo C a mezi 655 pacienty, kterým bylo podáváno 300 mg atazanaviru se 100 mg ritonaviru jednou denně, bylo infikováno chronickou hepatitidou B nebo C 97 pacientů. U takto infikovaných pacientů byla pravděpodobnost zvýšení jaterních aminotransferáz oproti normálu vyšší než u těch bez chronické virové hepatitidy. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v četnosti zvýšení hladiny bilirubinu mezi těmito pacienty a pacienty bez virové hepatitidy. Frekvence léčbou vyvolané hepatitidy nebo elevace aminotransferáz u takto infikovaných pacientů byla srovnatelná mezi režimy s přípravkem REYATAZ a s komparátorem (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## 4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutním předávkovaním přípravkem REYATAZ u lidí jsou omezené. Jednotlivé dávky až do výše 1 200 mg podávané zdravým jedincům byly bez příznaků nežádoucích účinků. Při vysokých dávkách, vedoucích k vysoké expozici byly zaznamenány případy ikteru způsobeného hyperbilirubinemií nepřímého (nekonjugovaného) bilirubinu (bez přítomných změn funkčních jaterních testů) nebo k prodloužení intervalu PR (viz body 4.4 a 4.8)

Léčba předávkování přípravkem REYATAZ spočívá v použití obecných podpůrných opatření včetně monitorování vitálních funkcí, elektrokardiogramu (EKG) a sledování klinického stavu pacienta. V indikovaných případech lze neabsorbovaný atazanavir odstranit ze žaludku vyvoláním zvracení nebo laváží. K odstranění neabsorbovaného léku lze použít i aktivní uhlí. Na předávkování přípravkem REYATAZ neexistuje žádné specifické antidotum. Jelikož se atazanavir extenzivně metabolizuje v játrech a váže se významně na bílkoviny, je nepravděpodobné, že by použití dialýzy bylo přínosné pro odstranění signifikantního množství léku.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteázy, ATC kód: J05AE08

Mechanizmus účinku

Atazanavir je azapeptidový inhibitor HIV-1 proteázy (PI). Sloučenina selektivně inhibuje virově specifické štěpení virových proteinů Gag-Pol v buňkách infikovaných viry HIV-1, čímž brání tvorbě zralých virionů a infikování dalších buněk.

*Antivirová aktivita in vitro:* atazanavir vykazuje anti-HIV-1 aktivitu (včetně všech testovaných druhů) a anti-HIV-2 aktivitu v buněčné kultuře.

**Rezistence**

*Antiretrovirová léčba dříve neléčených dospělých pacientů*
V klinických studiích antiretrovirové léčby u dříve neléčených pacientů, kteří byli léčeni neposíleným atazanavirem, je substituce I50L, někdy v kombinaci se změnou A71V, známkou substituce pro rezistenci na atazanavir. Stupeň rezistence na atazanavir se pohyboval v rozmezí 3,5- až 29násobku bez důkazů pro fenotypovou zkříženou rezistenci na ostatní PI. V klinických studiích antiretrovirové léčby dříve neléčených pacientů léčených posíleným atazanavirem se substituce I50L neobjevila u žádného pacienta bez výchozích substitucí PI. Substituce N88S byla vzácně zaznamenána u pacientů s virologickým selháním léčených atazanavirem (s nebo bez ritonaviru). Zatímco její výskyt s jinými substitucemi proteáz může být jednou z příčin snížené citlivosti na atazanavir, samotná N88S v klinických studiích nevedla vždy k fenotypové rezistenci vůči atazanaviru anebo měla stálý vliv na klinickou účinnost.

**Tabulka 3: Substituce de novo v léčbě dosud neléčených pacientů, u kterých selhala léčba atazanavirem + ritonavirem (studie 138, 96 týdnů)**

| Frekvence | de novo substituce PI (n=26)[a] |
|---|---|
| >20% | žádná |
| 10-20% | žádná |

[a] počet pacientů s párovými genotypy klasifikovanými jako virologické selhání (HIV RNA ≥ 400 kopií/ml).

Substituce M184I/V se objevila u 5/26 pacientů s virologickým selháním léčených REYATAZ/ritonavirem a u 7/26 pacientů s virologickým selháním léčených lopinavirem/ritonavirem.

*Antiretrovirová léčba léčených dospělých pacientů*
Mezi 100 izoláty, získaných od pacientů ze studií 009, 043 a 045 již dříve podstoupivších antiretrovirovou léčbu obsahující buď atazanavir, atazanavir + ritonavir nebo atazanavir + sachinavir, a která byla označená jako neúspěšná, byl potvrzen rozvoj rezistence na atazanavir. U 60 izolátů od pacientů léčených buď atazanavirem nebo atazanavirem + ritonavirem, 18 (30 %) se objevil I50L fenotyp, předtím popsaný u pacientů bez předchozí léčby.

**Tabulka 4: Substituce de novo v léčbě pacientů, u kterých selhala léčba atazanavirem + ritonavirem (studie 045, 48 týdnů)**

| Frekvence | de novo substituce PI (n=35)[a,b] |
|---|---|
| >20% | M36, M46, I54, A71, V82 |
| 10-20% | L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90 |

[a] počet pacientů s párovými genotypy klasifikovanými jako virologické selhání (HIV RNA ≥ 400 kopií/ml).
[b] 10 pacientů mělo výchozí fenotypovou rezistenci na atazanavir + ritonavir (násobenou změnou [FC]>5.2). Citlivost FC v buněčné kultuře závislé na referenčním nekontrolovaně rostoucím typu byla analyzována použitím PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornia, USA)

Žádná ze substitucí de novo (viz Tabulka 4) není specifická pro atazanavir a může reflektovat znovu objevení rezistence skryté během léčby atazanavirem + ritonavirem u již dříve léčených pacientů ze studie 045.

K rezistenci u pacientů již dříve léčených antiretrovirovými prostředky dochází hlavně kumulací velkých a malých substitucí vedoucích k rezistenci již dříve popsaných, které způsobují rezistenci na inhibitory proteáz.

**Klinické výsledky**

*U dospělých pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky*
*Studie 138* je mezinárodní randomizovaná, otevřená, multicentrická, prospektivní studie zahrnující pacienty dosud neléčené antretrovirotiky a srovnávající REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně) s lopinavirem/ritonavirem (400 mg/100 mg dvakrát denně), každý v kombinaci s fixní dávkou tenofovir-disoproxil-fumarát/emtricitabin (300 mg/200 mg tablety jednou denně). Rameno REYATAZ/ritonavir ukázalo podobnou (non-inferiorita) antivirovou účinnost ve srovnání s ramenem lopinavir/ritonavir, když tato byla stanovena podle podílu pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml v týdnu 48 (Tabulka 5).

Analýza údajů z 96 týdnů léčby ukázala přetrvávání antivirové aktivity (Tabulka 5).

**Tabulka 5: Výsledky účinnosti ve studii 138[a]**

| Parametr | REYATAZ/ritonavir[b] (300 mg/100 mg jednou denně) n=440 | | Lopinavir/ritonavir[c] (400 mg/100 mg dvakrát denně) n=443 | |
|---|---|---|---|---|
| | **týden 48** | **týden 96** | **týden 48** | **týden 96** |
| **HIV RNA < 50 kopií/ml, %** | | | | |
| Všichni pacienti[d] | 78 | 74 | 76 | 68 |
| Odhad rozdílu [95% CI][d] | týden 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%]<br>týden 96: 6,1% [0,3%, 12,0%] | | | |
| Analýza pacientů, kteří dokončili studii podle protokolu[e] | 86 (n=392[f]) | 91 (n=352) | 89 (n=372) | 89 (n=331) |
| Odhad rozdílu[e] [95% CI] | týden 48: -3% [-7,6%, 1,5%]<br>týden 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%] | | | |
| **HIV RNA < 50 kopií/ml, % z výchozí charakteristiky[d]** | | | | |
| HIV RNA < 100 000 kopií/ml | 82 (n = 217) | 75 (n=217) | 81 (n=218) | 70 (n=218) |
| ≥ 100 000 kopií/ml | 74 (n=223) | 74 (n=223) | 72 (n=225) | 66 (n=225) |

| Parametr | REYATAZ/ritonavir[b] (300 mg/100 mg jednou denně) n=440 | | Lopinavir/ritonavir[c] (400 mg/100 mg dvakrát denně) n=443 | |
|---|---|---|---|---|
| CD4 počet <50 buněk/mm$^3$ | 78 (n=58) | 78 (n=58) | 63 (n=48) | 58 (n=48) |
| 50 až <100 buněk/mm$^3$ | 76 (n=45) | 71 (n=45) | 69 (n=29) | 69 (n=29) |
| 100 až <200 buněk/mm$^3$ | 75 (n=106) | 71 (n=106) | 78 (n=134) | 70 (n=134) |
| ≥ 200 buněk/mm$^3$ | 80 (n=222) | 76 (n=222) | 80 (n=228) | 69 (n=228) |
| **Průměrná změna HIV RNA od výchozí hodnoty, $log_{10}$ kopií/ml** | | | | |
| Všichni pacienti | -3,09 (n=397) | -3,21 (n=360) | -3,13 (n=379) | -3,19 (n=340) |
| **Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm$^3$** | | | | |
| Všichni pacienti | 203 (n=370) | 268 (n=336) | 219 (n=363) | 290 (n=317) |
| **Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm$^3$ z výchozí charakteristiky** | | | | |
| HIV RNA < 100 000 kopií/ml | 179 (n = 183) | 243 (n=163) | 194 (n=183) | 267 (n=152) |
| ≥ 100 000 kopií/ml | 227 (n = 187) | 291 (n=173) | 245 (n=180) | 310 (n=165) |

[a] Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 214 buněk/mm$^3$ (rozmezí 2 až 810 buněk/mm$^3$) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,94 $log_{10}$ kopií/ml (rozmezí 2,6 až 5,88 $log_{10}$ kopií/ml)
[b] REYATAZ/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).
[c] Lopinavir/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).
[d] Analýza "intent-to-treat" s chybějícími hodnotami považovanými za selhání.
[e] Analýza pacientů, kteří dokončili studii podle protokolu: vyřazení pacienti, kteří nedokončili léčbu, a pacienti s velkými odchylkami od protokolu.
[f] Počet hodnotitelných pacientů.

*Údaje ohledně vysazení ritonaviru z doporučeného posíleného režimu atazanaviru (viz také bod 4.4)*

*Studie 136 (INDUMA)*
V otevřené randomizované, srovnávací studii sledující 26 až 30týdenní indukční fázi léčby přípravkem REYATAZ 300 mg + ritonavir 100 mg 1x denně a s dvěma NRTI (n = 85), neboostovaným přípravkem REYATAZ 400 mg jednou denně s dvěma NRTI podávanými během 48týdenní udržovací fáze (n = 87), měly oba typy léčby podobnou antivirovou účinnost u subjektů infikovaných HIV s plně potlačenou replikací HIV. Podíl pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml byl 78 % ve větvi neboostovaného přípravku REYATAZ se dvěma NRTI a 75 % ve větvi REYATAZ + ritonavir se dvěma NRTI.

Jedenáct pacientů (13%) ve větvi neposíleného přípravku REYATAZ a 6 pacientů (7%) ve větvi REYATAZ + ritonavir mělo virologický relaps. Čtyři pacienti ve větvi neposíleného přípravku REYATAZ a 2 pacienti ve větvi REYATAZ + ritonavir měli v průběhu udržovací fáze podíl HIV RNA > 500 kopií/ml. Ani v jedné z větví se neprokázal vznik rezistence na inhibitory proteáz.
U 2 pacientů ve větvi neposíleného přípravku REYATAZ a u 1 pacienta ve větvi REYATAZ + ritonavir došlo k substituci M184V reverzní transkriptázy, která zajišťuje rezistenci vůči lamivudinu a emtricitabinu.

Ve větvi neposíleného přípravku REYATAZ došlo k menšímu počtu případů přerušení léčby než ve větvi REYATAZ + ritonavir (1 oproti 4 případům). Ve větvi neposíleného přípravku REYATAZ došlo k menšímu počtu případů hyperbilirubinémie a ikteru než ve větvi REYATAZ + ritonavir (18 oproti 28 případům).

*U dospělých pacientů již léčených antiretrovirotiky*
*Studie 045* je randomizovaná, multicentrická studie srovnávající REYATAZ/ritonavir (300/100 mg jednou denně) a REYATAZ/sachinavir (400/1 200 mg jednou denně) s kombinací lopinaviru + ritonaviru (kombinace fixních dávek 400/100 mg dvakrát denně), každá v kombinaci s tenofovir-disoproxil-fumarátem (viz body 4.5 a 4.8) a jedním NRTI u pacientů s virologickým selháním při dvou nebo více předchozích antiretrovirových terapeutických režimech obsahujících nejméně jeden PI, NRTI a NNRTI. U randomizovaných pacientů představoval průměrný čas předchozí antiretrovirové expozice 138 týdnů pro PI, 281 týdnů pro NRTI a 85 týdnů pro NNRTI. Při

zahájení 34% pacientů dostávalo PI a 60% dostávalo NNRTI. 15 ze 120 pacientů (13%) v léčebné větvi REYATAZ + ritonavir a 17 ze 123 pacientů (14%) větve lopinavirové + ritonavirové mělo 4 nebo více PI substitucí L10, M46, I54, V82, I84 a L90. U 32% pacientů ve studii byl nalezen virový kmen s méně než dvěma substitucemi NRTI.

Primárním cílovým parametrem byl průměrný časový rozdíl ve změnách hodnot HIV RNA proti výchozím hodnotám v průběhu 48 týdnů (Tabulka 6).

**Tabulka 6: Výsledky účinnosti v týdnu 48[a] a v týdnu 96 (studie 045)**

| Parametr | ATV/RTV[b] (300 mg/ 100 mg jednou denně) n=120 | | LPV/RTV[c] (400 mg/ 100 mg dvakrát denně) n=123 | | Průměrný rozdíl v čase ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI[d]] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Týden 48 | Týden 96 | Týden 48 | Týden 96 | Týden 48 | Týden 96 |
| **Průměrná změna HIV RNA od výchozí hodnoty, $log_{10}$ kopií/ml** | | | | | | |
| Všichni pacienti | -1,93 (n = 90[e]) | -2,29 (n=64) | -1,87 (n=99) | -2,08 (n=65) | 0,13 [-0,12, 0,39] | 0,14 [-0,13, 0,41] |
| **HIV RNA < 50 kopií/ml, %[f] (respondent/hodnotitelný)** | | | | | | |
| Všichni pacienti | 36 (43/120) | 32 (38/120) | 42 (52/123) | 35 (41/118) | NA | NA |
| **HIV RNA < 50 kopií/ml z vybraných výchozích substitucí PI,[f, g] % (respondent/hodnotitelný)** | | | | | | |
| 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 |
| **Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/$mm^3$** | | | | | | |
| Všichni pacienti | 110 (n=83) | 122 (n=60) | 121 (n=94) | 154 (n=60) | NA | NA |

[a] Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 337 buněk/$mm^3$ (rozmezí: 14 až 1 543 buněk/$mm^3$) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,4 $log_{10}$ kopií/ml (rozmezí: 2,6 až 5,88 $log_{10}$ kopií/ml).
[b] ATV/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).
[c] LPV/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).
[d] Interval spolehlivosti.
[e] Počet hodnotitelných pacientů.
[f] Analýza "intent-to-treat", s chybějícími hodnotami považovanými za selhání. Respondenti na LPV/RTV, kteří dokončili léčbu před týdnem 96, byli z analýzy týdne 96 vyřazeni. Procento pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml bylo 53 % a 43 % pro ATV/RTV a 54 % a 46 % pro LPV/RTV v týdnech 48 a 96.
[g] Zvolené substituce zahrnovaly jakoukoliv změnu na pozicích L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, a L90 (0-2, 3, 4 nebo více) od výchozích hodnot.
NA = nepoužitelné (not applicable).

Během 48 týdnů léčby průměrné změny od výchozích hladin HIV RNA byly pro REYATAZ + ritonavir a pro lopinavir + ritonavir podobné (ne však horší). Shodné výsledky byly získány pomocí analytické metody použité při posledním sledování (průměrný časový rozdíl 0,11, 97,5% interval konfidence [-0,15, 0,36]). Podle „as-treated“ analýzy, vyjímaje chybějící hodnoty, byly podíly pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml (< 50 kopií/ml) ve větvi REYATAZ +ritonavir 55 % (40 %) a ve větvi lopinavir + ritonavir 56 % (46 %).

Během 96 týdnů léčby průměrné změny HIV RNA oproti výchozím hodnotám pro REYATAZ + ritonavir a pro lopinavir+ritonavir splnily kritéria pro neinferioritu na základě pozorovaných případů. Shodné výsledky byly získány pomocí analytické metody použité při posledním sledování. Podle „as-treated“ analýzy s vyjmutím chybějících hodnot byl podíl pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml (< 50 kopií/ml) pro REYATAZ + ritonavir 84 % (72 %) a pro lopinavir+ritonavir 82 % (72 %). Je důležité poukázat na to, že v době 96týdenní analýzy zůstalo ve studii 48 % všech pacientů.

Ukázalo se, že REYATAZ se sachinavirem je méně účinný než lopinavir + ritonavir.

*Pediatrická populace*
Zhodnocení farmakokinetiky, bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti přípravku REYATAZ bylo provedeno na základě údajů z otevřené, multicentrické klinické studie AI424-020 vedené u pacientů ve věku od 3 měsíců až do 21 let. Celkem v této studii 182 pediatrických pacientů (81 dosud bez antiretrovirové léčby a 101 s předchozí antiretrovirovou terapií) dostávalo jednou denně REYATAZ (tobolky nebo prášek) s ritonavirem nebo bez ritonaviru, v kombinaci s dvěma NRTI.

Klinické údaje získané z této studie nejsou dostatečné, aby podpořily užívání atazanaviru (s nebo bez ritonaviru) u dětí mladších 6 let.

Údaje o účinnosti pozorované u 41 dětských pacientů od 6 let až do věku 18 let, kteří dostávali REYATAZ tobolky s ritonavirem jsou uvedeny v Tabulce 7. U dětských dosud neléčených pacientů byl průměrný výchozí počet buněk CD4 344 buněk/mm$^3$ (rozmezí: 2 až 800 buněk/ mm$^3$) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,67 $\log_{10}$ kopií/ml (rozmezí: 3,70 až 5,00 $\log_{10}$ kopií/ml). U již léčených pediatrických pacientů byl průměrný výchozí počet buněk CD4 522 buněk/mm$^3$ (rozmezí: 100 až 1157 buněk/ mm$^3$) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,09 $\log_{10}$ kopií/ml (rozmezí: 3,28 až 5,00 $\log_{10}$ kopií/ml).

**Tabulka 7: Výsledky účinnosti (pediatričtí pacienti ve věku 6 let až do 18 let) v týdnu 48 (Studie AI424-020)**

| **Parametr** | **Dosud neléčení pacienti REYATAZ tobolky/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně) n=16** | **Pacienti již léčení REYATAZ tobolky/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně) n=25** |
|---|---|---|
| **HIV RNA < 50 kopií/ml, %[a]** | | |
| Všichni pacienti | 81 (13/16) | 24 (6/25) |
| **HIV RNA < 400 kopií/ml, %[a]** | | |
| Všichni pacienti | 88 (14/16) | 32 (8/25) |
| **Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm$^3$** | | |
| Všichni pacienti | 293 (n=14[b]) | 229 (n=14[b]) |
| **HIV RNA < 50 kopií/ml z vybraných výchozích substitucí PI,[c] % (respondent/hodnotitelný[d])** | | |
| 0-2 | NA | 27 (4/15) |
| 3 | NA | - |
| ≥ 4 | NA | 0 (0/3) |

[a] Analýza "Intent-to-treat" s chybějícími hodnotami považovanými za selhání.
[b] Počet hodnotitelných pacientů.
[c] PI hlavní L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY,I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI méně závažné: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.
[d] Zahrnuje pacienty s výchozími hodnotami rezistence.
NA = nepoužitelné (not applicable).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika atazanaviru byla hodnocena u zdravých dospělých dobrovolníků a HIV-infikovaných pacientů. Mezi oběma skupinami byly nalezeny signifikantní rozdíly. Farmakokinetika atazanaviru byla nelineární povahy.

*Absorpce:* u HIV infikovaných pacientů (n = 33, kombinované studie) opakované dávky přípravku REYATAZ 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru podávané jednou denně s jídlem vedly ke geometrickému průměru (CV%) hodnoty $C_{max}$ pro atazanavir 4 466 (42 %) ng/ml, čehož bylo dosaženo přibližně za 2,5 hodiny. Geometrický průměr (CV%) pro hodnoty atazanaviru $C_{min}$ a AUC byl 654 (76 %) ng/ml, resp. 44 185 (51 %) ng•h/ml.

U pacientů infikovaných HIV (n = 13) vedly opakované dávky přípravku REYATAZ 400 mg (bez ritonaviru) jednou denně s jídlem ke geometrickému průměru (CV%) atazanaviru $C_{max}$ 2 298 (71) ng/ml, s časem dosažení $C_{max}$ přibližně 2,0 hodiny. Geometrický průměr (CV%) atazanaviru byl pro $C_{min}$ 120 (109) ng/ml a pro AUC 14 874 (91) ng•h/ml.

Vliv stravy: souběžné podávání přípravku REYATAZ a ritonaviru s jídlem optimalizovalo biologickou dostupnost atazanaviru. Souběžné podání jedné dávky 300 mg přípravku REYATAZ a dávky 100 mg ritonaviru vedlo k 33% zvýšení hodnoty AUC a k 40% zvýšení jak $C_{max}$, tak i 24hodinové koncentrace atazanaviru ve srovnání se stavem nalačno. Souběžné podání s jídlem o vysokém obsahu tuku neovlivnilo hodnotu AUC atazanaviru ve srovnání se stavem nalačno a hodnota $C_{max}$ byla pod 11 % hodnoty nalačno. Hodnota 24hodinové koncentrace po vysoce tučném jídlu byla zvýšena zhruba o 33 % vzhledem k opožděné absorpci; medián $T_{max}$ se zvýšil z 2,0 na 5,0 hodin. Podání přípravku REYATAZ s ritonavirem buď s lehkým jídlem nebo s jídlem o vysokém obsahu tuku snížilo koeficient změny AUC a $C_{max}$ na přibližně 25 % v porovnání se stavem nalačno. Aby se zlepšila biologická dostupnost a minimalizovala variabilita, má se REYATAZ užívat s jídlem.

*Distribuce:* atazanavir se vázal asi z 86 % na lidské sérové proteiny v koncentračním rozsahu 100 až 10 000 ng/ml. Atazanavir se vázal jak na alfa-1-acidoglykoprotein (AAG) tak na albumín v podobném rozsahu (89 % a 86 % při 1 000 ng/ml). Ve studii opakovaného podávání HIV-infikovaným pacientům byl po podávání dávky 400 mg jednou denně spolu s lehkým jídlem po dobu 12 týdnů atazanavir nalezen v cerebrospinálním moku a ve spermatu.

*Metabolizmus:* studie na lidech a *in vitro* studie s použitím lidských jaterních mikrozomů prokázaly, že atazanavir je metabolizován izoenzymem CYP3A4 na metabolity oxygenací. Metabolity se poté vylučují do žluče buď jako volné nebo jako metabolity glukuronidované. Další méně významné metabolické cesty představuje N-dealkylace a hydrolýza. V plazmě byly určeny dva méně významné metabolity atazanaviru. Žádný z metabolitů nevykazoval *in vitro* antivirovou aktivitu.

*Eliminace:* po podání jednotlivé 400 mg dávky $^{14}C$-atazanaviru se ve stolici a v moči zjistilo 79% a 13% celkové radioaktivity. Přibližně 20% a 7% podaného léčiva bylo ve stolici a v moči nalezeno v nezměněné podobě. Průměrná exkrece nezměněného léčiva močí po 2týdenním podávání 800 mg jednou denně představovala 7%. U pacientů infikovaných HIV virem (n = 33, kombinované studie) byl průměrný poločas v rámci dávkovacího intervalu atazanaviru 12 hodin v rovnovážném stavu po podání 300 mg denně se 100 mg ritonaviru jednou denně, s lehkým jídlem.

Zvláštní skupiny populace

*Porucha funkce ledvin*: u zdravých subjektů bylo ledvinami vyloučeno přibližně 7% atazanaviru z podané dávky v nezměněné podobě. Nejsou k dispozici žádná farmakokinetická data získaná od pacientů s renální insuficiencí, kteří užívali přípravek REYATAZ s ritonavirem. REYATAZ (bez ritonaviru) byl hodnocen u dospělých pacientů se závažným renálním poškozením (n=20), včetně pacientů na hemodialýze, při opakovaném podávání dávky 400 mg jednou denně. Ačkoliv tato studie měla některá omezení (např. koncentrace volné látky nebyly sledovány), výsledky naznačily, že farmakokinetické parametry atazanaviru byly sníženy o 30% až 50% u pacientů na hemodialýze oproti pacientům s normální funkcí ledvin. Mechanizmus tohoto poklesu není znám. (Viz body 4.2 a 4.4)

*Porucha funkce jater*: atazanavir se primárně metabolizuje a vylučuje játry. REYATAZ (bez ritonaviru) byl hodnocen u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (14 pacientů s Child-Pugh třídy B a 2 pacienti s Child-Pugh třídy C) po jedné dávce 400 mg. Průměrný $AUC_{(0-\infty)}$ byl o 42% vyšší u pacientů s poruchou funkce jater než u zdravých jedinců. Průměrný biologický poločas atazanaviru u pacientů s poruchou funkce jater byl 12,1 hodin ve srovnání s 6,4 hodinami u zdravých subjektů. Nebyl sledován dopad poškozené funkce jater na farmakokinetiku atazanaviru v dávce 300 mg s ritonavirem. Očekávají se zvýšené koncentrace atazanaviru podaného s nebo bez ritonaviru u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

*Věk/pohlaví:* studie farmakokinetiky atazanaviru, která proběhla u 59 zdravých mužů a žen (29 mladých, 30 starších) neprokázala klinicky významné rozdíly mezi osobami různého věku nebo pohlaví.

*Rasa:* farmakokinetická analýza vzorků populace získaných z klinických studií fáze II prokázala, že neexistuje rasové ovlivnění farmakokinetiky atazanaviru.

*Těhotenství:*
Farmakokinetická data u žen infikovaných HIV užívajících REYATAZ tvrdé tobolky s ritonavirem jsou uvedená v tabulce 8.

**Tabulka 8: Farmakokinetika ustáleného stavu atazanaviru s ritonavirem u HIV infikovaných sytých těhotných žen**

| | **atazanavir 300 mg s ritonavirem 100 mg** | | |
|---|---|---|---|
| **Farmakokinetický parametr** | **2. trimestr** (n=9) | **3. trimestr** (n=20) | **po porodu**[a] (n=36) |
| $C_{max}$ ng/ml geometrický průměr (CV%) | 3729,09 (39) | 3291,46 (48) | 5649,10 (31) |
| AUC ng•h/ml geometrický průměr (CV%) | 34399,1 (37) | 34251,5 (43) | 60532,7 (33) |
| $C_{min}$ ng/ml[b] geometrický průměr (CV%) | 663,78 (36) | 668,48 (50) | 1420,64 (47) |

[a] Bylo zjištěno, že vrcholová koncentrace atazanaviru a jeho plochy pod křivkami (AUC) byly přibližně o 26-40 % vyšší v období po porodu (4.-12. týden) než hodnoty, které byly dříve nalezeny u HIV infikovaných netěhotných pacientek. Minimální plazmatické koncentrace atazanaviru byly přibližně 2x vyšší v období po porodu ve srovnání s hodnotami dříve pozorovanými u HIV infikovaných netěhotných pacientek.
[b] $C_{min}$ je koncentrace po 24 hodinách po podání.

*Pediatrická populace*
Byla pozorována tendence k vyšší clearance u mladších dětí po normalizaci na tělesnou hmotnost. Jako výsledek byl pozorován vyšší poměr mezi vrcholovými koncentracemi a minimálními koncentracemi na konci dávkovacího intervalu; ačkoliv při doporučeném dávkování se očekávají geometrické průměry expozice atazanaviru ($C_{min}$, $C_{max}$ a AUC) u pediatrických pacientů podobné jako ty pozorované u dospělých.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity opakovaných dávek, prováděných na myších, potkanech a psech, byly nálezy týkající se atazanaviru obecně vázány na játra a zahrnovaly obvykle minimální až střední zvýšení sérového bilirubinu a jaterních enzymů, hepatocelulární vakuolizaci a hypertrofii, a - pouze u myších samic- nekrózu jednotlivých jaterních buněk. Systémové expozice atazanaviru u myších samců, potkanů a psů dávkami spojenými s hepatickými změnami, byly přinejmenším stejné jako ty, které byly nalezeny u lidí při dávkách 400 mg jednou denně. Expozice atazanaviru, která u myších samic vyvolávala nekrózu jednotlivých buněk byla 12krát vyšší, než expozice u lidí při dávce 400 mg jednou denně. Minimální až mírný vzestup cholesterolu v séru a glukosy byl zaznamenán u potkanů, ale ne u myší a psů.

Ve studiích *in vitro*, při koncentraci atazanaviru (30 µM) odpovídající 30násobku $C_{max}$ koncentrace nevázaného léčiva u lidí, byly draslíkové kanály klonovaných lidských kardiocytů (hERG) inhibovány z 15 %. Podobné koncentrace atazanaviru ve studii s králičími Purkyňovými vlákny prodloužily dobu trvání akčního potenciálu ($APD_{90}$) o 13 %. Elektrokardiografické změny (sinusová bradykardie, prodloužení PR intervalu, prodloužení QT intervalu a rozšíření QRS komplexu) byly pozorovány jen v počáteční 2týdenní studii perorální toxicity uskutečněné na psech. Následné 9měsíční studie

perorální toxicity na psech neprokázaly elektrokardiografické změny související s lékem. Klinická relevance těchto neklinických dat není známa. Potenciální účinky tohoto léčiva na srdce u lidí nelze vyloučit (viz body 4.4 a 4.8). Možnost prodloužení PR intervalu je nutno brát v úvahu při předávkování (viz bod 4.9).

Ve studii fertility a časných embryonálních vývojových stádií u potkanů změnil atazanavir cyklus říje bez efektu na páření nebo fertilitu. Žádné teratogenní vlivy nebyly pozorovány u potkanů a králíků při dávkách pro matku již toxických. Ve studii na březích samicích králíka byly pozorovány u mrtvých nebo skonávajících samiček těžké žaludeční a intestinální léze při podávání dávek samicím, které 2-4 krát převyšovaly nejvyšší dávky podávané ve studii sledující rozhodující stadia embryonálního vývoje. Při hodnocení vlivu atazanaviru na pre- a postnatální vývoj u potkanů bylo zjištěno, že dávky, pro samice již toxické, způsobovaly přechodné snížení hmotnosti mláďat. Systémová expozice atazanaviru při podávání dávek, které byly již pro samice toxické, byla přinejmenším stejná nebo o něco vyšší než ta, která byla zjištěna u lidí při podávání 400 mg jednou denně.

Atazanavir byl negativní v Amesově testu reverzní mutace, ale indukoval chromozomální aberace *in vitro* jak bez, tak i s metabolickou aktivací. V *in vivo* studiích na potkanech atazanavir neovlivňoval mikrojádra v kostní dřeni, nepoškozoval DNA v duodenu (comet assay) nebo neočekávanou DNA reparaci v játrech při plazmatických a tkáňových koncentracích, převyšující ty, které byly klastogenní *in vitro*.

V dlouhodobých studiích kancerogenity atazanaviru na myších a potkanech byl pozorován zvýšený výskyt benigních jaterních adenomů pouze u myších samiček. Zvýšený výskyt benigních jaterních adenomů u myších samiček je pravděpodobně následek cytotoxických změn, manifestujících se jako prostá nekróza buněk a tento nález je považován za irelevantní u lidí při zamýšlených terapeutických expozicích. U myších samců a potkanů nebyly žádné známky kancerogenního působení nalezeny.

Atazanavir zvyšoval *in vitro* opacitu hovězí rohovky ve studii dráždivosti očí, což naznačuje, že by mohl mít v přímém styku s očima dráždivé účinky.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

REYATAZ 200 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky: krospovidon, monohydrát laktosy, magnesium-stearát

Obal tobolky: želatina, indigokarmín (E132), oxid titaničitý (E171)

Bílý inkoust obsahuje: šelak, oxid titaničitý (E171), koncentrovaný roztok amoniaku, propylenglykol, simetikon

REYATAZ 300 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky: krospovidon, monohydrát laktosy, magnesium-stearát

Obal tobolky: želatina, červený oxid železitý, černý oxid železitý, žlutý oxid železitý, indigokarmín (E132), oxid titaničitý (E171)

Bílý inkoust obsahuje: šelak, oxid titaničitý (E171), koncentrovaný roztok amoniaku, propylenglykol, simetikon

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

REYATAZ 200 mg tvrdé tobolky

Jedna krabička obsahuje HDPE lahvičku nebo tři lahvičky z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem. Jedna lahvička obsahuje 60 tvrdých tobolek.

Jedna krabička obsahuje 60 x 1 tobolku, 10 jednotlivých blistrů - jeden 6 tobolek v perforovaném Al/Al blistru.

REYATAZ 300 mg tvrdé tobolky

Jedna krabička obsahuje HDPE lahvičku nebo tři lahvičky z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem. Jedna lahvička obsahuje 30 tvrdých tobolek.

Jedna krabička obsahuje 30 x 1 tobolku, 5 jednotlivých blistrů - jeden 6 tobolek v perforovaném Al/Al blistru.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 6. února 2009

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu/.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

REYATAZ 50 mg perorální prášek

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček 1,5 g perorálního prášku obsahuje 50 mg atazanaviru (jako atazanavir-sulfát).

Pomocné látky se známým účinkem: 63 mg aspartamu; 1305,15 mg sacharózy v jednom sáčku (1,5 g perorálního prášku).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální prášek.
Bílý až světle žlutý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

REYATAZ perorální prášek podávaný společně s nízkou dávkou ritonaviru je určen k antiretrovirové léčbě HIV-1 infikovaných pediatrických pacientů od 3 měsíců věku s tělesnou hmotností více než 5 kg v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky (viz bod 4.2).

Na základě dostupných virologických a klinických údajů u dospělých pacientů se neočekává přínos u pacientů s výskytem kmenů rezistentních na více inhibitorů proteázy (≥ 4 PI mutací). Volba léku REYATAZ u již léčených dospělých a dětských pacientů má záviset na individuální virové rezistenci a pacientově předchozí léčbě (viz body 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie má být zahájena lékařem majícím zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

*Pediatričtí pacienti (od 3 měsíců věku s tělesnou hmotností více než 5 kg)*
Dávka atazanaviru ve formě perorálního prášku a ritonaviru se u dětských pacientů stanoví dle tělesné hmotnosti, jak ukazuje Tabulka 1. REYATAZ perorální prášek se musí užívat společně s ritonavirem a jídlem.

**Tabulka 1: Dávka u dětských pacientů[a] (od 3 měsíců věku s tělesnou hmotností více než 5 kg) přípravku REYATAZ perorální prášek s ritonavirem**

| Tělesná hmotnost (kg) | Dávka přípravku REYATAZ jednou denně | Dávka ritonaviru jednou denně |
|---|---|---|
| Nejméně 5 až méně než 15 | 200 mg (4 sáčky[b]) | 80 mg[c] |
| Nejméně 15 až méně než 35 | 250 mg (5 sáčků[b]) | 80 mg[c] |
| Nejméně 35 | 300 mg (6 sáčků[b]) | 100 mg[d] |

[a] Pro pediatrické pacienty platí stejná doporučení ohledně načasování a maximálních dávek souběžně podávaných inhibitorů protonové pumpy a antagonistů $H_2$-receptorů jako u dospělých (viz bod 4.5).
[b] Jeden sáček obsahuje 50 mg atazanaviru.

[c] Ritonavir perorální roztok.
[d] Ritonavir perorální roztok či tobolka/tableta.

REYATAZ tobolky jsou k dispozici pro pediatrické pacienty od 6 let věku s tělesnou hmotností nejméně 15 kg, kteří jsou schopni polykat tobolky (viz souhrn údajů o přípravku pro REYATAZ tobolky). Doporučuje se přechod z přípravku REYATAZ perorální prášek na REYATAZ tobolky, jakmile jsou pacienti schopni důsledně polykat tobolky.

Při přechodu na jinou formu podávání může být potřebná změna v dávkování. Prostudujte tabulku dávkování pro konkrétní typ složení (viz souhrn údajů o přípravku pro REYATAZ tobolky).

Zvláštní populace

*Porucha funkce ledvin*
Nevyžadují úpravu dávkování. REYATAZ s ritonavirem se nedoporučuje u pacientů podstupujících hemodialýzu (viz body 4.4 a 5.2).

*Porucha funkce jater*
Podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem nebylo u pacientů s poruchou funkce jater sledováno. REYATAZ s ritonavirem vyžaduje u pacientů s lehkou poruchou funkce jater opatrnost. REYATAZ s ritonavirem se nesmí podávat pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

*Těhotenství a období po porodu*
Během druhého a třetího trimestru těhotenství:
REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru nemusí vždy zajistit dostatečnou expozici atazanaviru, zejména pokud aktivita atazanaviru nebo celého léčebného režimu může být problematická z důvodu rezistence na přípravek. Protože jsou dostupné pouze omezené údaje a z důvodu variability mezi těhotnými pacientkami, je možné zvážit monitorování léčby, aby byla zajištěna adekvátní expozice.

Riziko dalšího snížení expozice atazanaviru lze očekávat, pokud se atazanavir podává s léčivými přípravky, o kterých je známo, že snižují jeho expozici (např. tenofovir-disoproxil nebo antagonisté $H_2$ receptoru).

- Jestliže je třeba podat tenofovir-disoproxil nebo antagonistu $H_2$-receptoru, lze zvážit zvýšení dávky přípravku REYATAZ na 400 mg s ritonavirem 100 mg společně s monitorováním léčby (viz body 4.6 a 5.2).
- Užívání přípravku REYATAZ s ritonavirem těhotnými pacientkami, které užívají jak tenofovir-disoproxil, tak antagonistu $H_2$-receptoru, se nedoporučuje.

V období po porodu:
Po případném snížení expozice atazanaviru ve druhém a třetím trimestru mohou být expozice atazanaviru během prvních dvou měsíců po porodu zvýšeny (viz bod 5.2). Proto mají být pacientky po porodu pečlivě sledovány kvůli nežádoucím účinkům.

- Během této doby mají pacientky po porodu pokračovat ve stejném doporučeném dávkování, které platí pro netěhotné pacientky, včetně těch, které souběžně užívají léčivé přípravky známé svým vlivem na expozici atazanaviru (viz bod 4.5).

*Pediatričtí pacienti (méně než 3 měsíce věku)*
REYATAZ nebyl studován u dětí mladších než 3 měsíce a nemá jim být z bezpečnostních důvodů podáván, zejména vzhledem k potenciálnímu riziku kernikteru.

Způsob podání

Perorální podání.

REYATAZ perorální prášek se má užívat/podávat současně s jídlem (např. jablečná přesnídávka či jogurt) nebo s pitím (např. mléko, kojenecká výživa či voda) dětem, které mohou pít ze šálku.

Mladším kojencům (mladším než 6 měsíců), kteří nemohou jíst pevnou stravu nebo pít ze šálku, má být REYATAZ perorální prášek smíchán s kojeneckou výživou a podán perorální stříkačkou, kterou lze získat od lékárníka. Podávání přípravku REYATAZ společně s kojeneckou výživou s použitím kojenecké lahve se nedoporučuje, protože nemusí dojít k užití celé dávky.

Podrobnější informace ohledně podávání přípravku REYATAZ perorální prášek a pokyny pro podávání viz bod 6.6.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se středně těžkou až těžkou jaterní insuficiencí (viz body 4.2 a 4.4).

Souběžné podávání přípravku se simvastatinem nebo lovastatinem (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku s inhibitorem PDE5 sildenafilem, pokud se užívá pouze k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) (viz bod 4.5). Souběžné podávání sildenafilu k léčbě erektilní dysfunkce viz body 4.4 a 4.5.

Souběžné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty izoformy CYP3A4 cytochromu P450, a které mají úzkou terapeutickou šíři (jako např. kvetiapin, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, chinidin, lurasidon, bepridil, triazolam, midazolam podávaný perorálně (upozornění týkající se parenterálně podávaného midazolamu viz bod 4.5), lomitapid a námelové alkaloidy, zejména ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin) (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A4 kvůli možné ztrátě terapeutického efektu a možnému rozvoji rezistence (např. rifampicin, třezalka tečkovaná, apalutamid, enkorafenib, ivosidenib, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin) (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s přípravky obsahujícími grazoprevir, včetně fixní kombinace dávek elbasviru/grazopreviru (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru (viz bod 4.5).

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Souběžné podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem v dávkách vyšších než 100 mg jednou denně nebylo klinicky vyhodnoceno. Užití vyšších dávek ritonaviru může změnit bezpečnostní profil atazanaviru (kardiální účinky, hyperbilirubinemie), a proto se nedoporučuje. Pouze je-li atazanavir s ritonavirem podáván spolu s efavirenzem, je možné zvážit zvýšení dávky ritonaviru na 200 mg jednou denně. Tato situace si vyžaduje pečlivé klinické monitorování (viz Interakce s jinými léčivými přípravky níže).

<u>Pacienti se zdravotními potížemi</u>

*Porucha funkce jater*
Atazanavir se primárně metabolizuje v játrech a u pacientů s poruchou funkce jater byly pozorovány jeho zvýšené koncentrace v plazmě (viz body 4.2 a 4.3). Bezpečnost a účinnost přípravku REYATAZ nebyla u pacientů s výrazným primárním postižením jater stanovena. Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C, léčení kombinací antiretrovirových přípravků, mají zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních nežádoucích účinků postihujících játra. V případě souběžně probíhající antivirové léčby hepatitidy B nebo C, přečtěte si, prosím, příslušné souhrny údajů o přípravku pro tyto léky (viz bod 4.8).

U pacientů s již existující jaterní dysfunkcí, včetně chronické aktivní hepatitidy, je po dobu kombinované antiretrovirové terapie četnost funkčních jaterních abnormalit zvýšena, a proto mají být monitorováni podle zásad správné klinické praxe. Objeví-li se u těchto pacientů známky zhoršování jaterní choroby, je nutné zvážit přerušení nebo ukončení léčby.

*Porucha funkce ledvin*
U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Avšak u pacientů na hemodialýze se podávání přípravku REYATAZ nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

*Prodloužení QT intervalu*
V klinických studiích s přípravkem REYATAZ bylo pozorováno, na velikosti dávky závislé, asymptomatické prodloužení PR intervalu. Pozornost vyžaduje užití léků, o nichž je známo, že mohou prodloužení PR vyvolat. Podávání přípravku REYATAZ pacientům s již existujícími převodními poruchami (atrioventrikulární blok II. a vyššího stupně nebo blok ramének) vyžaduje zvýšenou opatrnost a je možné jen za předpokladu, že prospěch převažuje možné riziko (viz bod 5.1). Zvláštní pozornost má být věnována pacientům, kterým je přípravek REYATAZ předepisován spolu s léčivými přípravky, které mohou prodlužovat QT interval a/nebo pacientům s preexistujícími rizikovými faktory (bradykardie, vrozený dlouhý QT interval, elektrolytová dysbalance), (viz body 4.8 a 5.3).

*Pacienti s hemofilií*
U pacientů s hemofilií typu A a B, léčenými inhibitory proteáz, byly zaznamenány případy zvýšeného krvácení včetně spontánně vzniklých kožních hematomů a hemartros. Některým pacientům byl podán navíc faktor VIII. U více než poloviny hlášených případů léčba inhibitory proteáz pokračovala nebo byla po přerušení znovu nasazena. Předpokládá se kauzální vztah, ačkoliv mechanizmus vzniku nebyl osvětlen. Hemofilici proto mají být na možnost zvýšeného krvácení upozorněni.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

V klinických studiích bylo prokázáno, že REYATAZ s ritonavirem vyvolává dyslipidemii nižšího rozsahu než lopinavir s ritonavirem, a to jak u dosud neléčených pacientů (studie 138), tak u pacientů již léčených (studie 045) (viz bod 5.1).

Hyperbilirubinemie

U pacientů léčených přípravkem REYATAZ se objevily případy reverzibilního zvýšení nepřímého (nekonjugovaného) bilirubinu, souvisejícího s inhibicí UDP-glukuronosyltransferázy (UGT) (viz bod 4.8). Je-li u pacientů, kteří dostávají přípravek REYATAZ, zvýšení bilirubinu provázeno zvýšením jaterních aminotransferáz, je nutné posoudit, zda to nemá jiný etiologický původ. Pokud projevy ikteru nebo ikteru sklér jsou pro pacienta nepřijatelné, je možné zvážit alternativní antiretrovirovou léčbu místo podávání přípravku REYATAZ. Snížení dávky atazanaviru se nedoporučuje, protože může vést ke ztrátě terapeutického efektu a rozvoji rezistence.

Indinavir je rovněž spojován s nepřímou (nekonjugovanou) hyperbilirubinemií, díky inhibici UGT. Kombinace REYATAZ + indinavir nebyly zkoumány a souběžné podávání těchto přípravků se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Cholelitiáza

U pacientů léčených přípravkem REYATAZ byla hlášena cholelitiáza (viz bod 4.8). Některé pacienty bylo nutno hospitalizovat kvůli další léčbě a někteří pacienti měli komplikace. Pokud se objeví známky nebo příznaky cholelitiázy, lze zvážit dočasné přerušení nebo ukončení léčby.

Chronické onemocnění ledvin

Během postmarketingového sledování bylo u pacientů infikovaných HIV užívajících atazanavir v kombinaci s ritonavirem nebo bez něj hlášeno chronické onemocnění ledvin. Rozsáhlá prospektivní observační studie prokázala souvislost mezi zvýšenou incidencí chronického onemocnění ledvin a kumulativní expozicí léčebnému režimu obsahujícímu atazanavir/ritonavir u pacientů infikovaných HIV s iniciálně normální eGFR. Tato souvislost byla pozorována nezávisle na expozici tenofovir-disoproxil-fumarátu. Pravidelné monitorování renálních funkcí pacientů se má provádět po celou dobu trvání léčby (viz bod 4.8).

Nefrolitiáza

U pacientů léčených přípravkem REYATAZ byla hlášena nefrolitiáza (viz bod 4.8). Některé pacienty bylo nutno hospitalizovat kvůli další léčbě a někteří pacienti měli komplikace. V některých případech byla nefrolitiáza spojena s akutním renálním selháním nebo s renální insuficiencí. Pokud se objeví známky nebo příznaky nefrolitiázy, lze zvážit dočasné přerušení nebo ukončení léčby

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, CART) se u HIV infikovaných pacientů s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogeny *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Vyrážka a s ní spojené syndromy

Vyrážky jsou obvykle mírné až středně závažné makulopapulární kožní exantémy, které se objevují během prvních 3 týdnů od zahájení terapie přípravkem REYATAZ.

Při používání přípravku REYATAZ byly hlášeny Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), erythema multiforme, toxické kožní exantémy a léková vyrážka s eosinofilií a systémovými projevy (DRESS). Pacienti mají být seznámeni s těmito známkami a příznaky a kožní reakce se musejí pečlivě monitorovat. Léčba přípravkem REYATAZ se musí ukončit, pokud se objeví závažné formy vyrážky.

Nejlepšími způsoby, jak zvládnout tyto účinky, jsou včasná diagnóza a okamžité přerušení léčby kterýmkoliv podezřelým přípravkem. Pokud se u pacienta rozvine syndrom SJS nebo DRESS spojený s užíváním přípravku REYATAZ, nesmí být léčba přípravkem REYATAZ znovu zahájena.

Interakce s jinými léky

Podávání kombinace přípravku REYATAZ s atorvastatinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku REYATAZ s nevirapinem nebo efavirenzem se nedoporučuje (viz bod 4.5).
Pokud situace vyžaduje souběžné podávání přípravku REYATAZ s NNRTI, lze zvážit kombinaci s efavirenzem a zvýšení dávky přípravku REYATAZ na 400 mg a dávky ritonaviru na 200 mg, za pečlivého klinického monitorování.

Atazanavir je metabolizován zejména prostřednictvím CYP3A4. Souběžné podávání přípravku REYATAZ a léků indukujících CYP3A4 se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Inhibitory PDE5 užívané k léčbě erektilní dysfunkce: obzvláštní pozornosti je zapotřebí, pokud jsou inhibitory PDE5 (sildenafil, tadalafil nebo vardenafil) předepsány k léčbě erektilní dysfunkce u pacientů užívajících REYATAZ při souběžně podávané nízké dávce ritonaviru. Při souběžném podávání přípravku REYATAZ s těmito léčivými přípravky lze očekávat značné zvýšení jejich koncentrací, což může být spojeno s rozvojem nežádoucích účinků souvisejících s PDE5, jako je hypotenze, zrakové změny a priapismus (viz bod 4.5).

Souběžné podávání vorikonazolu a přípravku REYATAZ s ritonavirem se nedoporučuje, pokud zhodnocení přínosu a rizika neopravňuje použití vorikonazolu.

U většiny pacientů lze očekávat snížení expozice jak vorikonazolu, tak atazanaviru. U malého počtu pacientů bez funkční alely CYP2C19 lze očekávat významně zvýšenou expozici vorikonazolu (viz bod 4.5).

Souběžné podávání REYATAZ a ritonaviru a flutikasonu nebo jiných glukokortikoidů, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Souběžné užívání salmeterolu a přípravku REYATAZ/ritonaviru může způsobit zvýšení kardiovaskulárních nežádoucích účinků spojených se salmeterolem. Souběžné podávání salmeterolu a přípravku REYATAZ se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Absorpce atazanaviru může být snížena v situacích, kdy je zvýšeno pH žaludku, a to bez ohledu na příčinu.

Souběžné podávání REYATAZ s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Jestliže je kombinace REYATAZ s inhibitory protonové pumpy posouzena jako nezbytná, doporučuje se pečlivé klinické sledování v kombinaci se zvýšením dávky REYATAZ na 400 mg a 100 mg ritonaviru; dávky inhibitorů protonové pumpy srovnatelné s 20 mg omeprazolu se nemají překročit.

Souběžné podávání přípravku REYATAZ/ritonaviru a další hormonální antikoncepce nebo perorální antikoncepce obsahující progestogeny kromě norgestimátu nebylo studováno, a proto je třeba se toho vyvarovat (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

*Bezpečnost*
Asymptomatické prodloužení PR intervalu bylo častější u pediatrických pacientů než u dospělých. U pediatrických pacientů byl hlášen asymptomatický první a druhý stupeň AV bloku (viz bod 4.8). Opatrnosti je třeba při užívání léčivých přípravků, o kterých je známo, že mohou způsobit prodloužení PR. U dětských pacientů s již existujícími problémy převodu (druhý nebo vyšší stupeň atrioventrikulárního bloku nebo komplexní blokády Tawarova raménka) se má REYATAZ užívat s opatrností a pouze tehdy, pokud prospěch převáží riziko. Na základě přítomnosti klinických nálezů (např. bradykardie) se doporučuje monitorovat srdeční funkci.

*Účinnost*
Atazanavir/ritonavir není účinný u virových kmenů nesoucích mnohočetné mutace pro rezistenci.

Pomocné látky

*Fenylketonurie*
REYATAZ perorální prášek obsahuje aspartam jako sladidlo. Aspartam je zdrojem fenylalaninu, a proto nemusí být vhodný pro osoby s fenylketonurií.

*Diabetická populace*
REYATAZ perorální prášek obsahuje 1 305,15 mg sacharózy v jednom sáčku. Dle doporučeného pediatrického dávkování REYATAZ perorální prášek obsahuje 3 915,45 mg sacharózy na 150 mg atazanaviru, 5 220,60 mg sacharózy na 200 mg atazanaviru, 6 525,75 mg sacharózy na 250 mg atazanaviru a 7 830,90 mg sacharózy na 300 mg atazanaviru. To je třeba vzít v úvahu u pacientů s diabetem mellitem. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, glukózovo-galaktózovou malabsorpcí nebo insuficiencí sacharózo-izomaltázy nemají tento přípravek užívat.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je-li REYATAZ podáván souběžně s ritonavirem, je profil ritonaviru určující pro metabolické lékové interakce, protože ritonavir je silnější inhibitor CYP3A4 než atazanavir. Před začátkem léčby přípravkem REYATAZ s ritonavirem je nutné prostudovat souhrn údajů o přípravku pro ritonavir.

Atazanavir se metabolizuje v játrech prostřednictvím CYP3A4. Tím CYP3A4 inhibuje. Proto je kontraindikováno podávání přípravku REYATAZ v kombinaci s ritonavirem s léky, které jsou substráty CYP3A4 a mají úzký terapeutický index: kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, chinidin, bepridil, triazolam, perorálně podávaný midazolam, lomitapid a námelové alkaloidy, hlavně ergotamin a dihydroergotamin (viz bod 4.3). Souběžné podávání přípravku REYATAZ s přípravky obsahujícími grazoprevir, včetně fixní kombinace dávek elbasviru/grazopreviru je kontraindikováno z důvodu zvýšení plazmatických koncentrací grazopreviru a elbasviru a možného zvýšeného rizika zvýšení hladin ALT spojených se zvýšenými koncentracemi grazopreviru (viz bod 4.3). Souběžné podávání přípravku REYATAZ s fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru je kontraindikováno z důvodu možného rizika zvýšení hladin ALT v důsledku významného zvýšení plazmatických koncentrací glekapreviru a pibrentasviru (viz bod 4.3).

*Jiné interakce*
V následující tabulce jsou uvedeny interakce atazanaviru/ritonaviru a inhibitory proteázy, či jinými antiretrovirovými přípravky než jsou inhibitory proteázy s jinými léčivými přípravky (zvýšení je označeno jako "↑", snížení jako "↓", žádná změna jako "↔"). Pokud je dostupný, je 90% interval spolehlivosti (CI) uveden v kulatých závorkách. Není-li uvedeno jinak, byly studie uvedené v Tabulce 2 prováděny na zdravých subjektech. Je důležité zmínit, že mnoho studií bylo provedeno s nebustovaným atazanavirem, který není schváleným režimem pro atazanavir.

Interakce atazanaviru s jinými léky, včetně těch, jejichž souběžné podávání je kontraindikováno, jsou uvedeny v následující tabulce:

**Tabulka 2: Interakce přípravku REYATAZ s jinými léčivými přípravky**

| **Léčivé přípravky podle terapeutické indikace** | **Interakce** | **Doporučení při souběžném podávání** |
|---|---|---|
| **ANTIVIROTIKA PROTI-HCV** | | |
| **Grazoprevir 200 mg 1x denně** (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně) | Atazanavir AUC: ↑ 43% (↑ 30% ↑ 57%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↑ 12% (↑ 1% ↑ 24%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↑ 23% (↑ 13% ↑ 134%)<br><br>Grazoprevir AUC: ↑ 958% (↑ 678% ↑ 1339%)<br>Grazoprevir $C_{max}$: ↑ 524% (↑ 342% ↑ 781%)<br>Grazoprevir $C_{min}$: ↑ 1064% (↑ 696% ↑ 1602%)<br><br>Koncentrace grazopreviru byly při souběžném podávání s atazanavirem/ritonavirem značně zvýšeny. | Souběžné podávání přípravku REYATAZ s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno kvůli signifikantnímu zvýšení plazmatických koncentrací grazopreviru a souvisejícímu potenciálnímu zvýšenému riziku zvýšení hladin ALT (viz bod 4.3). |
| **Elbasvir 50 mg 1x denně** (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně) | Atazanavir AUC: ↑ 7% (↓ 2% ↑ 17%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↑ 2% (↓ 4% ↑ 8%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↑ 15% (↑ 2% ↑ 29%)<br><br>Elbasvir AUC: ↑ 376% (↑ 307% ↑ 456%)<br>Elbasvir $C_{max}$: ↑ 315% (↑ 246% ↑ 397%)<br>Elbasvir $C_{min}$: ↑ 545% (↑ 451% ↑ 654%)<br><br>Koncentrace elbasviru byly při souběžném podávání s atazanavirem/ritonavirem zvýšeny. | |
| **Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg jednorázová dávka*** (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně) | Sofosbuvir AUC: ↑ 40% (↑ 25% ↑ 57%)<br>Sofosbuvir $C_{max}$: ↑ 29% (↑ 9% ↑ 52%)<br><br>Velpatasvir AUC: ↑ 93% (↑ 58% ↑ 136%)<br>Velpatasvir $C_{max}$: ↑ 29% (↑ 7% ↑ 56%)<br><br>Voxilaprevir AUC: ↑ 331% (↑ 276% ↑ 393%)<br>Voxilaprevir $C_{max}$: ↑ 342% (↑ 265% ↑ 435%)<br><br>*Nedostatek farmakokinetických interakcí v rozmezí 70-143%<br><br>Účinek na expozici atazanaviru a ritonaviru nebyl studován.<br>Předpokládá se:<br>↔ Atazanavir<br>↔ Ritonavir<br><br>Mechanizmus interakce mezi kombinacemi REYATAZ/ritonavir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir spočívá v inhibici OATP1B, P-gp a CYP3A. | U souběžného podávání přípravku REYATAZ s přípravky obsahujícími voxilaprevir lze očekávat zvýšení koncentrace voxilapreviru. Souběžné podávání přípravku REYATAZ s režimy obsahujícími voxilaprevir se nedoporučuje. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **Glekaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg jednou denně**<br>(atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg jednou denně*) | Glekaprevir AUC: ↑ 553% (↑ 424% ↑ 714%)<br>Glekaprevir $C_{max}$: ↑ 306% (↑ 215% ↑ 423%)<br>Glekaprevir $C_{min}$: ↑ 1330% (↑ 885% ↑ 1970%)<br><br>Pibrentasvir AUC: ↑ 64% (↑ 48% ↑ 82%)<br>Pibrentasvir $C_{max}$: ↑ 29% (↑ 15% ↑ 45%)<br>Pibrentasvir $C_{min}$: ↑ 129% (↑ 95% ↑ 168%)<br><br>*Je popsán účinek atazanaviru a ritonaviru na první dávku glekapreviru a pibrentasviru. | Souběžné podávání přípravku REYATAZ s glekaprevirem/pibrentasvirem je kontraindikováno z důvodu možného rizika zvýšení hladin ALT spojených s významným zvýšením plazmatických koncentrací glekapreviru a pibrentasviru (viz bod 4.3). |
| **ANTIAGREGANCIA** | | |
| **Tikagrelor** | Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání přípravku REYATAZ s tikagrelorem se nedoporučuje kvůli možnému zvýšení antitrombotické aktivity tikagreloru. |
| **Klopidogrel** | Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání s klopidogrelem se nedoporučuje kvůli možnému snížení antitrombotické aktivity klopidogrelu. |
| **Prasugrel** | Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Pokud je prasugrel podáván souběžně s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj), není potřeba žádná úprava dávky. |
| **ANTIRETROVIROTIKA** | | |
| *Inhibitory proteázy:* Souběžné podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem a jinými inhibitory proteázy nebylo studováno, ale dá se očekávat, že zvyšuje expozici vůči jiným inhibitorům proteáz. Tudíž se takové souběžné podávání nedoporučuje. | | |
| **Ritonavir 100 mg 1x denně**<br>(atazanavir 300 mg 1x denně).<br><br>Studie provedeny u HIV-infikovaných pacientů. | Atazanavir AUC: ↑ 250% (↑ 144% ↑ 403%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↑ 120% (↑ 56% ↑ 211%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↑ 713% (↑ 359% ↑ 1339%)*<br><br>*V kombinované analýze, atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg (n = 33) byl srovnáván s atazanavirem 400 mg bez ritonaviru (n = 28).<br><br>Mechanizmus interakce mezi atazanavirem a ritonavirem je inhibice CYP3A4. | Ritonavir 100 mg 1x denně se používá k potencování (jako "booster") farmakokinetiky atazanaviru. |
| **Indinavir** | Účinek indinaviru je spojený s nepřímou (nekonjugovanou) hyperbilirubinemií v důsledku inhibice UGT. | Souběžné podávání přípravku REYATAZ/ritonaviru a indinaviru se nedoporučuje (viz bod 4.4). |

| **Léčivé přípravky podle terapeutické indikace** | **Interakce** | **Doporučení při souběžném podávání** |
|---|---|---|
| *Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs)* | | |
| **Lamivudin 150 mg 2x denně + zidovudin 300 mg 2x denně** (atazanavir 400 mg 1x denně) | Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace lamivudinu a zidovudinu. | Na základě těchto údajů a také proto, že u ritonaviru se nepředpokládá signifikantní vliv na farmakokinetiku NRTIs, by souběžné podávání těchto léčivých přípravků a přípravku REYATAZ nemělo významně změnit expozici souběžně podávaných léčivých přípravků. |
| **Abakavir** | Nepředpokládá se, že by souběžné podávání abakaviru a přípravku REYATAZ signifikantně měnilo expozici abakaviru. | |
| **Didanosin (pufrované tablety) 200 mg/stavudin 40 mg, oba v jedné dávce** (atazanavir 400 mg jedna dávka) | Atazanavir, současné podání s ddI+d4T (nalačno)<br>Atazanavir AUC: ↓ 87% (↓ 92% ↓ 79%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 89% (↓ 94% ↓ 82%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 84% (↓ 90% ↓ 73%)<br><br>atazanavir, podaný 1 hod. po ddI+d4T (nalačno)<br>Atazanavir AUC: ↔ 3% (↓ 36% ↑ 67%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↑ 12% (↓ 33% ↑ 18%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↔ 3% (↓ 39% ↑ 73%)<br><br>Koncentrace atazanaviru byly velmi sníženy, když byl podáván souběžně s didanosinem (pufrované tablety) a stavudinem. Mechanizmem interakce je snížená rozpustnost atazanaviru při zvýšeném pH vzhledem k přítomnosti antiacid v pufrovaných tabletách didanosinu.<br><br>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace didanosinu a stavudinu. | Didanosin má být podán nalačno 2 hodiny po podání přípravku REYATAZ, který se podává s jídlem. Neočekává se, že by souběžné podávání stavudinu s přípravkem REYATAZ signifikantně měnilo expozici stavudinu. |
| **Didanosin (gastrorezistentní potahované tablety) 400 mg jednotlivá dávka** (atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | Didanosin (s jídlem)<br>Didanosin AUC: ↓ 34% (↓ 41% ↓ 27%)<br>Didanosin $C_{max}$: ↓ 38% (↓ 48% ↓ 26%)<br>Didanosin $C_{min}$: ↑ 25% (↓ 8% ↑ 69%)<br><br>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace atazanaviru, když byl podáván s gastrorezistentním didanosinem, ale podání s jídlem snížilo koncentrace didanosinu. | |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **Tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg 1x denně**<br>(atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně).<br><br>300 mg tenofovir-disoproxil-fumarátu odpovídá 245 mg tenofovir-disoproxilu.<br><br>Studie prováděná u HIV infikovaných pacientů | Atazanavir AUC: ↓ 22% (↓ 35% ↓ 6%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 16% (↓ 30% ↔ 0%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 23% (↓ 43% ↑ 2%)*<br><br>*V kombinované analýze z několika klinických studií, atazanavir/ritonavir 300/100 mg podáváný souběžně s tenofovir-disoproxil-fumarátem 300 mg (n = 39) byl srovnáván s atazanavirem/ritonavirem 300/100 mg (n = 33).<br><br>Účinnost přípravku REYATAZ/ritonavir v kombinaci s tenofovir-disoproxil-fumarátem u již dříve léčených pacientů byla demonstrována v klinické studii 045 a u dosud neléčených pacientů v klinické studii 138 (viz body 4.8 a 5.1). Mechanizmus interakce mezi atazanavirem a tenofovir-disoproxil-fumarátem není známý. | Při souběžném podávání s tenofovir-disoproxil-fumarátem se doporučuje podávat přípravek REYATAZ v dávce 300 mg společně s ritonavirem v dávce 100 mg a tenofovir-disoproxil-fumarátem v dávce 300 mg (vše v jediné dávce s jídlem). |
| **Tenofovir-disoproxil-fumarát 300 mg 1x denně**<br>(atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně).<br><br>300 mg tenofovir-disoproxil-fumarátu odpovídá 245 mg tenofovir-disoproxilu. | Tenofovir-disoproxil-fumarát AUC: ↑ 37% (↑ 30% ↑ 45%)<br>Tenofovir-disoproxil-fumarát $C_{max}$: ↑ 34% (↑ 20% ↑ 51%)<br>Tenofovir-disoproxil-fumarát $C_{min}$: ↑ 29% (↑ 21% ↑ 36%) | Pacienti mají být pečlivě monitorováni pro nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxil-fumarátem, včetně renálních poruch. |
| *Nenukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs)* | | |
| **Efavirenz 600 mg 1x denně**<br>(atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | Atazanavir (pm): vše podáno s jídlem<br>Atazanavir AUC: ↔ 0%(↓ 9% ↑ 10%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↑ 17%(↑ 8% ↑ 27%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 42%(↓ 51% ↓ 31%)* | Souběžné podávání efavirenzu a přípravku REYATAZ se nedoporučuje (viz bod 4.4). |
| **Efavirenz 600 mg 1x denně**<br>(atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 200 mg 1x denně) | Atazanavir (pm): vše podáno s jídlem<br>Atazanavir AUC: ↔ 6%<br>(↓ 10% ↑ 26%)*/**<br>Atazanavir $C_{max}$: ↔ 9%<br>(↓ 5% ↑ 26%)*/**<br>Atazanavir $C_{min}$: ↔ 12%<br>(↓ 16% ↑ 49%)*/**<br>*v porovnání s kombinací REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně večer bez efavirenzu. Tento pokles v $C_{min}$ atazanaviru by mohl negativně ovlivnit účinnost atazanaviru. Mechanizmus interakce efavirenz/atazanavir spočívá v indukci CYP3A4.<br>**na základě historického porovnání | |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **Nevirapin 200 mg 2x denně** (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně)<br><br>Studie provedená u HIV infikovaných pacientů. | Nevirapin AUC: ↑ 26% (↑ 17% ↑ 36%)<br>Nevirapin $C_{max}$: ↑ 21% (↑ 11% ↑ 32%)<br>Nevirapin $C_{min}$: ↑ 35% (↑ 25% ↑ 47%)<br><br>Atazanavir AUC: ↓ 19% (↓ 35% ↑ 2%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↔ 2% (↓ 15% ↑ 24%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 59% (↓ 73% ↓ 40%)*<br><br>*v porovnání s kombinací REYATAZ 300 mg s ritonavirem 100 mg bez nevirapinu. Tento pokles v $C_{min}$ atazanaviru by mohl negativně ovlivnit účinnost atazanaviru. Mechanizmus interakce nevirapin/atazanavir spočívá v indukci CYP3A4. | Souběžné podávání nevirapinu a přípravku REYATAZ se nedoporučuje (viz bod 4.4). |
| *Inhibitory integrázy* | | |
| **Raltegravir 400 mg 2x denně** (atazanavir/ritonavir) | Raltegravir AUC: ↑ 41%<br>Raltegravir $C_{max}$: ↑ 24%<br>Raltegravir $C_{12hr}$: ↑ 77%<br><br>Mechanizmus spočívá v inhibici UGT1A1. | Úprava dávky raltegraviru není potřebná. |
| **ANTIBIOTIKA** | | |
| **Klarithromycin 500 mg 2x denně**<br>(atazanavir 400 mg 1x denně) | Klarithromycin AUC: ↑ 94% (↑ 75% ↑ 116%)<br>Klarithromycin $C_{max}$: ↑ 50% (↑ 32% ↑ 71%)<br>Klarithromycin $C_{min}$: ↑ 160% (↑ 135% ↑ 188%)<br><br>14-OH klarithromycin<br>14-OH klarithromycin AUC: ↓ 70% (↓ 74% ↓ 66%)<br>14-OH klarithromycin $C_{max}$: ↓ 72% (↓ 76% ↓ 67%)<br>14-OH klarithromycin $C_{min}$: ↓ 62% (↓ 66% ↓ 58%)<br><br>Atazanavir AUC: ↑ 28% (↑ 16% ↑ 43%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↔ 6% (↓ 7% ↑ 20%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↑ 91% (↑ 66% ↑ 121%)<br><br>Snížení dávky klarithromycinu může vést k subterapeutickým koncentracím 14-OH klarithromycinu.<br><br>Mechanizmus interakce klarithromycin/atazanavir spočívá v inhibici CYP3A4. | Nelze dát žádná doporučení týkající se redukce dávky; je proto třeba opatrnosti při souběžném podávání přípravku REYATAZ a klaritromycinu. |
| **ANTIMYKOTIKA** | | |
| **Ketokonazol 200 mg 1x denně** (atazanavir 400 mg 1x denně) | Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace atazanaviru. | Ketokonazol a itrakonazol mají být použity s opatrností s přípravkem REYATAZ a ritonavirem,vysoké dávky ketokonazolu a itrakonazolu |
| **Itrakonazol** | Itrakonazol, stejně jako ketokonazol, je silným inhibitorem stejně jako substrátem CYP3A4. | |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| | Na základě dat získaných s jinými posílenými PI a ketokonazolem, kdy hodnota AUC ketokonazolu vykázala 3násobné zvýšení, se předpokládá, že REYATAZ/ritonavir bude zvyšovat koncentrace ketokonazolu nebo itrakonazolu. | (> 200 mg/den) nejsou doporučeny. |
| **Vorikonazol 200 mg 2x denně** (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně)<br><br>Pacienti s alespoň jednou funkční alelou CYP2C19 | Vorikonazol AUC: ↓ 33% (↓ 42% ↓ 22%)<br>Vorikonazol $C_{max}$: ↓ 10% (↓ 22% ↓ 4%)<br>Vorikonazol $C_{min}$: ↓ 39% (↓ 49% ↓ 28%)<br><br>Atazanavir AUC: ↓ 12% (↓ 18% ↓ 5%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 13% (↓ 20% ↓ 4%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 20% (↓ 28% ↓ 10%)<br><br>Ritonavir AUC: ↓ 12% (↓ 17% ↓ 7%)<br>Ritonavir $C_{max}$: ↓ 9% (↓ 17% ↔ 0%)<br>Ritonavir $C_{min}$: ↓ 25% (↓ 35% ↓ 14%)<br><br>U většiny pacientů s alespoň jednou funkční alelou CYP2C19 lze očekávat snížení expozice jak vorikonazolu, tak atazanaviru. | Souběžné podávání vorikonazolu a přípravku REYATAZ s ritonavirem se nedoporučuje, ledaže by u pacienta zhodnocení poměru benefit/riziko odůvodnilo použití vorikonazolu (viz bod 4.4).<br><br>Pokud je vyžadována léčba vorikonazolem, má být pokud možno provedeno vyšetření CYP2C19 genotypu pacienta.<br><br>Pokud se nelze kombinaci vyhnout, doporučují se tedy podle CYP2C19 genotypu následující postupy:<br><br>- u pacientů s alespoň jednou funkční alelou CYP2C19 se doporučuje pečlivé sledování s ohledem na možnou sníženou účinnost jak vorikonazolu (klinické příznaky), tak atazanaviru (virologická odpověď).<br><br>- u pacientů bez funkční alely CYP2C19 se doporučuje pečlivé klinické i laboratorní sledování možných nežádoucích účinků souvisejících s vorikonazolem.<br><br>Pokud není vyšetření genotypu možné, je třeba provádět kompletní sledování bezpečnosti a účinnosti. |
| **Vorikonazol 50 mg 2x denně** (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x denně)<br><br>Pacienti bez funkční alely CYP2C19 | Vorikonazol AUC: ↑ 561% (↑ 451% ↑ 699%)<br>Vorikonazol $C_{max}$: ↑ 438% (↑ 355% ↑ 539%)<br>Vorikonazol $C_{min}$: ↑ 765% (↑ 571% ↑ 1 020%)<br><br>Atazanavir AUC: ↓ 20% (↓ 35% ↓ 3%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 19% (↓ 34% ↔ 0,2%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 31% (↓ 46% ↓ 13%)<br><br>Ritonavir AUC: ↓ 11% (↓ 20% ↓ 1%)<br>Ritonavir $C_{max}$: ↓ 11% (↓ 24% ↑ 4%)<br>Ritonavir $C_{min}$: ↓ 19% (↓ 35% ↑ 1%)<br><br>U malého počtu pacientů bez funkční alely CYP2C19 lze očekávat významně zvýšenou expozici vorikonazolu. | |
| **Flukonazol 200 mg 1x denně** (atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg 1x denně) | Koncentrace atazanaviru a flukonazolu nebyly významně modifikovány, když byl REYATAZ/ritonavir podáván souběžně s flukonazolem. | Není potřebná žádná úprava dávky při podání flukonazolu a přípravku REYATAZ. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÁTKY** | | |
| **Rifabutin 150 mg dvakrát týdně**<br>(atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg jednou denně) | Rifabutin AUC: ↑ 48% (↑ 19% ↑ 84%)**<br>Rifabutin $C_{max}$: ↑ 149% (↑ 103% ↑ 206%)**<br>Rifabutin $C_{min}$: ↑ 40% (↑ 5% ↑ 87%)**<br><br>25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑ 990% (↑ 714% ↑ 1361%)**<br>25-O-desacetyl-rifabutin $C_{max}$: ↑ 677% (↑ 513% ↑ 883%)**<br>25-O-desacetyl-rifabutin $C_{min}$: ↑ 1045% (↑ 715% ↑ 1510%)**<br><br>**v porovnání se samotným rifabutinem v dávce 150 mg jednou denně. Hodnota AUC celkového rifabutinu a 25-O-desacetyl-rifabutinu: ↑ 119% (↑ 78% ↑ 169%).<br><br>V předchozích studiích nebyla farmakokinetika atazanaviru rifabutinem pozměněna. | Když je rifabutin podáván s přípravkem REYATAZ, doporučená dávka rifabutinu je 150 mg 3krát týdně v určené dny (například pondělí-středa-pátek). Kvůli očekávanému zvýšení expozice rifabutinu je potřebné zvýšené monitorování nežádoucích účinků spojených s rifabutinem včetně neutropenie a uveitidy. Další snížení dávky rifabutinu na 150 mg dvakrát týdně ve stanovené dny se doporučuje u pacientů, kteří netolerují dávku 150 mg 3x týdně. Musí se pamatovat na to, že dávka 150 mg dvakrát týdně nemusí zabezpečit optimální expozici rifabutinu, a může tak vést k riziku rezistence na rifamycin a k selhání léčby. Dávku přípravku REYATAZ není třeba upravovat. |
| **Rifampicin** | Rifampicin je silný induktor CYP3A4, který způsobuje 72% snížení hodnoty AUC atazanaviru, což může vést k virologickému selhání a vzniku rezistence. Během pokusů překonat sníženou expozici zvýšením dávky REYATAZ nebo jiných inbibitorů proteázy s ritonavirem se zjistila vysoká četnost jaterních nežádoucích účinků. | Kombinace rifampicinu a přípravku REYATAZ je kontraindikována (viz bod 4.3). |
| **ANTIPSYCHOTIKA** | | |
| **Kvetiapin** | Vzhledem k inhibici CYP3A4 přípravkem REYATAZ lze očekávat zvýšené koncentrace kvetiapinu. | Souběžné podávání kvetiapinu s přípravkem REYATAZ je kontraindikováno, protože REYATAZ může zvýšit toxicitu v souvislosti s kvetiapinem. Zvýšené plazmatické koncentrace kvetiapinu mohou vést ke kómatu (viz bod 4.3). |
| **Lurasidon** | Předpokládá se, že přípravek REYATAZ zvýší plazmatické hladiny lurasidonu v důsledku inhibice CYP3A4. | Souběžné podávání lurasidonu s přípravkem REYATAZ je kontraindikováno, protože může dojít ke zvýšení toxicity v souvislosti s lurasidonem (viz bod 4.3). |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **ANTACIDA** | | |
| *Antagonisté $H_2$-receptorů* | | |
| **Bez tenofovir-disoproxil-fumarátu** | | |
| Atazanavir/ritonavir v doporučené dávce 300/100 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV | | **U pacientů, kteří neužívají tenofovir-disoproxil-fumarát,** se má REYATAZ 300 mg a ritonavir 100 mg podávat s antagonisty $H_2$-receptorů, nepřevyšujícími dávku odpovídající 20 mg famotidinu 2x denně. Jestliže je zapotřebí vyšší dávky antagonistů $H_2$-receptorů (např. famotidin 40 mg 2x denně nebo ekvivalent), lze zvážit zvýšení dávky REYATAZ/ritonaviru ze 300/100 mg na 400/100 mg. |
| **Famotidin 20 mg 2x denně** | Atazanavir AUC: ↓ 18% (↓ 25% ↑ 1%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 20% (↓ 32% ↓ 7%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↔ 1% (↓ 16% ↑ 18%) | |
| **Famotidin 40 mg 2x denně** | Atazanavir AUC: ↓ 23% (↓ 32% ↓ 14%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 23% (↓ 33% ↓ 12%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 20% (↓ 31% ↓ 8%) | |
| Atazanavir/ritonavir ve zvýšené dávce 400/100 mg 1x denně u zdravých dobrovolníků. | | |
| **Famotidin 40 mg 2x denně** | Atazanavir AUC: ↔ 3% (↓ 14% ↑ 22%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↔ 2% (↓ 13% ↑ 8%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 14% (↓ 32% ↑ 8%) | |
| **S tenofovir-disoproxil-fumarátem 300 mg 1x denně (ekvivalent 245 mg tenofovir-disoproxilu)** | | |
| Atazanavir/ritonavir v doporučené dávce 300/100 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV | | **U pacientů, kteří užívají tenofovir-disoproxil-fumarát,** pokud se podává souběžně REYATAZ a ritonavir s tenofovir-disoproxil-fumarátem a antagonisty $H_2$-receptorů, se doporučuje zvýšení dávky přípravku REYATAZ na 400 mg spolu se 100 mg ritonaviru. Ekvivalent dávky 40 mg famotidinu dvakrát denně nesmí být překročen. |
| **Famotidin 20 mg 2x denně** | Atazanavir AUC: ↓ 21% (↓ 34% ↓ 4%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 21% (↓ 36% ↓ 4%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 19% (↓ 37% ↑ 5%)* | |
| **Famotidin 40 mg 2x denně** | Atazanavir AUC: ↓ 24% (↓ 36% ↓ 11%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 23% (↓ 36% ↓ 8%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 25% (↓ 47% ↑ 7%)* | |
| Atazanavir/ritonavir v doporučené dávce 400/100 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV | | |
| **Famotidin 20 mg 2x denně** | Atazanavir AUC: ↑ 18% (↑ 6,5% ↑ 30%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↑ 18% (↑ 6,7% ↑ 31%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↑ 24% (↑ 10% ↑ 39%)* | |
| **Famotidin 40 mg 2x denně** | Atazanavir AUC: ↔ 2,3% (↓ 13% ↑ 10%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↔ 5% (↓ 17% ↑ 8,4%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↔ 1,3% (↓ 10% ↑ 15)* | |
| | *v porovnání s atazanavirem 300 mg jednou denně a ritonavirem 100 mg jednou denně a s tenofovir-disoproxil-fumarátem 300 mg jako jednorázovou dávkou s jídlem. V porovnání s atazanavirem 300 mg a ritonavirem 100 mg *bez tenofovir-disoproxil-fumarátu* se předpokládá, že koncentrace atazanaviru se navíc sníží asi o 20 %.<br><br>Mechanizmus interakce spočívá ve snížené rozpustnosti atazanaviru, jelikož intragastrické pH je vyšší v důsledku působení $H_2$-blokátorů. | |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| *Inhibitory protonové pumpy* | | |
| **Omeprazol 40 mg 1x denně** (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | Atazanavir (dopoledne): 2 hodinu po omeprazolu<br>Atazanavir AUC: ↓ 61% (↓ 65% ↓ 55%)<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 66% (↓ 62% ↓ 49%)<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 65% (↓ 71% ↓ 59%) | Souběžné podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem a inhibitorů protonové pumpy se nedoporučuje. Pokud je kombinace shledána nevyhnutelnou, doporučuje se pečlivé klinické monitorování v kombinaci se zvýšením dávky přípravku REYATAZ na 400 mg se 100 mg ritonaviru; dávky inhibitorů protonové pumpy srovnatelné s dávkou omeprazolu 20 mg nemají být překročeny (viz bod 4.4). |
| **Omeprazol 20 mg 1x denně** (atazanavir 400 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | Atazanavir (dopoledne): 1 hodinu po omeprazolu<br>Atazanavir AUC: ↓ 30% (↓ 43% ↓ 14%)*<br>Atazanavir $C_{max}$: ↓ 31% (↓ 42% ↓ 17%)*<br>Atazanavir $C_{min}$: ↓ 31% (↓ 46% ↓ 12%)*<br><br>*ve srovnání s atazanavirem 300 mg 1x denně a ritonavirem 100 mg 1x denně.<br><br>Snížení hodnot AUC, $C_{max}$ a $C_{min}$ nebylo zmírněno, když byla zvýšená dávka REYATAZ/ritonavir (400/100 mg jednou denně) časově oddělena od omeprazolu o 12 hodin. Ačkoliv to nebylo studováno, podobné výsledky se dají očekávat u jiných inhibitorů protonové pumpy. Tento pokles v expozici atazanaviru může mít negativní vliv na účinnost atazanaviru. Mechanizmus interakce spočívá ve snížené rozpustnosti atazanaviru, jelikož intra-gastrické pH je zvýšeno působením inhibitorů protonové pumpy. | |
| *Antacida* | | |
| **Antacida a léčivé přípravky obsahující pufry** | Snížené plazmatické koncentrace atazanaviru mohou být důsledkem zvýšeného pH v žaludku, pokud se antacida, včetně pufrovaných léčivých přípravků, podávají s přípravkem REYATAZ. | REYATAZ se má podávat 2 hodiny před nebo 1 hodinu po podání antacid nebo pufrovaných léčivých přípravků. |
| **ANTAGONISTA ALPHA 1-ADRENORECEPTORU** | | |
| **Alfuzosin** | Možnost zvýšených koncentrací alfuzosinu může způsobit hypotenzi. Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 přípravkem REYATAZ a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání alfuzosinu s přípravkem REYATAZ je kontraindikováno (viz bod 4.3). |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **ANTIKOAGULANCIA** | | |
| *Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC)* | | |
| **Apixaban**<br>**Rivaroxaban** | Možnost zvýšených koncentrací apixabanu a rivaroxabanu může vést k vyššímu riziku krvácení.<br><br>Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 ≠ a P-gp kombinací REYATAZ/ritonavir.<br><br>Ritonavir je silný inhibitor CYP3A4 a P-gp.<br><br>REYATAZ je inhibitor CYP3A4. Potenciální inhibice P-gp přípravkem REYATAZ není známá a nelze ji vyloučit. | Souběžné podávání apixabanu nebo rivaroxabanu a přípravku REYATAZ s ritonavirem se nedoporučuje. |
| **Dabigatran** | Možnost zvýšených koncencentrací dabigatranu může vést k vyššímu riziku krvácení. Mechanismus interakce spočívá v inhibici P-gp.<br><br>Ritonavir je silný inhibitor P-gp.<br><br>Potenciální inhibice P-gp přípravkem REYATAZ není známá a nelze ji vyloučit. | Souběžné podávání dabigatranu a přípravku REYATAZ s ritonavirem se nedoporučuje. |
| **Edoxaban** | Možnost zvýšených koncentrací edoxabanu může vést k vyššímu riziku krvácení. Mechanismus interakce spočívá v inhibici P-gp kombinací REYATAZ/ritonavir.<br><br>Ritonavir je silný inhibitor P-gp.<br><br>Potenciální inhibice P-gp přípravkem REYATAZ není známá a nelze ji vyloučit. | Opatrnosti je třeba při užívání edoxabanu s přípravkem REYATAZ.<br><br>Příslušná doporučení pro dávkování edoxabanu pro souběžné podávání s inhibitory P-gp najdete v bodech 4.2 a 4.5 souhrnu údajů o přípravku. |
| *Antagonisté vitamínu K* | | |
| **Warfarin** | Souběžné podávání přípravku REYATAZ může zvýšit nebo snížit koncentrace warfarinu. | V průběhu léčby přípravkem REYATAZ se doporučuje pečlivé sledování hodnoty International Normalised Ratio (INR), zejména při zahájení léčby. |
| **ANTIEPILEPTIKA** | | |
| **Karbamazepin** | Přípravek REYATAZ může zvýšit hladiny karbamazepinu v plazmě v důsledku inhibice CYP3A4.<br><br>Vzhledem k indukčnímu účinku karbamazepinu nelze vyloučit snížení expozice přípravku REYATAZ. | Karbamazepin v kombinaci s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez ritonaviru) je kontraindikován kvůli riziku ztráty virologické odpovědi a rozvoji rezistence (viz bod 4.3).<br><br>Má se provádět pečlivé sledování virologické odpovědi pacienta. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **Fenytoin, fenobarbital** | Ritonavir může snížit plazmatické hladiny fenytoinu a/nebo fenobarbitalu v důsledku indukce CYP2C9 a CYP2C19.<br><br>Vzhledem k indukčnímu účinku fenytoinu/fenobarbitalu nelze vyloučit snížení expozice přípravku REYATAZ. | Fenobarbital a fenytoin v kombinaci s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez ritonaviru) jsou kontraindikovány kvůli riziku ztráty virologické odpovědi a rozvoji rezistence (viz bod 4.3).<br><br>Má se provádět pečlivé sledování virologické odpovědi pacienta. |
| **Lamotrigin** | Souběžné podávání lamotriginu a přípravku REYATAZ s ritonavirem může snížit plazmatické koncentrace lamotriginu v důsledku indukce UGT1A4. | Lamotrigin v kombinaci s přípravkem REYATAZ a ritonavirem se má užívat s opatrností.<br><br>Pokud je třeba, doporučuje se sledovat koncentrace lamotriginu a podle toho upravit dávku. |
| **CYTOSTATIKA A IMUNOSUPRESIVA** | | |
| *Cytostatika* | | |
| **Apalutamid** | Mechanizmem interakce je indukce CYP3A4 apalutamidem a inhibice CYP3A4 atazanavirem/ritonavirem. | Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) je kontraindikováno kvůli potenciálu snížení koncentrace atazanaviru a ritonaviru v plazmě s následnou ztrátou virologické odpovědi a možnou rezistencí na třídu inhibitorů proteázy (viz bod 4.3). Navíc se mohou sérové koncentrace apalutamidu při souběžném podávání s atazanavirem/ritonavirem zvýšit, což má potenciálně za následek závažné nežádoucí účinky včetně záchvatů křečí. |
| **Enkorafenib** | Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání enkorafenibu s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) je kontraindikováno kvůli potenciálu ztráty virologické odpovědi, rozvoji rezistence, zvýšení koncentrace enkorafenibu v plazmě a následnému riziku závažných nežádoucích účinků, jako je prodloužení QT intervalu (viz bod 4.3). |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **Ivosidenib** | Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání ivosidenibu s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) je kontraindikováno kvůli potenciálu ztráty virologické odpovědi, rozvoji rezistence, zvýšení koncentrace ivosidenibu v plazmě a následnému riziku závažných nežádoucích účinků, jako je prodloužení QT intervalu (viz bod 4.3). |
| **Irinotekan** | Atazanavir inhibuje UGT a může interferovat s metabolizmem irinotekanu, což vede ke zvýšené toxicitě irinotekanu. | Pokud je REYATAZ podáván souběžně s irinotekanem, pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli nežádoucím účinkům irinotekanu. |
| *Imunosupresiva* | | |
| **Cyklosporin**<br>**Takrolimus**<br>**Sirolimus** | Koncentrace těchto imunosupresiv může být zvýšena, když jsou podávány souběžně s přípravkem REYATAZ, a to v důsledku inhibice CYP3A4. | U těchto léčivých přípravků se doporučuje častější sledování jejich terapeutických koncentrací, dokud nedojde ke stabilizaci plazmatických hladin. |
| **KARDIOVASKULÁRNÍ LÉKY** | | |
| *Antiarytmika* | | |
| **Amiodaron,**<br>**Systémově podaný lidokain,**<br>**Chinidin** | Koncentrace těchto antiarytmik mohou být zvýšeny při souběžném podávání s přípravkem REYATAZ. Mechanizmus interakce amiodaronu nebo systémově podaného lidokainu s atazanavirem spočívá v inhibici CYP3A. Chinidin má úzké terapeutické okno a je kontraindikován kvůli potenciální inhibici CYP3A přípravkem REYATAZ. | Je potřeba opatrnosti a pokud je to možné, doporučuje se sledovat terapeutické koncentrace. Souběžné užívání chinidinu je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| *Blokátory kalciových kanálů* | | |
| **Bepridil** | REYATAZ se nemá užívat v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a mají úzké terapeutické okno. | Souběžné podávání s bepridilem je kontraindikováno (viz bod 4.3). |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **Diltiazem 180 mg 1x denně** (atazanavir 400 mg 1x denně) | Diltiazem AUC: ↑ 125% (↑ 109% ↑ 141%)<br>Diltiazem $C_{max}$: ↑ 98% (↑ 78% ↑ 119%)<br>Diltiazem $C_{min}$: ↑ 142% (↑ 114% ↑ 173%)<br><br>Desacetyl-diltiazem AUC: ↑ 165% (↑ 145% ↑ 187%)<br>Desacetyl-diltiazem $C_{max}$: ↑ 172% (↑ 144% ↑ 203%)<br>Desacetyl-diltiazem $C_{min}$: ↑ 121% (↑ 102% ↑ 142%)<br><br>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace atazanaviru. Ve srovnání s podáním samotného atazanaviru došlo k prodloužení maximálního PR intervalu. Souběžné podávání diltiazemu a přípravku REYATAZ s ritonavirem nebylo studováno.<br><br>Mechanizmus interakce diltiazem/atazanavirem spočívá v inhibici CYP3A4. | Počáteční dávku diltiazemu se doporučuje snížit o 50% s následnou titrací dle potřeby a monitorováním EKG. |
| **Verapamil** | Sérové koncentrace verapamilu mohou být zvýšeny při podávání přípravku REYATAZ v důsledku inhibice CYP3A4. | Opatrnost je potřebná při souběžném podávání verapamilu a přípravku REYATAZ. |
| **KORTIKOSTEROIDY** | | |
| **Dexamethason a jiné kortikosteroidy (všechny cesty podání)** | Souběžné podávání s dexamethasonem nebo jinými kortikosteroidy, které indukují CYP3A, může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku REYATAZ a rozvoji rezistence na atazanavir a/nebo ritonavir. Je nutno zvážit podání alternativních kortikosteroidů.<br><br>Mechanizmem interakce je indukce CYP3A4 dexamethasonem a inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání s kortikosteroidy (všechny cesty podání), které jsou metabolizovány CYP3A, zejména při dlouhodobém používání, může zvýšit riziko rozvoje systémových účinků kortikosteroidů včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Je nutno zvážit potenciální přínos léčby oproti riziku systémových účinků kortikosteroidů.<br><br>Při souběžném podávání s kortikosteroidy podávanými lokálně na kůži, které jsou citlivé na inhibici CYP3A, prostudujte souhrn údajů o přípravku daného kortikosteroidu ohledně podmínek nebo použití, které zvyšují jeho systémovou absorpci. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **Intranazální flutikason-propionát 50 µg 4x denně po dobu 7 dní** (ritonavir 100 mg tobolky 2x denně)<br><br>a<br><br>**Inhalační/nosní kortikosteroidy** | Plazmatické hladiny flutikazon-propionátu se výrazně zvýšily, zatímco vlastní hladiny kortizolu byly sníženy zhruba o 86 % (90% interval spolehlivosti 82-89 %). Výraznější účinky lze očekávat při inhalaci flutikazon-propionátu. Systémové účinky kortikosteroidů včetně Cushingova syndromu a suprese nadledvin byly zaznamenány u pacientů, kteří dostávali ritonavir a inhalovali, nebo jim byl intranazálně aplikován flutikazon-propionát; toto se může vyskytnout i u jiných kortikoisteroidů metabolizovaných cestou P450 3A jako např. budesonid. Účinky vysoké systémové expozice flutikazonu na plazmatické hladiny ritonaviru jsou zatím neznámé. Mechanizmus interakce spočívá v inhibici CYP3A4.<br><br>Očekává se, že souběžné podávání přípravku REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) a dalších inhalačních/nosních kortikosteroidů bude mít stejné účinky. | Souběžné podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem a těmito glukokortikoidy metabolizovanými CYP3A4 se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží rizika účinků systémových kortikoidů (viz bod 4.4). Mělo by se zvážit snížení dávky glukokortikoidů spolu s pečlivým monitorováním lokálních a systémových účinků nebo přechod na glukokortikoid, který není substrátem CYP3A4 (např. beklometason). Navíc v případě vysazení glukokortikoidů může být potřeba progresivního snižování dávky po delší dobu.<br><br>Souběžné podávání inhalačních/nosních kortikosteroidů a přípravku REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) může zvýšit plazmatické koncentrace inhalačních/nosních kortikosteroidů. Používejte s opatrností. Zvažte alternativy inhalačních/nosních kortikosteroidů, zejména pro dlouhodobé používání. |
| **EREKTILNÍ DYSFUNKCE** | | |
| *Inhibitory PDE5* | | |
| **Sildenafil, tadalafil, vardenafil** | Sildenafil, tadalafil a vardenafil jsou metabolizovány CYP3A4. Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ může vést ke zvýšeným koncentracím inhibitorů PDE5 a ke zvýšení nežádoucích účinků PDE5 včetně hypotenze, změny vidění a priapismu. Mechanizmus této interakce je inhibice CYP3A4. | Pacienty je třeba na tyto možné nežádoucí účinky upozornit, pokud užívají inhibitory PDE5 s přípravkem REYATAZ kvůli poruchám erekce (viz bod 4.4).<br>Viz také část PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE v této tabulce ohledně dalších informací týkajících se souběžného podávání přípravku REYATAZ se sildenafilem. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **ANTAGONISTÉ RECEPTORŮ HORMONU UVOLŇUJÍCÍHO GONADOTROPIN (GnRH)** | | |
| **Elagolix** | Mechanizmem interakce je očekávané zvýšení expozice elagolixu v přítomnosti inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání elagolixu v dávce 200 mg dvakrát denně s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) po dobu delší než 1 měsíc se nedoporučuje kvůli možnému riziku nežádoucích účinků, jako je ztráta kostní tkáně a zvýšení hladin jaterních aminotransferáz. Souběžné podávání elagolixu v dávce 150 mg jednou denně s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) omezte na 6 měsíců. |
| **INHIBITORY KINÁZY** | | |
| **Fostamatinib** | Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání fostamatinibu s přípravkem REYATAZ (s ritonavirem nebo bez něj) může zvýšit plazmatickou koncentraci R406, aktivního metabolitu fostamatinibu. Monitorujte výskyt toxicit expozice R406, které vedou k nežádoucím účinkům závislým na velikosti dávky, jako je hepatotoxicita a neutropenie. Může být nutné snížit dávku fostamatinibu. |
| **ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY** | | |
| **Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)** | Souběžné užívání třezalky tečkované a přípravku REYATAZ může vést k výraznému snížení plazmatických hladin atazanaviru. Tento účinek může být způsoben indukcí CYP3A4. Je zde riziko ztráty léčebného efektu a vzniku rezistence (viz bod 4.3). | Souběžné podávání přípravku REYATAZ s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou je kontraindikováno. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE** | | |
| **Ethinylestradiol 25 µg + norgestimát**<br>(atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | Ethinylestradiol AUC: ↓ 19% (↓ 25% ↓ 13%)<br>Ethinylestradiol $C_{max}$: ↓ 16% (↓ 26% ↓ 5%)<br>Ethinylestradiol $C_{min}$: ↓ 37% (↓ 45% ↓ 29%)<br><br>Norgestimát AUC: ↑ 85% (↑ 67% ↑ 105%)<br>Norgestimát $C_{max}$: ↑ 68% (↑ 51% ↑ 88%)<br>Norgestimát $C_{min}$: ↑ 102% (↑ 77% ↑ 131%)<br><br>Zatímco samostatným podáváním atazanaviru byla koncentrace ethinylestradiolu zvýšena díky jeho inhibičnímu efektu na UGT a CYP3A4, výsledným efektem podávání atazanaviru/ritonaviru bylo snížení hladin ethinylestradiolu díky indukčnímu efektu ritonaviru.<br><br>Zvýšená expozice progestinu může vést k souvisejícím nežádoucím účinkům (např. inzulinové rezistenci, dyslipidemii, akné a špinění), a tím k možnému ovlivnění kompliance. | Pokud se perorální antikoncepce podává s přípravkem REYATAZ/ritonavir, doporučuje se, aby perorální antikoncepce obsahovala nejméně 30 µg ethinylestradiolu a aby byla pacientka upozorněna na přísné dodržování tohoto dávkovacího režimu. Souběžné podávání přípravku REYATAZ/ritonavir a další hormonální antikoncepce nebo perorální antikoncepce obsahující progestogeny kromě norgestimátu nebylo studováno, proto je třeba se tomu vyvarovat. Doporučuje se vhodná alternativní antikoncepční metoda. |
| **Ethinylestradiol 35 µg + norethisteron**<br>(atazanavir 400 mg 1x denně) | Ethinylestradiol AUC: ↑ 48% (↑ 31% ↑ 68%)<br>Ethinylestradiol $C_{max}$: ↑ 15% (↓ 1% ↑ 32%)<br>Ethinylestradiol $C_{min}$: ↑ 91% (↑ 57% ↑ 133%)<br><br>Norethisteron AUC: ↑ 110% (↑ 68% ↑ 162%)<br>Norethisteron $C_{max}$: ↑ 67% (↑ 42% ↑ 196%)<br>Norethisteron $C_{min}$: ↑ 262% (↑ 157% ↑ 409%)<br><br>Zvýšená expozice progestinu může vést k souvisejícím nežádoucím účinkům (např. inzulinové rezistenci, dyslipidemii, akné a špinění), a tím k možnému ovlivnění kompliance. | |
| **LÁTKY UPRAVUJÍCÍ HLADINU LIPIDŮ** | | |
| *Inhibitory reduktázy HMG-CoA* | | |
| **Simvastatin**<br>**Lovastatin** | Simvastatin a lovastatin jsou z hlediska jejich metabolizmu vysoce závislé na CYP3A4 a souběžné podávání s přípravkem REYATAZ může mít za následek zvýšení koncentrací. | Souběžné podávání simvastatinu nebo lovastatinu a přípravku REYATAZ je kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku myopatie včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.3). |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **Atorvastatin** | Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se může zvýšit při podání atorvastatinu, který je také metabolizován CYP3A4. | Souběžné podávání atorvastatinu a přípravku REYATAZ se nedoporučuje. Pokud je užití atorvastatinu nezbytně nutné, lze při pečlivém sledování bezpečnosti podat nejnižší možnou dávku atorvastatinu (viz bod 4.4). |
| **Pravastatin**<br>**Fluvastatin** | Ačkoli to nebylo studováno, při souběžném podávání inhibotrů proteázy jsou možné zvýšené expozice pravastatinu nebo fluvastatinu. Pravastatin není metabolizován CYP3A4. Fluvastain je částečně metabolizován CYP2C9. | Je nutné dbát zvýšené opatrnosti. |
| *Další látky upravující hladinu lipidů* | | |
| **Lomitapid** | Metabolismus lomitapidu je vysoce závislý na CYP3A4 a souběžné podávání s přípravkem REYATAZ s ritonavirem může vést ke zvýšeným koncentracím. | Souběžné podávání lomitapidu a přípravku REYATAZ s ritonavirem je kontraindikováno z důvodu možného rizika výrazně zvýšených hladin aminotransferáz a hepatotoxicity (viz bod 4.3). |
| **INHALAČNÍ BETA AGONISTÉ** | | |
| **Salmeterol** | Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ může způsobit zvýšené koncentrace salmeterolu a zvýšit nežádoucí účinky spojené s užíváním salmeterolu.<br><br>Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Souběžné podávání salmeterolu s přípravkem REYATAZ se nedoporučuje (viz bod 4.4). |
| **OPIOIDY** | | |
| **Buprenorfin 1x denně, stabilní udržovací dávka**<br>(atazanavir 300 mg 1x denně s ritonavirem 100 mg 1x denně) | Buprenorfin AUC: ↑ 67%<br>Buprenorfin $C_{max}$: ↑ 37%<br>Buprenorfin $C_{min}$: ↑ 69%<br><br>Norbuprenorfin AUC: ↑ 105%<br>Norbuprenorfin $C_{max}$: ↑ 61%<br>Norbuprenorfin $C_{min}$: ↑ 101%<br><br>Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 a UGT1A1.<br>Koncentrace atazanaviru (podávaného s ritonavirem) nebyly významně ovlivněny. | Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ s ritonavirem si vyžaduje klinické monitorování kvůli sedaci a kognitivním účinkům. Může se zvážit úprava dávky buprenorfinu. |
| **Methadon, stabilní udržovací dávka**<br>(atazanavir 400 mg 1x denně) | Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace methadonu. Vzhledem k tomu, že se prokázalo, že nízké dávky ritonaviru (100 mg dvakrát denně) nemají žádný signifikantní vliv na koncentrace methadonu, na základě těchto údajů se nepředpokládá žádná interakce, je-li methadon podáván souběžně s přípravkem REYATAZ. | Není potřeba úprava dávky, je-li methadon podáván spolu s přípravkem REYATAZ. |

| Léčivé přípravky podle terapeutické indikace | Interakce | Doporučení při souběžném podávání |
|---|---|---|
| **PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE** | | |
| *Inhibitory PDE5* | | |
| **Sildenafil** | Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ může způsobit zvýšené koncentrace inhibitoru PDE5 a zvýšit nežádoucí účinky spojené s užíváním inhibitorů PDE5.<br><br>Mechanizmem interakce je inhibice CYP3A4 atazanavirem a/nebo ritonavirem. | Bezpečná a účinná dávka v kombinaci s přípravkem REYATAZ nebyla pro sildenafil stanovena, pokud se užívá k léčbě plicní arteriální hypertenze. Sildenafil užívaný k léčbě plicní arteriální hypertenze je kontraindikován (viz bod 4.3). |
| **SEDATIVA** | | |
| *Benzodiazepiny* | | |
| **Midazolam**<br>**Triazolam** | Midazolam a triazolam se extenzivně metabolizují pomocí CYP3A4. Souběžné podávání s přípravkem REYATAZ může vést k významnému zvýšení koncentrace těchto benzodiazepinů. Nebyly provedeny žádné studie interakce souběžného podávání přípravku REYATAZ a benzodiazepinů. Na základě údajů o jiných inhibitorech CYP3A4 se předpokládá výrazné zvýšení koncentrací midazolamu, pokud je midazolam podáván perorálně. Údaje získané ze souběžného parenterálního podávání midazolamu a jiných proteázových inhibitorů naznačují možné 3-4násobné zvýšení plazmatických hladin midazolamu. | Souběžné podávání přípravku REYATAZ s triazolamem nebo s perorálně podávaným midazolamem je kontraindikováno (viz bod 4.3), zatímco při souběžném podávání přípravku REYATAZ a parenterálně podávaného midazolamu je potřebná opatrnost. Pokud je REYATAZ podáván souběžně s parenterálním midazolamem, má tomu tak být na jednotkách intenzivní péče nebo podobných odděleních, která umožňují pečlivé klinické monitorování a vhodný lékařský zásah v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Má se zvážit úprava dávky midazolamu, zejména pokud se podává více než jednorázová dávka midazolamu. |

*Pediatrická populace*
Interakce byly studovány pouze u dospělých.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300 - 1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky atazaniviru. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku REYATAZ v těhotenství lze zvážit pouze tehdy, převyšuje-li předpokládaný prospěch potenciální riziko.

V klinické studii AI424-182 bylo podáváno 300 mg přípravku REYATAZ se 100 mg ritonaviru nebo 400 mg přípravku REYATAZ se 100 mg ritonaviru v kombinaci se zidovudinem/lamivudinem 41 těhotným ženám během druhého a třetího trimestru. U 6 žen z 20 (30 %) s kombinací REYATAZ/ritonavir 300/100 mg a u 13 žen z 21 (62 %) s kombinací REYATAZ/ritonavir

400/100 mg se vyskytla hyperbilirubinemie stupně 3-4. Ve studii AI424-182 nebyly pozorovány žádné případy laktátové acidózy.

Studie hodnotila 40 kojenců, kteří dostávali antiretrovirovou profylaktickou léčbu (která nezahrnovala přípravek REYATAZ), a byli HIV-1 DNA negativní v době narození a/nebo během prvních 6 týdnů po porodu. U 3 kojenců z 20 (15 %) narozených ženám, které byly léčeny kombinací REYATAZ/ritonavir 300/100 mg, a u 4 kojenců z 20 (20 %) narozených ženám, které byly léčeny kombinací REYATAZ/ritonavir 400/100 mg, došlo ke zvýšení celkového bilirubinu (stupeň 3-4). Nic nenasvědčovalo výskytu patologického ikteru a 6 kojenců ze 40 v této studii podstoupilo maximálně 4denní fototerapii. Nebyly hlášeny žádné případy kernikteru u novorozenců.

Doporučené dávkování viz bod 4.2 a farmakokinetické údaje viz bod 5.2.

Není známo, zda podávání přípravku REYATAZ s ritonavirem těhotným ženám může exacerbovat fyziologickou hyperbilirubinemii a vést až ke kernikteru novorozenců a kojenců. V období před porodem je nutné zvážit častější sledování.

Kojení

V mateřském mléce byla zjištěna přítomnost atazanaviru. Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

V neklinické studii zaměřené na plodnost a časný embryonální vývoj u potkanů pozměnil atazanavir cyklus hárání (estrus) bez vlivu na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být informováni o tom, že v průběhu léčby, jejíž součástí je přípravek REYATAZ, byly hlášeny závratě (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku REYATAZ v terapeutické kombinaci s jinými antiretrovirovými léky byla sledována u 1 806 dospělých pacientů, kteří dostávali přípravek REYATAZ 400 mg jednou denně (1 151 pacientů, medián trvání 52 týdnů a maximální doba trvání 152 týdnů) anebo REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru jednou denně (655 pacientů, medián trvání 96 týdnů a maximální doba trvání 108 týdnů).

Nežádoucí účinky byly shodné mezi pacienty, kteří dostávali REYATAZ 400 mg jednou denně a těmi, kteří dostávali přípravek REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru jednou denně, kromě ikteru a zvýšení hladin celkového bilirubinu, častěji hlášených u kombinace REYATAZ plus ritonavir.

Mezi pacienty, kteří dostávali REYATAZ 400 mg jednou denně nebo REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru jednou denně, byly, bez ohledu na závažnost, nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, u nichž se předpokládala aspoň minimální souvislost s léčebným režimem, obsahujícím REYATAZ spolu s jedním nebo více NRTI: nauzea (20%), průjem (10%) a ikterus (13%). Mezi pacienty dostávajícími REYATAZ 300 mg se 100 mg ritonaviru frekvence ikteru byla 19%. Ve většině případů byl vznik ikteru hlášen v průběhu několika dnů až několika měsíců od začátku léčby (viz bod 4.4).

Během postmarketingového sledování bylo u pacientů infikovaných HIV užívajících atazanavir v kombinaci s ritonavirem nebo bez něj hlášeno chronické onemocnění ledvin. Rozsáhlá prospektivní observační studie prokázala souvislost mezi zvýšenou incidencí chronického onemocnění ledvin a kumulativní expozicí léčebnému režimu obsahujícímu atazanavir/ritonavir u pacientů infikovaných

HIV s iniciálně normální eGFR. Tato souvislost byla pozorována nezávisle na expozici tenofovir disoproxil-fumarátu. Pravidelné monitorování renálních funkcí pacientů se má provádět po celou dobu trvání léčby (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Zhodnocení nežádoucích účinků u přípravku REYATAZ vychází z bezpečnostních údajů z klinických studií a postmarketingových zkušeností. Četnost výskytu nežádoucích účinků, uvedených níže, je definována následovně: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| | |
|---|---|
| *Poruchy imunitního systému:* | méně časté: hypersenzitivita |
| *Poruchy metabolizmu a výživy:* | méně časté: úbytek tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, anorexie, zvýšená chuť k jídlu |
| *Psychiatrické poruchy:* | méně časté: deprese, dezorientace, úzkost, nespavost, poruchy spánku, abnormální sny |
| *Poruchy nervového systému:* | časté: bolesti hlavy;<br>méně časté: periferní neuropatie, synkopa, amnézie, závratě, somnolence, dysgeuzie |
| *Poruchy oka:* | časté: oční ikterus |
| *Srdeční poruchy:* | méně časté: torsades de pointes[a]<br>vzácné: prodloužení QTc intervalu[a], edémy, palpitace |
| *Cévní poruchy:* | méně časté: hypertenze |
| *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:* | méně časté: dyspnoe |
| *Gastrointestinální poruchy:* | časté: zvracení, průjem, bolesti břicha, nauzea, dyspepsie;<br>méně časté: pankreatitida, gastritida, abdominální distenze, aftózní stomatitida, flatulence, sucho v ústech |
| *Poruchy jater a žlučových cest:* | časté: ikterus;<br>méně časté: hepatitida, cholelitiáza[a], cholestáza[a];<br>vzácné: hepatosplenomegalie, cholecystitida[a] |
| *Poruchy kůže a podkožní tkáně:* | časté: exantém;<br>méně časté: erythema multiforme[a,b], toxické kožní exantémy[a,b], léková vyrážka s eosinofilií a systémovými projevy (DRESS)[a,b], angioedém[a], urtikarie, alopecie, pruritus;<br>vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom[a,b], vezikobulózní exantém, ekzém, vazodilatace |
| *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:* | méně časté: svalová atrofie, artralgie, myalgie;<br>vzácné: myopatie |
| *Poruchy ledvin a močových cest:* | méně časté: nefrolitiáza, hematurie, proteinurie, polakisurie; intersticiální nefritida, chronické onemocnění ledvin[a];<br>vzácné: bolesti ledvin |
| *Poruchy reprodukčního systému a prsu:* | méně časté: gynekomastie |
| *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:* | časté: únava;<br>méně časté: bolest na hrudi, malátnost, pyrexie, astenie;<br>vzácné: poruchy chůze |

[a] Tyto nežádoucí účinky byly identifikovány během postmarketingého sledování, nicméně četnost byla stanovena ze statistické kalkulace založené na celkovém počtu pacientů exponovaných přípravku REYATAZ v randomizovaných kontrolovaných a jiných dostupných klinických studiích (n = 2321).
[b]Pro bližší informace viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u HIV infikovaných pacientů s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a

autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Metabolické parametry
Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Exantém a s ním spojené syndromy
Exantémy jsou obvykle mírné až středně závažné makulopapulární kožní exantémy, které se objevují během prvních 3 týdnů od zahájení terapie přípravkem REYATAZ.

Při používání přípravku REYATAZ byly hlášeny Stevensonův-Johnsonův syndrom (SJS), erythema multiforme, toxické kožní exantémy a léková vyrážka s eosinofilií a systémovými projevy (DRESS) (viz bod 4.4).

*Laboratorní abnormality*
Nejčastěji se vyskytujícími laboratorními abnormalitami u pacientů léčených kombinací přípravku REYATAZ s jedním nebo více NRTI byly zvýšení celkového bilirubinu vyskytující se převážně jako zvýšení nepřímého [nekonjugovaného] bilirubinu (87% stupně 1, 2, 3 nebo 4). Zvýšení celkového bilirubinu 3. nebo 4. stupně bylo pozorováno u 37% (6% 4.stupně). U 53% z celkového počtu pacientů již léčených přípravkem REYATAZ 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně medián trvání 95 týdnů byly hladiny celkového bilirubinu zvýšeny na 3.- 4. stupeň. U dosud neléčených pacientů, kteří dostávali REYATAZ 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně medián trvání 96 týdnů, 48 % pacientů mělo hladiny celkového bilirubinu zvýšeny na 3.-4. stupeň (viz bod 4.4).

Jiné klinicky významné laboratorní abnormality (stupně 3 nebo 4) zaznamenané u ≥ 2% pacientů, léčených kombinací obsahující REYATAZ s jedním nebo více NRTI zahrnovaly: zvýšení hladiny kreatinkinázy (7%), zvýšení hladiny alaninaminotransferázy/sérové glutamát-pyruvát-aminotransferázy (ALT/SGPT) (5%), nízký počet neutrofilů (5%), zvýšení hladiny aspartát-aminotransferázy/sérové glutamát-oxaloacetát-aminotransferázy (AST/SGOT) (3%) a zvýšení hladiny lipázy (3%).

U 2 % pacientů léčených přípravkem REYATAZ došlo k současnému zvýšení hladin ALT/AST 3.-4. stupně a zvýšení hladiny celkového bilirubinu 3.-4. stupně.

Pediatrická populace

V klinické studii AI424-020 u pediatrických pacientů ve věku od 3 měsíců až do < 18 let, kteří užívali buď perorální prášek či tobolky, byla průměrná doba léčby přípravkem REYATAZ 115 týdnů. Bezpečnostní profil v této studii byl celkově srovnatelný s tím, který byl pozorován u dospělých. U pediatrických pacientů byl hlášen asymptomatický první stupeň (23%) a druhý stupeň (1%) atrioventrikulárního bloku. Nejčastěji hlášenou laboratorní abnormalitou u pediatrických pacientů užívajících REYATAZ bylo zvýšení celkového bilirubinu (≥ 2,6krát horní hranice normy, stupně 3-4), které se vyskytlo u 45% pacientů.

V klinických studiích AI424-397 a AI424-451, u pediatrických pacientů od 3 měsíců do méně než 11 let věku, byla průměrná doba léčby přípravkem REYATAZ perorální prášek 80 týdnů. Nebyla hlášena žádná úmrtí. Bezpečnostní profil v těchto studiích byl celkově srovnatelný s předchozími studiemi u pediatrických a dospělých pacientů. Nejčastěji hlášenými laboratorní abnormalitami u pediatrických pacientů užívajících REYATAZ perorální prášek bylo zvýšení hladinycelkového bilirubinu (≥ 2,6násobek ULN, stupeň 3-4, 16%) a zvýšení hladiny amylázy (stupeň 3-4, 33%)

většinou nepankreatického původu. Zvýšení hladin ALT v těchto studiích bylo častěji hlášeno u pediatrických pacientů než u dospělých.

Další zvláštní populace

*Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a hepatitidy C*
Mezi 1 151 pacienty léčenými 400 mg atazanaviru jednou denně bylo 177 pacientů současně infikováno chronickou hepatitidou B nebo C a mezi 655 pacienty, kterým bylo podáváno 300 mg atazanaviru se 100 mg ritonaviru jednou denně, bylo infikováno chronickou hepatitidou B nebo C 97 pacientů. U takto infikovaných pacientů byla pravděpodobnost zvýšení jaterních aminotransferáz oproti normálu vyšší než u těch bez chronické virové hepatitidy. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v četnosti zvýšení hladiny bilirubinu mezi těmito pacienty a pacienty bez virové hepatitidy. Frekvence léčbou vyvolané hepatitidy nebo elevace aminotransferáz u takto infikovaných pacientů byla srovnatelná mezi režimy s přípravkem REYATAZ a s komparátorem (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

### 4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutním předávkovaním přípravkem REYATAZ u lidí jsou omezené. Jednotlivé dávky až do výše 1 200 mg podávané zdravým jedincům byly bez příznaků nežádoucích účinků. Při vysokých dávkách, vedoucích k vysoké expozici byly zaznamenány případy ikteru způsobeného hyperbilirubinemií nepřímého (nekonjugovaného) bilirubinu (bez přítomných změn funkčních jaterních testů) nebo k prodloužení intervalu PR (viz body 4.4 a 4.8)

Léčba předávkování přípravkem REYATAZ spočívá v použití obecných podpůrných opatření včetně monitorování vitálních funkcí, elektrokardiogramu (EKG) a sledování klinického stavu pacienta. V indikovaných případech lze neabsorbovaný atazanavir odstranit ze žaludku vyvoláním zvracení nebo laváží. K odstranění neabsorbovaného léku lze použít i aktivní uhlí. Na předávkování přípravkem REYATAZ neexistuje žádné specifické antidotum. Jelikož se atazanavir extenzivně metabolizuje v játrech a váže se významně na bílkoviny, je nepravděpodobné, že by použití dialýzy bylo přínosné pro odstranění signifikantního množství léku.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteázy, ATC kód: J05AE08

*Mechanizmus účinku*
Atazanavir je azapeptidový inhibitor HIV-1 proteázy (PI). Sloučenina selektivně inhibuje virově specifické štěpení virových proteinů Gag-Pol v buňkách infikovaných viry HIV-1, čímž brání tvorbě zralých virionů a infikování dalších buněk.

*Antivirová aktivita in vitro:* atazanavir vykazuje anti-HIV-1 aktivitu (včetně všech testovaných druhů) a anti-HIV-2 aktivitu v buněčné kultuře.

**Rezistence**

*Antiretrovirová léčba dříve neléčených dospělých pacientů*
V klinických studiích antiretrovirové léčby u dříve neléčených pacientů, kteří byli léčeni neposíleným atazanavirem, je substituce I50L, někdy v kombinaci se změnou A71V, známkou substituce pro rezistenci na atazanavir. Stupeň rezistence na atazanavir se pohyboval v rozmezí 3,5- až 29násobku bez důkazů pro fenotypovou zkříženou rezistenci na ostatní PI. V klinických studiích antiretrovirové léčby dříve neléčených pacientů léčených posíleným atazanavirem se substituce I50L neobjevila u žádného pacienta bez výchozích substitucí PI. Substituce N88S byla vzácně zaznamenána u pacientů s virologickým selháním léčených atazanavirem (s nebo bez ritonaviru). Zatímco její výskyt s jinými substitucemi proteáz může být jednou z příčin snížené citlivosti na atazanavir, samotná N88S v klinických studiích nevedla vždy k fenotypové rezistenci vůči atazanaviru anebo měla stálý vliv na klinickou účinnost.

**Tabulka 3: Substituce de novo v léčbě dosud neléčených pacientů, u kterých selhala léčba atazanavirem + ritonavirem (studie 138, 96 týdnů)**

| Frekvence | de novo substituce PI (n=26)[a] |
|---|---|
| >20% | žádná |
| 10-20% | žádná |

[a] počet pacientů s párovými genotypy klasifikovanými jako virologické selhání (HIV RNA ≥ 400 kopií/ml).

Substituce M184I/V se objevila u 5/26 pacientů s virologickým selháním léčených REYATAZ/ritonavirem a u 7/26 pacientů s virologickým selháním léčených lopinavirem/ritonavirem.

*Antiretrovirová léčba léčených dospělých pacientů*
Mezi 100 izoláty, získaných od pacientů ze studií 009, 043 a 045 již dříve podstoupivších antiretrovirovou léčbu obsahující buď atazanavir, atazanavir + ritonavir nebo atazanavir + sachinavir, a která byla označená jako neúspěšná, byl potvrzen rozvoj rezistence na atazanavir. U 60 izolátů od pacientů léčených buď atazanavirem nebo atazanavirem + ritonavirem, 18 (30 %) se objevil I50L fenotyp, předtím popsaný u pacientů bez předchozí léčby.

**Tabulka 4: Substituce de novo v léčbě pacientů, u kterých selhala léčba atazanavirem + ritonavirem (studie 045, 48 týdnů)**

| Frekvence | de novo substituce PI (n=35)[a,b] |
|---|---|
| >20% | M36, M46, I54, A71, V82 |
| 10-20% | L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90 |

[a] počet pacientů s párovými genotypy klasifikovanými jako virologické selhání (HIV RNA ≥ 400 kopií/ml).
[b] 10 pacientů mělo výchozí fenotypovou rezistenci na atazanavir + ritonavir (násobenou změnou [FC]>5.2). Citlivost FC v buněčné kultuře závislé na referenčním nekontrolovaně rostoucím typu byla analyzována použitím PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornia, USA)

Žádná ze substitucí de novo (viz Tabulka 4) není specifická pro atazanavir a může reflektovat znovu objevení rezistence skryté během léčby atazanavirem + ritonavirem u již dříve léčených pacientů ze studie 045.

K rezistenci u pacientů již dříve léčených antiretrovirovými prostředky dochází hlavně kumulací velkých a malých substitucí vedoucích k rezistenci již dříve popsaných, které způsobují rezistenci na inhibitory proteáz.

**Klinické výsledky**

*U dospělých pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky*
*Studie 138* je mezinárodní randomizovaná, otevřená, multicentrická, prospektivní studie zahrnující 883 pacientů dosud neléčených antretrovirotiky a srovnávající REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně) s lopinavirem/ritonavirem (400 mg/100 mg dvakrát denně), každý v kombinaci s fixní

dávkou tenofovir-disoproxil-fumarát/emtricitabin (300 mg/200 mg tablety jednou denně). Rameno REYATAZ/ritonavir ukázalo podobnou (non-inferiorita) antivirovou účinnost ve srovnání s ramenem lopinavir/ritonavir, když tato byla stanovena podle podílu pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml v týdnu 48 (Tabulka 5).

Analýza údajů z 96 týdnů léčby ukázala přetrvávání antivirové aktivity (Tabulka 5).

Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 214 buněk/mm$^3$ (rozmezí: 2 až 810 buněk/mm$^3$) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,94 $\log_{10}$ kopií/ml (v rozmezí: 2,6 až 5,88 $\log_{10}$ kopií/ml). Rameno REYATAZ/ritonavir ukázalo podobnou (non-inferiorita) antivirovou účinnost ve srovnání s lopinavirem/ritonavirem, když tato byla stanovena podle podílu pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml v týdnu 48: 78 % pacientů užívajících REYATAZ/ritonavir ve srovnání se 76 % pacientů užívajícími lopinavir/ritonavir (rozdíl odhadu ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7 % [95% CI, -3,8%, 7,1%]) dle potvrzené virologické odpovědi (CVR) ten kdo nedokončil léčbu (Non completer) = selhání (NC = F) definice odpovědi.

V analýze dle protokolu který vyřadil pacienty, kteří nedokončili doporučený cyklus léčby (tj. pacienti, kteří přerušili léčbu před 48. týdnem, kdy došlo k vyhodnocení HIV RNA) a pacienty s velkými odchylkami od protokolu, byl podíl pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml ve 48. týdnu 86 % (338/392) v rameni REYATAZ/ritonavir a 89 % (332/372) v rameni lopinavir/ritonavir (rozdíl odhadu ATV/RTV-LPV/RTV: -3% [95% CI, -7,6 %, 1,5 %]).

**Tabulka 5: Výsledky účinnosti ve studii 138[a]**

| **Parametr** | **REYATAZ/ritonavir[b] (300 mg/100 mg jednou denně) n=440** | | **Lopinavir/ritonavir[c] (400 mg/100 mg dvakrát denně) n=443** | |
|---|---|---|---|---|
| | **týden 48** | **týden 96** | **týden 48** | **týden 96** |
| **HIV RNA < 50 kopií/ml, %** | | | | |
| Všichni pacienti[d] | 78 | 74 | 76 | 68 |
| Odhad rozdílu [95% CI][d] | týden 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%]<br>týden 96: 6,1% [0,3%, 12,0%] | | | |
| Analýza pacientů, kteří dokončili studii podle protokolu[e] | 86 (n=392[f]) | 91 (n=352) | 89 (n=372) | 89 (n=331) |
| Odhad rozdílu[e] [95% CI] | týden 48: -3% [-7,6%, 1,5%]<br>týden 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%] | | | |
| **HIV RNA < 50 kopií/ml, % z výchozí charakteristiky[d]** | | | | |
| HIV RNA < 100 000 kopií/ml | 82 (n = 217) | 75 (n=217) | 81 (n=218) | 70 (n=218) |
| ≥ 100 000 kopií/ml | 74 (n=223) | 74 (n=223) | 72 (n=225) | 66 (n=225) |
| CD4 počet <50 buněk/mm$^3$ | 78 (n=58) | 78 (n=58) | 63 (n=48) | 58 (n=48) |
| 50 až <100 buněk/mm$^3$ | 76 (n=45) | 71 (n=45) | 69 (n=29) | 69 (n=29) |
| 100 až <200 buněk/mm$^3$ | 75 (n=106) | 71 (n=106) | 78 (n=134) | 70 (n=134) |
| ≥ 200 buněk/mm$^3$ | 80 (n=222) | 76 (n=222) | 80 (n=228) | 69 (n=228) |
| **Průměrná změna HIV RNA od výchozí hodnoty, $\log_{10}$ kopií/ml** | | | | |
| Všichni pacienti | -3,09 (n=397) | -3,21 (n=360) | -3,13 (n=379) | -3,19 (n=340) |
| **Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm$^3$** | | | | |
| Všichni pacienti | 203 (n=370) | 268 (n=336) | 219 (n=363) | 290 (n=317) |

| Parametr | REYATAZ/ritonavir[b] (300 mg/100 mg jednou denně) n=440 | | Lopinavir/ritonavir[c] (400 mg/100 mg dvakrát denně) n=443 | |
|---|---|---|---|---|
| | **týden 48** | **týden 96** | **týden 48** | **týden 96** |
| **Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm$^3$ z výchozí charakteristiky** | | | | |
| HIV RNA < 100 000 kopií/ml | 179 (n = 183) | 243 (n=163) | 194 (n=183) | 267 (n=152) |
| ≥ 100 000 kopií/ml | 227 (n = 187) | 291 (n=173) | 245 (n=180) | 310 (n=165) |

[a] Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 214 buněk/mm$^3$ (rozmezí 2 až 810 buněk/mm$^3$) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,94 $\log_{10}$ kopií/ml (rozmezí 2,6 až 5,88 $\log_{10}$ kopií/ml)
[b] REYATAZ/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).
[c] Lopinavir/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).
[d] Analýza „intent-to-treat" s chybějícími hodnotami považovanými za selhání.
[e] Analýza pacientů, kteří dokončili studii podle protokolu: vyřazení pacienti, kteří nedokončili léčbu, a pacienti s velkými odchylkami od protokolu.
[f] Počet hodnotitelných pacientů.

*U dospělých pacientů již léčených antiretrovirotiky*
*Studie 045* je randomizovaná, multicentrická studie srovnávající REYATAZ/ritonavir (300/100 mg jednou denně) a REYATAZ/sachinavir (400/1 200 mg jednou denně) s kombinací lopinaviru + ritonaviru (kombinace fixních dávek 400/100 mg dvakrát denně), každá v kombinaci s tenofovir-disoproxil-fumarátem (viz body 4.5 a 4.8) a jedním NRTI u pacientů s virologickým selháním při dvou nebo více předchozích antiretrovirových terapeutických režimech obsahujících nejméně jeden PI, NRTI a NNRTI. U randomizovaných pacientů představoval průměrný čas předchozí antiretrovirové expozice 138 týdnů pro PI, 281 týdnů pro NRTI a 85 týdnů pro NNRTI. Při zahájení 34% pacientů dostávalo PI a 60% dostávalo NNRTI. 15 ze 120 pacientů (13%) v léčebné větvi REYATAZ + ritonavir a 17 ze 123 pacientů (14%) větve lopinavirové + ritonavirové mělo 4 nebo více PI substitucí L10, M46, I54, V82, I84 a L90. U 32% pacientů ve studii byl nalezen virový kmen s méně než dvěma substitucemi NRTI.

Primárním cílovým parametrem byl průměrný časový rozdíl ve změnách hodnot HIV RNA proti výchozím hodnotám v průběhu 48 týdnů (Tabulka 6).

**Tabulka 6: Výsledky účinnosti v týdnu 48[a] a v týdnu 96 (studie 045)**

| Parametr | ATV/RTV[b] (300 mg/ 100 mg jednou denně) n=120 | | LPV/RTV[c] (400 mg/ 100 mg dvakrát denně) n=123 | | Průměrný rozdíl v čase ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI[d]] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Týden 48** | **Týden 96** | **Týden 48** | **Týden 96** | **Týden 48** | **Týden 96** |
| **Průměrná změna HIV RNA od výchozí hodnoty, $\log_{10}$ kopií/ml** | | | | | | |
| Všichni pacienti | -1,93 (N=90[e]) | -2,29 (n=64) | -1,87 (n=99) | -2,08 (n=65) | 0,13 [-0,12, 0,39] | 0,14 [-0,13, 0,41] |
| **HIV RNA < 50 kopií/ml, %[f] (respondent/hodnotitelný)** | | | | | | |
| Všichni pacienti | 36 (43/120) | 32 (38/120) | 42 (52/123) | 35 (41/118) | NA | NA |
| **HIV RNA < 50 kopií/ml z vybraných výchozích substitucí PI,[f, g] % (respondent/hodnotitelný)** | | | | | | |
| 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 |
| **Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm$^3$** | | | | | | |
| Všichni pacienti | 110 (n=83) | 122 (n=60) | 121 (n=94) | 154 (n=60) | NA | NA |

[a] Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 337 buněk/mm$^3$ (rozmezí: 14 až 1 543 buněk/mm$^3$) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,4 $\log_{10}$ kopií/ml (rozmezí: 2,6 až 5,88 $\log_{10}$ kopií/ml).
[b] ATV/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).
[c] LPV/RTV s tenofovir-disoproxil-fumarátem/emtricitabinem (fixní dávka 300 mg/200 mg tablet jednou denně).
[d] Interval spolehlivosti.

[e] Počet hodnotitelných pacientů.
[f] Analýza „intent-to-treat“, s chybějícími hodnotami považovanými za selhání. Respondenti na LPV/RTV, kteří dokončili léčbu před týdnem 96, byli z analýzy týdne 96 vyřazeni. Procento pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml bylo 53 % a 43 % pro ATV/RTV a 54 % a 46 % pro LPV/RTV v týdnech 48 a 96.
[g] Zvolené substituce zahrnovaly jakoukoliv změnu na pozicích L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, a L90 (0-2, 3, 4 nebo více) od výchozích hodnot.
NA = nepoužitelné (not applicable).

Během 48 týdnů léčby průměrné změny od výchozích hladin HIV RNA byly pro REYATAZ + ritonavir a pro lopinavir + ritonavir podobné (ne však horší). Shodné výsledky byly získány pomocí analytické metody použité při posledním sledování (průměrný časový rozdíl 0,11, 97,5% interval konfidence [-0,15, 0,36]). Podle „as-treated“ analýzy, vyjímaje chybějící hodnoty, byly podíly pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml (< 50 kopií/ml) ve větvi REYATAZ +ritonavir 55 % (40 %) a ve větvi lopinavir + ritonavir 56 % (46 %).

Během 96 týdnů léčby průměrné změny HIV RNA oproti výchozím hodnotám pro REYATAZ + ritonavir a pro lopinavir+ritonavir splnily kritéria pro neinferioritu na základě pozorovaných případů. Shodné výsledky byly získány pomocí analytické metody použité při posledním sledování. Podle „as-treated“ analýzy s vyjmutím chybějících hodnot byl podíl pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml (< 50 kopií/ml) pro REYATAZ + ritonavir 84 % (72 %) a pro lopinavir + ritonavir 82 % (72 %). Je důležité poukázat na to, že v době 96týdenní analýzy zůstalo ve studii 48 % všech pacientů.

Ukázalo se, že REYATAZ se sachinavirem je méně účinný než lopinavir + ritonavir.

*Pediatrická populace*

*Pediatrické studie zkoušející REYATAZ tobolky*
Zhodnocení farmakokinetiky, bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti přípravku REYATAZ bylo provedeno na základě údajů z otevřené, multicentrické klinické studie AI424-020 vedené u pacientů ve věku od 3 měsíců až do 21 let. Celkem v této studii 182 pediatrických pacientů (81 dosud bez antiretrovirové léčby a 101 s předchozí antiretrovirovou terapií) dostávalo jednou denně REYATAZ (tobolky nebo prášek) s ritonavirem nebo bez ritonaviru, v kombinaci s dvěma NRTI.

Klinické údaje získané z této studie nejsou dostatečné, aby podpořily užívání atazanaviru (s nebo bez ritonaviru) u dětí mladších 6 let.

Údaje o účinnosti pozorované u 41 pediatrických pacientů od 6 let až do věku 18 let, kteří dostávali REYATAZ tobolky s ritonavirem jsou uvedeny v Tabulce 7. U pediatrických dosud neléčených pacientů byl průměrný výchozí počet buněk CD4 344 buněk/mm$^3$ (rozmezí: 2 až 800 buněk/ mm$^3$) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-dosud neléčených 1 RNA byla 4,67 $\log_{10}$ kopií/ml (rozmezí: 3,70 až 5,00 $\log_{10}$ kopií/ml). U pediatrických dosud neléčených pacientů byl průměrný výchozí počet buněk CD4 522 buněk/mm$^3$ (rozmezí: 100 až 1157 buněk/ mm$^3$) a průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-dosud neléčených 1 RNA byla 4,09 $\log_{10}$ kopií/ml (rozmezí: 3,28 až 5,00 $\log_{10}$ kopií/ml).

**Tabulka 7: Výsledky účinnosti (pediatričtí pacienti ve věku 6 let až do 18 let) v týdnu 48 (Studie AI424-020)**

| **Parametr** | **Dosud neléčení pacienti REYATAZ tobolky/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně) n=16** | **Pacienti již léčení REYATAZ tobolky/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně) n=25** |
|---|---|---|
| **HIV RNA < 50 kopií/ml, % [a]** | | |
| Všichni pacienti | 81 (13/16) | 24 (6/25) |
| **HIV RNA < 400 kopií/ml, % [a]** | | |
| Všichni pacienti | 88 (14/16) | 32 (8/25) |

| Parametr | Dosud neléčení pacienti REYATAZ tobolky/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně) n=16 | Pacienti již léčení REYATAZ tobolky/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně) n=25 |
|---|---|---|
| **Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm$^3$** | | |
| Všichni pacienti | 293 (n=14[b]) | 229 (n=14[b]) |
| **HIV RNA < 50 kopií/ml z vybraných výchozích substitucí PI,[c] % (respondent/hodnotitelný[d])** | | |
| 0-2 | NA | 27 (4/15) |
| 3 | NA | - |
| ≥ 4 | NA | 0 (0/3) |

[a] Analýza "Intent-to-treat" s chybějícími hodnotami považovanými za selhání.
[b] Počet hodnotitelných pacientů.
[c] PI hlavní L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY,I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI méně závažné: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.
[d] Zahrnuje pacienty s výchozími hodnotami rezistence.
NA = nepoužitelné (not applicable).

*Pediatrické studie hodnotící REYATAZ perorální prášek*
Vyhodnocení farmakokinetiky, bezpečnosti, snášenlivosti a virologické odpovědi přípravku REYATAZ perorálního prášku bylo založeno na údajích ze dvou otevřených, multicentrických klinických studií.

- AI424-397 (PRINCE I): U pediatrických pacientů od 3 měsíců do méně než 6 let věku
- AI424-451 (PRINCE II): U pediatrických pacientů od 3 měsíců do méně než 11 let věku

V těchto studiích dostávalo 155 pacientů (59 dosud bez antiretrovirové léčby a 96 s předchozí antiretrovirovou terapií) jednou denně přípravek REYATAZ perorální prášek a ritonavir, v kombinaci se dvěma NRTI.

Pro zařazení do kterékoliv ze studie museli mít dosud neléčení pacienti genotypovou citlivost na přípravek REYATAZ se dvěma NRTI, a již léčení pacienti museli mít zdokumentovány genotypovou a fenotypovou citlivost při screeningu na přípravek REYATAZ s alespoň 2 NRTI. Pacienti léčení v minulosti pouze antiretrovirovou léčbou *in utero* nebo intra partum, byli považováni za dosud neléčené. Pacienti, kteří byli již léčeni přípravkem REYATAZ nebo REYATAZ/ritonavir kdykoliv před zařazením do studie, nebo kteří měli v anamnéze předchozí selhání léčby na dva nebo více inhibitorů proteázy, rezistenci na inhibitory proteázy či předchozí výskyt srdečních abnormalit, byli z hodnocení vyřazeni. Rezistence na inhibitory proteázy byla definována jako genotypová rezistence na atazanavir nebo rezistence na jednu ze složek lékové kostry založené na NRTI podle kritérií 1) jakákoliv hlavní mutace: I50L, I84V, N88S, a 2) ≥ 2 z následujících menších mutací či mutací zkřížené rezistence: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

Ve 48. týdnu byla hodnocena účinnost u 134 dětských pacientů ve věku od 3 měsíců do méně než 11 let, kteří dostávali REYATAZ perorální prášek v kombinaci s ritonavirem. Údaje jsou uvedeny v Tabulce 8. U pediatrických dosud neléčených pacientů byl průměrný výchozí počet buněk CD4 930 buněk/mm$^3$ (rozmezí: 46 až 2 291 buněk/ mm$^3$) a průměrná výchozí plazmatická HIV-1 RNA byla 4,81 $\log_{10}$ kopií/ml (rozmezí: 3,4 až 5,9 $\log_{10}$ kopií/ml). U již léčených pediatrických pacientů byl průměrný výchozí počet buněk CD4 1 441 buněk/mm$^3$ (rozmezí: 84 až 5 703 buněk/mm$^3$) a průměrná výchozí plazmatická HIV-1 RNA byla 4,67 $\log_{10}$ kopií/ml (rozmezí: 2,0 až 5,9 $\log_{10}$ kopií/ml).

**Tabulka 8: Výsledky účinnosti perorálního prášku (pediatričtí pacienti od 3 měsíců věku vážící alespoň 5 kg v týdnu 48 (Studie AI424-397 a AI424-451)**

| Parametr | Dosud neléčení pacienti REYATAZ prášek/ritonavir n=52 | Pacienti již léčení REYATAZ prášek/ritonavir n=82 |
|---|---|---|
| **HIV RNA < 50 kopií/ml, % [a]** | | |
| alespoň 5 až < 10 kg (REYATAZ 150 a 200 mg) | 33 (4/12) | 52 (17/33) |
| alespoň 10 až < 15 kg | 59 (13/22) | 35 (6/17) |
| alespoň 15 až < 25 kg | 61 (11/18) | 57 (17/30) |
| alespoň 25 až < 35 kg | - | 50,0 (1/2) |
| **HIV RNA < 400 kopií/ml, % [a]** | | |
| alespoň 5 až < 10 kg (REYATAZ 150 a 200 mg) | 75 (9/12) | 61 (20/33) |
| alespoň 10 až < 15 kg | 82 (18/22) | 59 (10/17) |
| alespoň 15 až < 25 kg | 78 (14/18) | 67 (20/30) |
| alespoň 25 až < 35 kg | - | 50,0 (1/2) |
| **Průměrná změna CD4 od výchozí hodnoty, buňky/mm$^3$** | | |
| alespoň 5 až < 10 kg (REYATAZ 150 a 200 mg) | 293 (n=7) | 63 (n=16) |
| alespoň 10 až < 15 kg | 293 (n=11) | 307 (n=8) |
| alespoň 15 až < 25 kg | 305 (n=9) | 374 (n=12) |
| alespoň 25 až < 35 kg | - | 213 (n=1) |

[a] Analýza "Intent-to-treat" s chybějícími hodnotami považovanými za selhání.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

*Absorpce:* u HIV infikovaných pacientů (n = 33, kombinované studie) opakované dávky přípravku REYATAZ 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru podávané jednou denně s jídlem vedly ke geometrickému průměru (CV%) hodnoty $C_{max}$ pro atazanavir 4 466 (42 %) ng/ml, čehož bylo dosaženo přibližně za 2,5 hodiny. Geometrický průměr (CV%) pro hodnoty atazanaviru $C_{min}$ a AUC byl 654 (76 %) ng/ml, resp. 44 185 (51%) ng•h/ml.

Vliv stravy: souběžné podávání přípravku REYATAZ a ritonaviru s jídlem optimalizovalo biologickou dostupnost atazanaviru. Souběžné podání jedné dávky 300 mg přípravku REYATAZ a dávky 100 mg ritonaviru vedlo k 33% zvýšení hodnoty AUC a k 40% zvýšení jak $C_{max}$, tak i 24hodinové koncentrace atazanaviru ve srovnání se stavem nalačno. Souběžné podání s jídlem o vysokém obsahu tuku neovlivnilo hodnotu AUC atazanaviru ve srovnání se stavem nalačno a hodnota $C_{max}$ byla pod 11 % hodnoty nalačno. Hodnota 24hodinové koncentrace po vysoce tučném jídlu byla zvýšena zhruba o 33 % vzhledem k opožděné absorpci; medián $T_{max}$ se zvýšil z 2,0 na 5,0 hodin. Podání přípravku REYATAZ s ritonavirem buď s lehkým jídlem nebo s jídlem o vysokém obsahu tuku snížilo koeficient změny AUC a $C_{max}$ na přibližně 25 % v porovnání se stavem nalačno. Aby se zlepšila biologická dostupnost a minimalizovala variabilita, má se REYATAZ užívat s jídlem.

*Distribuce:* atazanavir se vázal asi z 86 % na lidské sérové proteiny v koncentračním rozsahu 100 až 10 000 ng/ml. Atazanavir se vázal jak na alfa-1-acidoglykoprotein (AAG) tak na albumín v podobném rozsahu (89 % a 86 % při 1 000 ng/ml). Ve studii opakovaného podávání HIV-infikovaným pacientům byl po podávání dávky 400 mg jednou denně spolu s lehkým jídlem po dobu 12 týdnů atazanavir nalezen v cerebrospinálním moku a ve spermatu.

*Metabolizmus:* studie na lidech a *in vitro* studie s použitím lidských jaterních mikrozomů prokázaly, že atazanavir je metabolizován izoenzymem CYP3A4 na metabolity oxygenací. Metabolity se poté vylučují do žluče buď jako volné nebo jako metabolity glukuronidované. Další méně významné metabolické cesty představuje N-dealkylace a hydrolýza. V plazmě byly určeny dva méně významné metabolity atazanaviru. Žádný z metabolitů nevykazoval *in vitro* antivirovou aktivitu.

*Eliminace:* po podání jednotlivé 400 mg dávky $^{14}C$-atazanaviru se ve stolici a v moči zjistilo 79 % a 13 % celkové radioaktivity. Přibližně 20% a 7% podaného léčiva bylo ve stolici a v moči nalezeno v nezměněné podobě. Průměrná exkrece nezměněného léčiva močí po 2týdenním podávání 800 mg jednou denně představovala 7%. U pacientů infikovaných HIV virem (n = 33, kombinované studie) byl průměrný poločas v rámci dávkovacího intervalu atazanaviru 12 hodin v rovnovážném stavu po podání 300 mg denně se 100 mg ritonaviru jednou denně, s lehkým jídlem.

*Linearita/nelinearita:* Farmakokinetika atazanaviru byla hodnocena u zdravých dospělých dobrovolníků a u pacientů infikovaných HIV; byly pozorovány významné rozdíly mezi oběma skupinami. Farmakokinetika atazanaviru ukazuje jeho nelineární dispozici.

Zvláštní skupiny populace

*Porucha funkce ledvin*: u zdravých subjektů bylo ledvinami vyloučeno přibližně 7% atazanaviru z podané dávky v nezměněné podobě. Nejsou k dispozici žádná farmakokinetická data získaná od pacientů s renální insuficiencí, kteří užívali přípravek REYATAZ s ritonavirem. REYATAZ (bez ritonaviru) byl hodnocen u dospělých pacientů se závažným renálním poškozením (n=20), včetně pacientů na hemodialýze, při opakovaném podávání dávky 400 mg jednou denně. Ačkoliv tato studie měla některá omezení (např. koncentrace volné látky nebyly sledovány), výsledky naznačily, že farmakokinetické parametry atazanaviru byly sníženy o 30% až 50% u pacientů na hemodialýze oproti pacientům s normální funkcí ledvin. Mechanismus tohoto poklesu není znám (viz body 4.2 a 4.4).

*Porucha funkce jater*: atazanavir se primárně metabolizuje a vylučuje játry. Nebyl sledován dopad poškozené funkce jater na farmakokinetiku atazanaviru v dávce 300 mg s ritonavirem. Očekávají se zvýšené koncentrace atazanaviru podaného s nebo bez ritonaviru u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

*Věk/pohlaví:* studie farmakokinetiky atazanaviru, která proběhla u 59 zdravých mužů a žen (29 mladých, 30 starších) neprokázala klinicky významné rozdíly mezi osobami různého věku nebo pohlaví.

*Rasa:* farmakokinetická analýza vzorků populace získaných z klinických studií fáze II prokázala, že neexistuje rasové ovlivnění farmakokinetiky atazanaviru.

*Těhotenství:*
Farmakokinetická data u žen infikovaných HIV užívajících REYATAZ tvrdé tobolky s ritonavirem jsou uvedená v tabulce 9.

**Tabulka 9: Farmakokinetika ustáleného stavu atazanaviru s ritonavirem u HIV infikovaných sytých těhotných žen**

| | **atazanavir 300 mg s ritonavirem 100 mg** | | |
|---|---|---|---|
| **Farmakokinetický parametr** | **2. trimestr** (n=9) | **3. trimestr** (n=20) | **po porodu**[a] (n=36) |
| $C_{max}$ ng/ml geometrický průměr (CV%) | 3729,09 (39) | 3291,46 (48) | 5649,10 (31) |

| | atazanavir 300 mg s ritonavirem 100 mg | | |
|---|---|---|---|
| **Farmakokinetický parametr** | **2. trimestr** (n=9) | **3. trimestr** (n=20) | **po porodu**[a] (n=36) |
| AUC ng•h/ml geometrický průměr (CV%) | 34399,1 (37) | 34251,5 (43) | 60532,7 (33) |
| $C_{min}$ ng/ml[b] geometrický průměr (CV%) | 663,78 (36) | 668,48 (50) | 1420,64 (47) |

[a] Bylo zjištěno, že vrcholová koncentrace atazanaviru a jeho plochy pod křivkami (AUC) byly přibližně o 26-40 % vyšší v období po porodu (4.-12. týden) než hodnoty, které byly dříve nalezeny u HIV infikovaných netěhotných pacientek. Minimální plazmatické koncentrace atazanaviru byly přibližně 2x vyšší v období po porodu ve srovnání s hodnotami dříve pozorovanými u HIV infikovaných netěhotných pacientek.
[b] $C_{min}$ je koncentrace po 24 hodinách po podání.

*Pediatrická populace*
Byla pozorována tendence k vyšší clearance u mladších dětí po normalizaci na tělesnou hmotnost. Jako výsledek byl pozorován vyšší poměr mezi vrcholovými koncentracemi a minimálními koncentracemi na konci dávkovacího intervalu; ačkoliv při doporučeném dávkování se očekávají geometrické průměry expozice atazanaviru ($C_{min}$, $C_{max}$ a AUC) u pediatrických pacientů podobné jako ty pozorované u dospělých.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity opakovaných dávek, prováděných na myších, potkanech a psech, byly nálezy týkající se atazanaviru obecně vázány na játra a zahrnovaly obvykle minimální až střední zvýšení sérového bilirubinu a jaterních enzymů, hepatocelulární vakuolizaci a hypertrofii, a - pouze u myších samic- nekrózu jednotlivých jaterních buněk. Systémové expozice atazanaviru u myších samců, potkanů a psů dávkami spojenými s hepatickými změnami, byly přinejmenším stejné jako ty, které byly nalezeny u lidí při dávkách 400 mg jednou denně. Expozice atazanaviru, která u myších samic vyvolávala nekrózu jednotlivých buněk byla 12krát vyšší, než expozice u lidí při dávce 400 mg jednou denně. Minimální až mírný vzestup cholesterolu v séru a glukosy byl zaznamenán u potkanů, ale ne u myší a psů.

Ve studiích *in vitro*, při koncentraci atazanaviru (30 µM) odpovídající 30násobku $C_{max}$ koncentrace nevázaného léčiva u lidí, byly draslíkové kanály klonovaných lidských kardiocytů (hERG) inhibovány z 15 %. Podobné koncentrace atazanaviru ve studii s králičími Purkyňovými vlákny prodloužily dobu trvání akčního potenciálu ($APD_{90}$) o 13 %. Elektrokardiografické změny (sinusová bradykardie, prodloužení PR intervalu, prodloužení QT intervalu a rozšíření QRS komplexu) byly pozorovány jen v počáteční 2týdenní studii perorální toxicity uskutečněné na psech. Následné 9měsíční studie perorální toxicity na psech neprokázaly elektrokardiografické změny související s lékem. Klinická relevance těchto neklinických dat není známa. Potenciální účinky tohoto léčiva na srdce u lidí nelze vyloučit (viz body 4.4 a 4.8). Možnost prodloužení PR intervalu je nutno brát v úvahu při předávkování (viz bod 4.9).

Ve studii fertility a časných embryonálních vývojových stádií u potkanů změnil atazanavir cyklus říje bez efektu na páření nebo fertilitu. Žádné teratogenní vlivy nebyly pozorovány u potkanů a králíků při dávkách pro matku již toxických. Ve studii na březích samicích králíka byly pozorovány u mrtvých nebo skonávajících samiček těžké žaludeční a intestinální léze při podávání dávek samicím, které 2-4 krát převyšovaly nejvyšší dávky podávané ve studii sledující rozhodující stadia embryonálního vývoje. Při hodnocení vlivu atazanaviru na pre- a postnatální vývoj u potkanů bylo zjištěno, že dávky, pro samice již toxické, způsobovaly přechodné snížení hmotnosti mláďat. Systémová expozice atazanaviru při podávání dávek, které byly již pro samice toxické, byla přinejmenším stejná nebo o něco vyšší než ta, která byla zjištěna u lidí při podávání 400 mg jednou denně.

Atazanavir byl negativní v Amesově testu reverzní mutace, ale indukoval chromozomální aberace *in vitro* jak bez, tak i s metabolickou aktivací. V *in vivo* studiích na potkanech atazanavir neovlivňoval

mikrojádra v kostní dřeni, nepoškozoval DNA v duodenu (comet assay) nebo neočekávanou DNA reparaci v játrech při plazmatických a tkáňových koncentracích, převyšující ty, které byly klastogenní *in vitro*.

V dlouhodobých studiích kancerogenity atazanaviru na myších a potkanech byl pozorován zvýšený výskyt benigních jaterních adenomů pouze u myších samiček. Zvýšený výskyt benigních jaterních adenomů u myších samiček je pravděpodobně následek cytotoxických změn, manifestujících se jako prostá nekróza buněk a tento nález je považován za irelevantní u lidí při zamýšlených terapeutických expozicích. U myších samců a potkanů nebyly žádné známky kancerogenního působení nalezeny.

Atazanavir zvyšoval *in vitro* opacitu hovězí rohovky ve studii dráždivosti očí, což naznačuje, že by mohl mít v přímém styku s očima dráždivé účinky.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Aspartam (E951)
Sacharóza
Pomerančovovanilkové aroma

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po smíchání perorálního prášku s jídlem či pitím má být směs uchovávána po dobu maximálně jedné hodiny při teplotě nepřesahující 30 °C.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

REYATAZ perorální prášek má být uchováván v původním sáčku a ten nemá být otevírán do doby těsně před užitím.

Doba použitelnosti po smíchání léčivého přípravku viz bod 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Zatavený vrstvený sáček (polyester/aluminium/polyethylen).

Jedna krabička obsahuje 30 sáčků.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

*Návod k použití:*
Velikost dávky a počet sáčků přípravku REYATAZ perorální prášek se určuje na základě tělesné hmotnosti (viz bod 4.2.).

1. Před smícháním s jídlem nebo pitím je potřeba sáčkem klepnout, aby došlo k vyrovnání prášku v sáčku. Použijte čisté nůžky k rozstřižení sáčku podél tečkami vyznačené linie.
2. Dávkování pro vybranou možnost smíchání a podání s tekutou kojeneckou stravou, jídlem či pitím, je uvedeno níže. Může být použit i větší objem či množství tekuté kojenecké stravy, jídla

či pití. Je třeba zajistit, aby dítě/pacient snědl(o) nebo vypil(o) všechnu kojeneckou stravu, jídlo či pití, která obsahuje prášek.

A: Smíchání doporučeného počtu sáčků přípravku REYATAZ perorální prášek s tekutou kojeneckou stravou v malém šálku či nádobce určené k podání léčiva s použitím perorální stříkačky, kterou je možné dostat od lékárníka:
   - Ke smíchání obsahu daného množství sáčků (4-5 sáčků dle tělesné hmotnosti kojence) s 10 ml připravené tekuté kojenecké stravy v pohárku či malé nádobce určené k podání léčiva se používá lžička. Celý objem směsi se natáhne do perorální stříkačky a je podán do oblasti levé či pravé vnitřní strany tváře kojence. Poté se dalších 10 ml kojenecké stravy nalije znovu do pohárku či malé nádobky určené k podání léku, ve které se směs připravovala, aby se vypláchl zbývající REYATAZ perorální prášek. Tato zbývající směs se natáhne do perorální stříkačky a podá se buď do levé či pravé vnitřní strany tváře kojence.

B: Smíchání doporučeného počtu sáčků přípravku REYATAZ perorální prášek s nápojem jako je mléko či voda v malém šálku na pití:
   - Ke smíchání obsahu daného množství sáčků s 30 ml nápoje se používá lžička. Dítě vypije směs. Poté se do šálku na pití přidá dalších 15 ml nápoje pro vypláchnutí a opětovné smíchání. Dítě vypije zbylou směs.
   - Je-li ke smíchání použita voda, doporučuje se podávání současně s jídlem.

C: Smíchání doporučeného množství sáčků přípravku REYATAZ perorální prášek s jídlem jako je jablečná přesnídávka či jogurt v malé nádobě:
   - Obsah sáčků se smíchá s jednou polévkovou lžící jídla. Kojenec či malé dítě se nakrmí touto směsí. Do malé nádoby, ve které byla směs připravena, se přidá další polévková lžíce jídla pro promíchání se zbylým práškem. Tímto zbytkem směsi se opět dítě nakrmí.

3. Celá dávka REYATAZ perorálního prášku (smíchaná v tekuté kojenecké stravě, nápoji či jídle) se podá během jedné hodiny po přípravě (směs může zůstat po tuto dobu v místnosti o teplotě ne vyšší než 30 °C).
4. Případná následná dávka kojenecké stravy, nápoje či jídla, může být podána až po konzumaci celé směsi.
5. Ritonavir se podává ihned po podání REYATAZ perorálního prášku.

Pro bližší informace ohledně přípravy a podávání přípravku REYATAZ perorální prášek viz příbalovou informaci, bod Instrukce pro podávání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/03/267/012

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 6. února 2009

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu/.

# PŘÍLOHA II

**A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizací RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

# PŘÍLOHA III

# OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

# A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

**KRABIČKA (LAHVIČKA A BLISTR) A TEXT NA ŠTÍTKU NA LAHVIČCE**

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

REYATAZ 200 mg tvrdé tobolky
atazanavir

## 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tobolka obsahuje 200 mg atazanaviru (jako atazanavir-sulfát).

## 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje laktosu (další údaje v příbalové informaci)

## 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení lahvička v krabičce (1 lahvička): 60 tvrdých tobolek
Balení lahvička v krabičce: (3 lahvičky): 3 x 60 tvrdých tobolek (3 lahvičky po 60 tvrdých tobolkách)
Štítek na lahvičku: 60 tvrdých tobolek

Balení v blistru: 60 tvrdých tobolek

## 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tobolky se polykají celé. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

## 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

## 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

## 8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Balení v lahvičce:
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Balení v blistru:
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Balení v lahvičce:
60 tvrdých tobolek: EU/1/03/267/005
3 x 60 tvrdých tobolek: EU/1/03/267/011

Balení v blistru:
60 tvrdých tobolek: EU/1/03/267/006

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Krabička: REYATAZ 200 mg

## 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

## 18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

## MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

REYATAZ 200 mg tvrdé tobolky
atazanavir

## 2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

## 3. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

## 4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

## 5. JINÉ

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

**KRABIČKA (LAHVIČKA A BLISTR) A TEXT NA ŠTÍTKU NA LAHVIČCE**

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

REYATAZ 300 mg tvrdé tobolky
atazanavir

## 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tobolka obsahuje 300 mg atazanaviru (jako atazanavir-sulfát).

## 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje laktosu (další údaje v příbalové informaci)

## 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení lahvička v krabičce (1 lahvička): 30 tvrdých tobolek
Balení lahvička v krabičce: (3 lahvičky): 3 x 30 tvrdých tobolek (3 lahvičky po 30 tvrdých tobolkách)
Štítek na lahvičku: 30 tvrdých tobolek

Balení v blistru: 30 tvrdých tobolek

## 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tobolky se polykají celé. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

## 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

## 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

## 8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Balení v lahvičce:
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Balení v blistru:
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Balení v lahvičce:
30 tvrdých tobolek: EU/1/03/267/008
3 x 30 tvrdých tobolek: EU/1/03/267/010

Balení v blistru:
30 tvrdých tobolek: EU/1/03/267/009

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Krabička: REYATAZ 300 mg

## 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

## 18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

## MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

REYATAZ 300 mg tvrdé tobolky
atazanavir

## 2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

## 3. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

## 4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

## 5. JINÉ

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA KRABIČCE**

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

REYATAZ 50 mg perorální prášek
atazanavir

## 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje 50 mg atazanaviru (jako atazanavir-sulfát).

## 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje aspartam a sacharózu. Další údaje v příbalové informaci.

## 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální prášek
30 sáčků

## 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

## 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

## 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

## 8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/267/012

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Krabička: REYATAZ 50 mg

## 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

## 18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**REYATAZ 50 mg PERORÁLNÍ PRÁŠEK - SÁČEK**

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

REYATAZ 50 mg perorální prášek
atazanavir
Perorální podání

## 2. ZPŮSOB PODÁNÍ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

## 3. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

## 4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

## 5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg

## 6. JINÉ

# B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

**Příbalová informace: informace pro uživatele**

**REYATAZ 200 mg tvrdé tobolky**
atazanavir

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
  Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci:**


1. Co je REYATAZ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete REYATAZ užívat
3. Jak se REYATAZ užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak REYATAZ uchovávat
6. Obsah balení a další informace


## 1. Co je REYATAZ a k čemu se používá

**REYATAZ je antivirový (nebo antiretrovirový) lék.** Patří do skupiny léků nazývaných *inhibitory proteáz*. Tyto léky zamezují infekci virem HIV (Human Immunodeficiency Virus, virus lidské imunodeficience) tím, že blokují bílkovinu, kterou HIV virus potřebuje pro své množení. Tyto léky snižují množství viru HIV ve vašem těle a následně posilují váš imunitní systém. Takto REYATAZ snižuje riziko rozvoje chorob spojených s HIV infekcí.

REYATAZ tobolky mohou užívat dospělí a děti ve věku 6 let a starší. Váš lékař vám předepsal přípravek REYATAZ, protože jste nakažený/á virem HIV, který způsobuje onemocnění AIDS. Je běžné, že se používá v kombinaci s jinými anti-HIV léky. Váš lékař vám doporučí, která kombinace těchto léků s přípravkem REYATAZ je pro vás nejlepší.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete REYATAZ užívat

**Neužívejte přípravek REYATAZ**

- **jestliže jste alergický(á)** na atazanavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte středně těžké až těžké jaterní potíže.** Váš lékař zhodnotí závažnost jaterního onemocnění předtím, než rozhodne o tom, zda můžete užívat přípravek REYATAZ.
- **jestliže užíváte některý z těchto léků:** viz také *Další léčivé přípravky a REYATAZ*
  - rifampicin (antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy)
  - astemizol nebo terfenadin (jsou běžně užívané k léčbě alergických projevů; tyto léky mohou být volně prodejné); cisaprid (používaný k léčbě žaludečního refluxu, někdy zvaného pálení žáhy); pimozid (používaný k léčbě schizofrénie); chinidin nebo bepridil (užívané k úpravě srdečního rytmu); ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin (používané k léčbě bolestí hlavy); a alfuzosin (používaný k léčbě zvětšené prostaty).
  - kvetiapin (používaný k léčbě schizofrenie, bipolární poruchy a velké depresivní poruchy); lurasidon (používaný k léčbě schizofrenie)

- přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek)
- triazolam a perorálně (ústy) podávaný midazolam (používané k usnutí a/nebo k odstranění úzkosti).
- lomitapid, simvastatin a lovastatin (používané ke snížení hladiny cholesterolu)
- přípravky obsahující grazoprevir, včetně fixní kombinace dávek elbasviru/grazopreviru a fixní kombinace dávek glekapreviru/pibrentasviru (používané k léčbě chronické infekce virem hepatitidy C)
- apalutamid (používaný k léčbě rakoviny prostaty), enkorafenib (používaný k léčbě zhoubného nádorového onemocnění) a ivosidenib (používaný k léčbě zhoubného nádorového onemocnění)
- karbamazepin, fenobarbital a fenytoin (používané k léčbě epilepsie)

Neužívejte s přípravkem Reyataz sildenafil, který se užívá k léčbě plicní arteriální hypertenze (tj. vysoký krevní tlak v plicních tepnách). Sildenafil se také užívá k léčbě poruch erekce (porucha ztopoření). Upozorněte svého lékaře, pokud užíváte sildenafil k léčbě poruch erekce.

Upozorněte okamžitě svého lékaře, pokud vám bude tyto léky předepisovat.

**Upozornění a opatření**

**REYATAZ HIV infekci nevyléčí.** Nadále může pokračovat rozvoj infekce nebo jiných onemocnění s HIV infekcí spojených.

Někteří lidé budou vyžadovat zvláštní péči před začátkem nebo i během podávání přípravku REYATAZ. Před užitím přípravku REYATAZ se ujistěte, že váš lékař nebo lékárník je informován o tom, že:

- máte hepatitidu B nebo C (zánět jater)
- pokud se u Vás objeví známky nebo příznaky žlučových kamenů (bolest na pravé straně břicha)
- máte hemofilii typu A nebo B
- potřebujete hemodialýzu

REYATAZ může mít vliv na to, jak dobře vám pracují ledviny.

U pacientů, kteří užívali REYATAZ, byly hlášeny ledvinové kameny. Pokud se u Vás rozvinou známky nebo příznaky ledvinových kamenů (bolest v boku, krev v moči, bolest při močení), ihned kontaktujte svého lékaře.

U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stadiu, kteří dříve prodělali oportunní infekce, se mohou brzy po zahájení léčby infekce HIV vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organizmu umožňující zdolávat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukou a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčelních, kolenních a ramenních) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

U pacientů, kteří užívali REYATAZ, se objevila hyperbilirubinemie (zvýšená hladina bilirubinu v krvi). Příznaky mohou být mírné zežloutnutí kůže nebo očí. Jestliže si všimnete některých z těchto příznaků, prosím oznamte to svému lékaři.

U pacientů, kteří užívali REYATAZ, byla hlášena závažná forma kožní vyrážky, včetně Stevens-Johnsonova syndromu. Pokud se u vás vyrážka objeví, oznamte to ihned svému lékaři.

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte změnu, jak vám tluče srdce (změny srdečního rytmu). U dětí, které dostávají REYATAZ, může být potřeba monitorovat jejich srdce. O tom rozhodne Váš dětský lékař.

**Děti**

**Nepodávejte tento lék dětem** mladším než 3 měsíce věku s tělesnou hmotností méně než 5 kg. Užívání přípravku REYATAZ u dětí mladších než 3 měsíce s tělesnou hmotností méně než 5 kg nebylo vzhledem k riziku závažných komplikací sledováno.

**Další léčivé přípravky a přípravek REYATAZ**

**Přípravek REYATAZ nesmíte užívat s některými léčivými přípravky.** Tyto léky jsou uvedeny v části Neužívejte přípravek REYATAZ, kterou začíná bod 2.

Jsou i jiné léky, které nelze s přípravkem REYATAZ kombinovat. Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době nebo které možná budete užívat. Zvláště důležité je upozornit na:

- jiné přípravky k léčbě HIV infekce (např. indinavir, nevirapin a efivarenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (používané k léčbě hepatitidy C)
- sildenafil, vardenafil nebo tadalafil (používané k léčbě impotence (poruch ztopoření))
- jestliže užíváte perorální antikoncepci (**"Pilulky"**) s přípravkem REYATAZ jako prevenci otěhotnění, je třeba vše užívat přesně podle instrukcí Vašeho lékaře a neopomenout žádnou z dávek
- léky používané k léčbě nemocí spojených s kyselinou v žaludku (např. antacida, které se mají užívat 1 hodinu před užitím přípravku REYATAZ nebo 2 hodiny po jeho užití, $H_2$-blokátory jako famotidin a inhibitory protonové pumpy jako omeprazol)
- léky, které snižují krevní tlak, zpomalují tepovou frekvenci nebo upravují srdeční rytmus (amiodaron, diltiazem, systémový lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin a fluvastatin (používané ke snížení hladiny cholesterolu)
- salmeterol (používaný k léčbě astmatu)
- cyklosporin, takrolimus a sirolimus (léky snižující odpověď imunitního systému)
- některá antibiotika (rifabutin, klarithromycin)
- ketokonazol, itrakonazol a vorikonazol (léky proti plísním)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, klopidogrel, prasugrel a tikagrelor (používané ke snížení krevní srážlivosti)
- lamotrigin (lék proti epilepsii)
- irinotekan (používaný k léčbě rakoviny)
- elagolix (antagonista receptorů hormonu uvolňujícího gonadotropin, používaný k léčbě silných bolestí způsobených endometriózou)
- fostamatinib (používaný k léčbě chronické imunitní trombocytopenie)
- uklidňující léky (např. midazolam podávaný injekčně)
- buprenorfin (užívaný k léčbě závislosti na opioidech a k léčbě bolesti)
- kortikosteroidy (všechny cesty podání; včetně dexamethasonu).

Některé léky se mohou vzájemně ovlivňovat s ritonavirem, lékem, který se užívá spolu s přípravkem REYATAZ. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře o tom, že užíváte inhalační nebo nosní

(podávané do nosu) kortikosteroidy, včetně flutikasonu nebo budesonidu (podávané k léčbě alergických příznaků nebo astmatu).

**REYATAZ s jídlem a pitím**

Je důležité užívat REYATAZ s jídlem (během hlavního jídla nebo vydatné svačiny), protože to tělu napomáhá vstřebat lék.

**Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Atazanavir je léčivá látka přípravku REYATAZ, která se vylučuje do mateřského mléka. Pokud užíváte REYATAZ, nemáte kojit.

U žen infikovaných HIV se kojení ***nedoporučuje***, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, ***poraďte se co nejdříve*** se svým lékařem.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Jestliže cítíte únavu nebo máte závratě, neřiďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje a ihned kontaktujte svého lékaře.

**REYATAZ obsahuje laktosu.**

Řekl-li vám váš lékař, že trpíte poruchou vstřebávání (nesnášenlivostí) některých cukrů (např. laktosy), kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete užívat tento lék.

## 3. Jak se REYATAZ užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem. Takto si budete jist/a, že váš lék je plně účinný a že jste snížil/a riziko rozvoje virové rezistence na léčbu.

**Doporučená dávka přípravku REYATAZ tobolky pro dospělé je 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně spolu s jídlem,** v kombinaci s ostatními anti-HIV léky. Na základě vaší anti-HIV léčby může lékař upravit dávku přípravku REYATAZ.

**U dětí (6 let až do 18 let) Váš dětský lékař rozhodne o vhodné dávce podle tělesné hmotnosti dítěte.** Dávka přípravku REYATAZ tobolky se u dětí vypočítá podle tělesné hmotnosti a užívá se jednou denně s jídlem a s ritonavirem v dávce 100 mg, jak je uvedeno níže:

| Tělesná hmotnost (kg) | Dávka přípravku REYATAZ jednou denně (mg) | Dávka ritonaviru* jednou denně (mg) |
|---|---|---|
| 15 až méně než 35 | 200 | 100 |
| alespoň 35 | 300 | 100 |

*Lze užívat ritonavir tobolky, tablety nebo perorální roztok.

REYATAZ je rovněž dostupný jako perorální prášek pro použití u dětí starších než 3 měsíce věku s tělesnou hmotností alespoň 5 kg. Doporučuje se přechod z přípravku REYATAZ perorální prášek na REYATAZ tobolky, jakmile jsou pacienti schopni důsledně polykat tobolky.

Může dojít ke změně dávky při přechodu z perorálního prášku na tobolky. Váš lékař rozhodne o správné velikosti dávky pro Vaše dítě dle jeho tělesné hmotnosti.

U dětských pacientů mladších než 3 měsíce nelze doporučit žádné dávkování přípravku REYATAZ.

**Užívejte REYATAZ s jídlem** (hlavním jídlem nebo vydatnou svačinou). Tobolky polykejte celé. **Tobolky neotvírejte.**

**Jestliže jste užil(a) více přípravku REYATAZ, než jste měl(a)**

Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě užili více přípravku REYATAZ, může se objevit zežloutnutí kůže a/nebo očního bělma (ikterus) a nepravidelný srdeční tep (prodloužení QTc intervalu).
Jestliže jste užili náhodně více tobolek přípravku REYATAZ, než vám předepsal lékař, kontaktujte ihned svého lékaře nebo požádejte o radu v nejbližší nemocnici.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek REYATAZ**

Zapomenete-li užít dávku v předepsanou dobu, užijte ji spolu s jídlem co nejdříve. Další normální dávku užijte v předepsanou dobu podle rozpisu. Chybí-li do doby užití další dávky již jen krátký interval, počkejte a užijte další dávku až v předepsaném čase. **Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.**

**Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek REYATAZ**

Nepřestávejte užívat REYATAZ bez porady s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

## 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Během léčby HIV infekce není vždy snadné odlišit nežádoucí účinky vyvolané přípravkem REYATAZ od nežádoucích účinků způsobených jinými léky užívanými souběžně a od komplikací samotné HIV infekce. Pokud si všimnete na svém zdravotním stavu cokoli neobvyklého, řekněte to svému lékaři.

Během léčby infekce HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou infekce HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z těchto závažných nežádoucích účinků:

- Byla hlášena vyrážka a svědění, které mohou být někdy závažné. Vyrážka obvykle zmizí během 2 týdnů bez nutnosti změny léčby přípravkem REYATAZ. Závažná vyrážka se může rozvinout v souvislosti s jinými příznaky, které mohou být závažné. Přestaňte užívat REYATAZ a okamžitě to sdělte svému lékaři, pokud se u Vás rozvine závažná vyrážka nebo vyrážka společně s příznaky podobnými chřipce, či pokud se objeví puchýře, horečka, vřídky v ústech, bolesti svalů a kloubů, otoky v obličeji, zánět oka, který způsobuje zarudnutí (zánět spojivek), bolestivé, teplé, nebo červené bulky (uzlinky).
- Často bylo hlášeno zežloutnutí kůže či očního bělma způsobené vysokými hodnotami billirubinu v krvi. Tento nežádoucí účinek není obvykle nebezpečný u dospělých a dětí starších než 3 měsíce věku; ale může být příznakem závažného problému. Pokud dojde k zežloutnutí kůže či očního bělma, sdělte to ihned svému lékaři.

- V některých případech dochází ke změnám srdečního rytmu. Sdělte ihned svému lékaři, pokud máte závratě, cítíte motání hlavy či náhlou slabost. Mohou to být příznaky závažného onemocnění srdce.
- Zřídka může dojít k problémům s játry. Váš doktor má před začátkem a během Vaší léčby přípravkem REYATAZ provést vyšetření krve. Máte-li problémy s játry včetně infekce hepatitidy B nebo C, může u Vás dojít ke zhoršení obtíží. Sdělte ihned svému lékaři, pokud se u Vás vyskytne tmavá moč (barvy čaje), svědění či žloutnutí kůže či očního bělma, bolest v oblasti žaludku, světle zbarvená stolice nebo pocit na zvracení.
- Zřídka může dojít u lidí užívajících REYATAZ k problémům se žlučníkem. Mezi příznaky obtíží se žlučníkem mohou patřit bolest v pravé či střední horní oblasti břicha, nauzea, zvracení, horečka či žloutnutí kůže či očního bělma.
- REYATAZ může mít vliv na to, jak dobře vám pracují ledviny.
- Zřídka může dojít u lidí užívajících REYATAZ k výskytu ledvinových kamenů. Sdělte ihned svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou příznaky ledvinových kamenů jako bolesti v dolní části zad či dolní oblasti břicha, krev v moči či bolestivé močení.

Následují další nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem REYATAZ:

Časté (postihují více než 1 pacienta z 10):
- bolesti hlavy
- zvracení, průjem, bolest břicha a nepříjemný pocit v břiše, nauzea, dyspepsie (poruchy trávení)
- únava (extrémní vyčerpanost)

Méně časté (postihují více než 1 pacienta ze 100):
- periferní neuropatie (znecitlivění, slabost, brnění nebo bolest rukou a nohou)
- hypersenzitivita (alergická reakce)
- astenie (neobvyklá unavenost nebo slabost)
- pokles tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, anorexie (ztráta chuti k jídlu), zvýšení chuti k jídlu
- deprese, úzkost, poruchy spánku
- dezorientace, amnézie (ztráta paměti), závrať, somnolence (spavost), abnormální sny
- synkopa (mdloby), hypertenze (vysoký krevní tlak)
- dušnost
- pankreatitida (zánět slinivky břišní), gastritida (zánět žaludku), aftózní stomatitida (vředy v ústech a opary), dysgeuzie (poruchy chuti), flatulence (zvýšený odchod plynů), sucho v ústech, břišní distenze (nadmutí břicha)
- angioedém (závažný otok kůže a dalších tkání, nejčastěji rtů nebo očí)
- alopecie (neobvyklá ztráta nebo zeslabení vlasů), pruritus (svědění)
- svalová atrofie (úbytek svalové hmoty), artralgie (bolesti kloubů), myalgie (bolesti svalů)
- intersticiální nefritida (zánět ledvin), hematurie (krev v moči), proteinurie (nadbytek bílkovin v moči), polakisurie (časté nucení na moč)
- gynekomastie (zvětšení prsů u mužů)
- bolest na hrudi, malátnost (celkově se necítíte dobře), horečka
- insomnie (nespavost)

Vzácné (postihují více než 1 pacienta z 1 000):
- poruchy chůze (abnormální způsob chůze)
- edém (otok)
- hepatosplenomegalie (zvětšení jater a sleziny)
- myopatie (svalová bolest, svalová citlivost a slabost nezpůsobená fyzickou zátěží)
- bolest ledvin

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení

nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak REYATAZ uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku, krabičce nebo blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek REYATAZ obsahuje

- Léčivou látkou je atazanavir. Jedna tobolka obsahuje 200 mg atazanaviru (jako atazanavir-sulfát).
- Pomocnými látkami jsou krospovidon, monohydrát laktosy a magnesium-stearát. Tělo tobolky a inkoust k potisku obsahuje želatinu, šelak, koncentrovaný roztok amoniaku, simetikon, propylenglykol, indigokarmín (E132) a oxid titaničitý (E171).

### Jak REYATAZ vypadá a co obsahuje toto balení

Jedna tobolka přípravku REYATAZ 200 mg obsahuje 200 mg atanazaviru.
neprůhledná modrá tobolka označená bílým potiskem, "BMS 200 mg" na jedné polovině a "3631" na druhé polovině tobolky.

REYATAZ 200 mg tvrdé tobolky je distribuovaný v lahvičkách obsahujících 60 tobolek. Jedna krabička obsahuje jednu nebo tři lahvičky po 60 tvrdých tobolkách.

REYATAZ 200 mg tvrdé tobolky je take dodáván v krabičce s blistry obsahujícími 60 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu/.

**Příbalová informace: informace pro uživatele**

**REYATAZ 300 mg tvrdé tobolky**
atazanavir

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci:**


1. Co je REYATAZ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete REYATAZ užívat
3. Jak se REYATAZ užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak REYATAZ uchovávat
6. Obsah balení a další informace


## 1. Co je REYATAZ a k čemu se používá

**REYATAZ je antivirový (nebo antiretrovirový) lék.** Patří do skupiny léků nazývaných *inhibitory proteáz*. Tyto léky zamezují infekci virem HIV (Human Immunodeficiency Virus, virus lidské imunodeficience) tím, že blokují bílkovinu, kterou HIV virus potřebuje pro své množení. Tyto léky snižují množství viru HIV ve vašem těle a následně posilují váš imunitní systém. Takto REYATAZ snižuje riziko rozvoje chorob spojených s HIV infekcí.

REYATAZ tobolky mohou užívat dospělí a děti ve věku 6 let a starší. Váš lékař vám předepsal přípravek REYATAZ, protože jste nakažený/á virem HIV, který způsobuje onemocnění AIDS. Je běžné, že se používá v kombinaci s jinými anti-HIV léky. Váš lékař vám doporučí, která kombinace těchto léků s přípravkem REYATAZ je pro vás nejlepší.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete REYATAZ užívat

**Neužívejte přípravek REYATAZ**
- **jestliže jste alergický(á)** na atazanavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte středně těžké až těžké jaterní potíže.** Váš lékař zhodnotí závažnost jaterního onemocnění předtím, než rozhodne o tom, zda můžete užívat přípravek REYATAZ.
- **jestliže užíváte některý z těchto léků:** viz také *Další léčivé přípravky a REYATAZ*
  - rifampicin (antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy)
  - astemizol nebo terfenadin (jsou běžně užívané k léčbě alergických projevů; tyto léky mohou být volně prodejné); cisaprid (používaný k léčbě žaludečního refluxu, někdy zvaného pálení žáhy); pimozid (používaný k léčbě schizofrénie); chinidin nebo bepridil (užívané k úpravě srdečního rytmu); ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin (používané k léčbě bolestí hlavy); a alfuzosin (používaný k léčbě zvětšené prostaty).
  - kvetiapin (používaný k léčbě schizofrenie, bipolární poruchy a velké depresivní poruchy); lurasidon (používaný k léčbě schizofrenie)
  - přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek)

- triazolam a perorálně (ústy) podávaný midazolam (používané k usnutí a/nebo k odstranění úzkosti).
- lomitapid, simvastatin a lovastatin (používané ke snížení hladiny cholesterolu)
- přípravky obsahující grazoprevir, včetně fixní kombinace dávek elbasviru/grazopreviru a fixní kombinace dávek glekapreviru/pibrentasviru (používané k léčbě chronické infekce virem hepatitidy C)
- apalutamid (používaný k léčbě rakoviny prostaty), enkorafenib (používaný k léčbě zhoubného nádorového onemocnění) a ivosidenib (používaný k léčbě zhoubného nádorového onemocnění)
- karbamazepin, fenobarbital a fenytoin (používané k léčbě epilepsie)

Neužívejte s přípravkem Reyataz sildenafil, který se užívá k léčbě plicní arteriální hypertenze (tj. vysoký krevní tlak v plicních tepnách). Sildenafil se také užívá k léčbě poruch erekce (porucha ztopoření). Upozorněte svého lékaře, pokud užíváte sildenafil k léčbě poruch erekce.

Upozorněte okamžitě svého lékaře, pokud vám bude tyto léky předepisovat.

**Upozornění a opatření**

**REYATAZ HIV infekci nevyléčí.** Nadále může pokračovat rozvoj infekce nebo jiných onemocnění s HIV infekcí spojených.

Někteří lidé budou vyžadovat zvláštní péči před začátkem nebo i během podávání přípravku REYATAZ. Před užitím přípravku REYATAZ se ujistěte, že váš lékař nebo lékárník je informován o tom, že:

- máte hepatitidu B nebo C (zánět jater)
- pokud se u Vás objeví známky nebo příznaky žlučových kamenů (bolest na pravé straně břicha)
- máte hemofilii typu A nebo B
- potřebujete hemodialýzu

REYATAZ může mít vliv na to, jak dobře vám pracují ledviny.

U pacientů, kteří užívali REYATAZ, byly hlášeny ledvinové kameny. Pokud se u Vás rozvinou známky nebo příznaky ledvinových kamenů (bolest v boku, krev v moči, bolest při močení), ihned kontaktujte svého lékaře.

U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stadiu, kteří dříve prodělali oportunní infekce, se mohou brzy po zahájení léčby infekce HIV vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organizmu umožňující zdolávat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukou a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčelních, kolenních a ramenních) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

U pacientů, kteří užívali REYATAZ, se objevila hyperbilirubinemie (zvýšená hladina bilirubinu v krvi). Příznaky mohou být mírné zežloutnutí kůže nebo očí. Jestliže si všimnete některých z těchto příznaků, prosím oznamte to svému lékaři.

U pacientů, kteří užívali REYATAZ, byla hlášena závažná forma kožní vyrážky, včetně Stevens-Johnsonova syndromu. Pokud se u vás vyrážka objeví, oznamte to ihned svému lékaři.

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte změnu, jak vám tluče srdce (změny srdečního rytmu). U dětí, které dostávají REYATAZ, může být potřeba monitorovat jejich srdce. O tom rozhodne Váš dětský lékař.

**Děti**

**Nepodávejte tento lék dětem** mladším než 3 měsíce věku s tělesnou hmotností méně než 5 kg. Užívání přípravku REYATAZ u dětí mladších než 3 měsíce s tělesnou hmotností méně než 5 kg nebylo vzhledem k riziku závažných komplikací sledováno.

**Další léčivé přípravky a přípravek REYATAZ**

**Přípravek REYATAZ nesmíte užívat s některými léčivými přípravky.** Tyto léky jsou uvedeny v části Neužívejte přípravek REYATAZ, kterou začíná bod 2.

Jsou i jiné léky, které nelze s přípravkem REYATAZ kombinovat. Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době nebo které možná budete užívat. Zvláště důležité je upozornit na:

- jiné přípravky k léčbě HIV infekce (např. indinavir, nevirapin a efivarenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (používané k léčbě hepatitidy C)
- sildenafil, vardenafil nebo tadalafil (používané k léčbě impotence (poruch ztopoření))
- jestliže užíváte perorální antikoncepci (**„Pilulky“**) s přípravkem REYATAZ jako prevenci otěhotnění, je třeba vše užívat přesně podle instrukcí Vašeho lékaře a neopomenout žádnou z dávek
- léky používané k léčbě nemocí spojených s kyselinou v žaludku (např. antacida, které se mají užívat 1 hodinu před užitím přípravku REYATAZ nebo 2 hodiny po jeho užití, $H_2$-blokátory jako famotidin a inhibitory protonové pumpy jako omeprazol)
- léky, které snižují krevní tlak, zpomalují tepovou frekvenci nebo upravují srdeční rytmus (amiodaron, diltiazem, systémový lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin a fluvastatin (používané ke snížení hladiny cholesterolu)
- salmeterol (používaný k léčbě astmatu)
- cyklosporin, takrolimus a sirolimus (léky snižující odpověď imunitního systému)
- některá antibiotika (rifabutin, klarithromycin)
- ketokonazol, itrakonazol a vorikonazol (léky proti plísním)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, klopidogrel, prasugrel a tikagrelor (používané ke snížení krevní srážlivosti)
- lamotrigin (lék proti epilepsii)
- irinotekan (používaný k léčbě rakoviny)
- elagolix (antagonista receptorů hormonu uvolňujícího gonadotropin, používaný k léčbě silných bolestí způsobených endometriózou)
- fostamatinib (používaný k léčbě chronické imunitní trombocytopenie)
- uklidňující léky (např. midazolam podávaný injekčně)
- buprenorfin (užívaný k léčbě závislosti na opioidech a k léčbě bolesti)
- kortikosteroidy (všechny cesty podání; včetně dexamethasonu).

Některé léky se mohou vzájemně ovlivňovat s ritonavirem, lékem, který se užívá spolu s přípravkem REYATAZ. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře o tom, že užíváte inhalační nebo nosní (podávané do nosu) kortikosteroidy, včetně flutikasonu nebo budesonidu (podávané k léčbě alergických příznaků nebo astmatu).

**REYATAZ s jídlem a pitím**

Je důležité užívat REYATAZ s jídlem (během hlavního jídla nebo vydatné svačiny), protože to tělu napomáhá vstřebat lék.

**Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Atazanavir je léčivá látka přípravku REYATAZ, která se vylučuje do mateřského mléka. Pokud užíváte REYATAZ, nemáte kojit.

U žen infikovaných HIV se kojení ***nedoporučuje***, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, ***poraďte se co nejdříve*** se svým lékařem.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Jestliže cítíte únavu nebo máte závratě, neřiďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje a ihned kontaktujte svého lékaře.

**REYATAZ obsahuje laktosu.**

Řekl-li vám váš lékař, že trpíte poruchou vstřebávání (nesnášenlivostí) některých cukrů (např. laktosy), kontaktujte svého lékaře předtím, než začnete užívat tento lék.

## 3. Jak se REYATAZ užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem. Takto si budete jist/a, že váš lék je plně účinný a že jste snížil/a riziko rozvoje virové rezistence na léčbu.

**Doporučená dávka přípravku REYATAZ tobolky pro dospělé je 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně spolu s jídlem,** v kombinaci s ostatními anti-HIV léky. Na základě vaší anti-HIV léčby může lékař upravit dávku přípravku REYATAZ.

**U dětí (6 let až do 18 let) Váš dětský lékař rozhodne o vhodné dávce podle tělesné hmotnosti dítěte.** Dávka přípravku REYATAZ tobolky se u dětí vypočítá podle tělesné hmotnosti a užívá se jednou denně s jídlem a s ritonavirem v dávce 100 mg, jak je uvedeno níže:

| Tělesná hmotnost (kg) | Dávka přípravku REYATAZ jednou denně (mg) | Dávka ritonaviru* jednou denně (mg) |
|---|---|---|
| 15 až méně než 35 | 200 | 100 |
| alespoň 35 | 300 | 100 |

*Lze užívat ritonavir tobolky, tablety nebo perorální roztok.

REYATAZ je rovněž dostupný jako perorální prášek pro použití u dětí starších než 3 měsíce věku s tělesnou hmotností alespoň 5 kg. Doporučuje se přechod z přípravku REYATAZ perorální prášek na REYATAZ tobolky, jakmile jsou pacienti schopni důsledně polykat tobolky.

Může dojít ke změně dávky při přechodu z perorálního prášku na tobolky. Váš lékař rozhodne o správné velikosti dávky pro Vaše dítě dle jeho tělesné hmotnosti.

U dětských pacientů mladších než 3 měsíce nelze doporučit žádné dávkování přípravku REYATAZ.

**Užívejte REYATAZ s jídlem** (hlavním jídlem nebo vydatnou svačinou). Tobolky polykejte celé. **Tobolky neotvírejte.**

**Jestliže jste užil(a) více přípravku REYATAZ, než jste měl(a)**

Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě užili více přípravku REYATAZ, může se objevit zežloutnutí kůže a/nebo očního bělma (ikterus) a nepravidelný srdeční tep (prodloužení QTc intervalu).
Jestliže jste užili náhodně více tobolek přípravku REYATAZ, než vám předepsal lékař, kontaktujte ihned svého lékaře nebo požádejte o radu v nejbližší nemocnici.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek REYATAZ**

Zapomenete-li užít dávku v předepsanou dobu, užijte ji spolu s jídlem co nejdříve. Další normální dávku užijte v předepsanou dobu podle rozpisu. Chybí-li do doby užití další dávky již jen krátký interval, počkejte a užijte další dávku až v předepsaném čase. **Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.**

**Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek REYATAZ**

Nepřestávejte užívat REYATAZ bez porady s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

## 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Během léčby HIV infekce není vždy snadné odlišit nežádoucí účinky vyvolané přípravkem REYATAZ od nežádoucích účinků způsobených jinými léky užívanými souběžně a od komplikací samotné HIV infekce. Pokud si všimnete na svém zdravotním stavu cokoli neobvyklého, řekněte to svému lékaři.

Během léčby infekce HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou infekce HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z těchto závažných nežádoucích účinků:

- Byla hlášena vyrážka a svědění, které mohou být někdy závažné. Vyrážka obvykle zmizí během 2 týdnů bez nutnosti změny léčby přípravkem REYATAZ. Závažná vyrážka se může rozvinout v souvislosti s jinými příznaky, které mohou být závažné. Přestaňte užívat REYATAZ a okamžitě to sdělte svému lékaři, pokud se u Vás rozvine závažná vyrážka nebo vyrážka společně s příznaky podobnými chřipce, či pokud se objeví puchýře, horečka, vřídky v ústech, bolesti svalů a kloubů, otoky v obličeji, zánět oka, který způsobuje zarudnutí (zánět spojivek), bolestivé, teplé, nebo červené bulky (uzlinky).
- Často bylo hlášeno zežloutnutí kůže či očního bělma způsobené vysokými hodnotami billirubinu v krvi. Tento nežádoucí účinek není obvykle nebezpečný u dospělých a dětí starších než 3 měsíce věku; ale může být příznakem závažného problému. Pokud dojde k zežloutnutí kůže či očního bělma, sdělte to ihned svému lékaři.
- V některých případech dochází ke změnám srdečního rytmu. Sdělte ihned svému lékaři, pokud máte závratě, cítíte motání hlavy či náhlou slabost. Mohou to být příznaky závažného onemocnění srdce.

- Zřídka může dojít k problémům s játry. Váš doktor má před začátkem a během Vaší léčby přípravkem REYATAZ provést vyšetření krve. Máte-li problémy s játry včetně infekce hepatitidy B nebo C, může u Vás dojít ke zhoršení obtíží. Sdělte ihned svému lékaři, pokud se u Vás vyskytne tmavá moč (barvy čaje), svědění či žloutnutí kůže či očního bělma, bolest v oblasti žaludku, světle zbarvená stolice nebo pocit na zvracení.
- Zřídka může dojít u lidí užívajících REYATAZ k problémům se žlučníkem. Mezi příznaky obtíží se žlučníkem mohou patřit bolest v pravé či střední horní oblasti břicha, nauzea, zvracení, horečka či žloutnutí kůže či očního bělma.
- REYATAZ může mít vliv na to, jak dobře vám pracují ledviny.
- Zřídka může dojít u lidí užívajících REYATAZ k výskytu ledvinových kamenů. Sdělte ihned svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou příznaky ledvinových kamenů jako bolesti v dolní části zad či dolní oblasti břicha, krev v moči či bolestivé močení.

Následují další nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem REYATAZ:

Časté (postihují více než 1 pacienta z 10):
- bolesti hlavy
- zvracení, průjem, bolest břicha a nepříjemný pocit v břiše, nauzea, dyspepsie (poruchy trávení)
- únava (extrémní vyčerpanost)

Méně časté (postihují více než 1 pacienta ze 100):
- periferní neuropatie (znecitlivění, slabost, brnění nebo bolest rukou a nohou)
- hypersenzitivita (alergická reakce)
- astenie (neobvyklá unavenost nebo slabost)
- pokles tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, anorexie (ztráta chuti k jídlu), zvýšení chuti k jídlu
- deprese, úzkost, poruchy spánku
- dezorientace, amnézie (ztráta paměti), závrať, somnolence (spavost), abnormální sny
- synkopa (mdloby), hypertenze (vysoký krevní tlak)
- dušnost
- pankreatitida (zánět slinivky břišní), gastritida (zánět žaludku), aftózní stomatitida (vředy v ústech a opary), dysgeuzie (poruchy chuti), flatulence (zvýšený odchod plynů), sucho v ústech, břišní distenze (nadmutí břicha)
- angioedém (závažný otok kůže a dalších tkání, nejčastěji rtů nebo očí)
- alopecie (neobvyklá ztráta nebo zeslabení vlasů), pruritus (svědění)
- svalová atrofie (úbytek svalové hmoty), artralgie (bolesti kloubů), myalgie (bolesti svalů)
- intersticiální nefritida (zánět ledvin), hematurie (krev v moči), proteinurie (nadbytek bílkovin v moči), polakisurie (časté nucení na moč)
- gynekomastie (zvětšení prsů u mužů)
- bolest na hrudi, malátnost (celkově se necítíte dobře), horečka
- insomnie (nespavost)

Vzácné (postihují více než 1 pacienta z 1 000):
- poruchy chůze (abnormální způsob chůze)
- edém (otok)
- hepatosplenomegalie (zvětšení jater a sleziny)
- myopatie (svalová bolest, svalová citlivost a slabost nezpůsobená fyzickou zátěží)
- bolest ledvin

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak REYATAZ uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku, krabičce nebo blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek REYATAZ obsahuje

- Léčivou látkou je atazanavir. Jedna tobolka obsahuje 300 mg atazanaviru (jako atazanavir-sulfát).
- Pomocnými látkami jsou krospovidon, monohydrát laktosy a magnesium-stearát. Tělo tobolky a inkoust k potisku obsahuje želatinu, šelak, koncentrovaný roztok amoniaku, simetikon, červený oxid železitý, černý oxid železitý, žlutý oxid železitý, propylenglykol, indigokarmín (E132) a oxid titaničitý (E171).

### Jak REYATAZ vypadá a co obsahuje toto balení

Jedna tobolka přípravku REYATAZ 300 mg obsahuje 300 mg atanazaviru.
neprůhledná červenomodrá tobolka označená bílým potiskem, "BMS 300 mg" na jedné polovině a "3622" na druhé polovině tobolky.

REYATAZ 300 mg tvrdé tobolky je distribuovaný v lahvičkách obsahujících 30 tobolek. Jedna krabička obsahuje jednu nebo tři lahve po 30 tvrdých tobolkách.

REYATAZ 300 mg tvrdé tobolky je take dodáván v krabičce s blistry obsahujícími 30 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu/.

**Příbalová informace: informace pro uživatele**

**REYATAZ 50 mg perorální prášek**
atazanavir

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci:**


1. Co je REYATAZ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete REYATAZ užívat
3. Jak se REYATAZ užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak REYATAZ uchovávat
6. Obsah balení a další informace


## 1. Co je REYATAZ a k čemu se používá

**REYATAZ je antivirový (nebo antiretrovirový) lék.** Patří do skupiny léků nazývaných *inhibitory proteáz*. Tyto léky zamezují infekci virem HIV (Human Immunodeficiency Virus, virus lidské imunodeficience) tím, že blokují bílkovinu, kterou HIV virus potřebuje pro své množení. Tyto léky snižují množství viru HIV ve Vašem těle a následně posilují váš imunitní systém. Takto REYATAZ snižuje riziko rozvoje chorob spojených s HIV infekcí.

REYATAZ perorální prášek mohou užívat děti od 3 měsíců věku s tělesnou hmotností nejméně 5 kg (viz bod 3. Jak se REYATAZ užívá). Váš lékař Vám předepsal přípravek REYATAZ, protože jste nakažený/á virem HIV, který způsobuje onemocnění AIDS. Obvykle se má užívat v kombinaci s malou dávkou ritonaviru a jinými léky proti infekci virem HIV. Váš lékař Vám doporučí, která kombinace těchto léků s přípravkem REYATAZ je pro vás nejlepší.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete REYATAZ užívat

**Neužívejte přípravek REYATAZ**

- **jestliže jste alergický(á)** na atazanavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte středně těžké až těžké jaterní potíže.** Váš lékař zhodnotí závažnost jaterního onemocnění předtím, než rozhodne o tom, zda můžete užívat přípravek REYATAZ.
- **jestliže užíváte některý z těchto léků:** viz také *Další léčivé přípravky a REYATAZ*
  - rifampicin (antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy)
  - astemizol nebo terfenadin (jsou běžně užívané k léčbě alergických projevů; tyto léky mohou být volně prodejné); cisaprid (používaný k léčbě žaludečního refluxu, někdy zvaného pálení žáhy); pimozid (používaný k léčbě schizofrénie); chinidin nebo bepridil (užívané k úpravě srdečního rytmu); ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin (používané k léčbě bolestí hlavy); a alfuzosin (používaný k léčbě zvětšené prostaty).

- kvetiapin (používaný k léčbě schizofrenie, bipolární poruchy a velké depresivní poruchy); lurasidon (používaný k léčbě schizofrenie)
- přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek)
- triazolam a perorálně (ústy) podávaný midazolam (používané k usnutí a/nebo k odstranění úzkosti).
- lomitapid, simvastatin a lovastatin (používané ke snížení hladiny cholesterolu).
- přípravky obsahující grazoprevir, včetně fixní kombinace dávek elbasviru/grazopreviru a fixní kombinace dávek glekapreviru/pibrentasviru (používané k léčbě chronické infekce virem hepatitidy C)
- apalutamid (používaný k léčbě rakoviny prostaty), enkorafenib (používaný k léčbě zhoubného nádorového onemocnění) a ivosidenib (používaný k léčbě zhoubného nádorového onemocnění)
- karbamazepin, fenobarbital a fenytoin (používané k léčbě epilepsie)

Neužívejte s přípravkem REYATAZ sildenafil, který se užívá k léčbě plicní arteriální hypertenze (tj. vysoký krevní tlak v plicních tepnách). Sildenafil se také užívá k léčbě poruch erekce (porucha ztopoření). Upozorněte svého lékaře, pokud užíváte sildenafil k léčbě poruch erekce.

Upozorněte okamžitě svého lékaře, pokud Vám bude tyto léky předepisovat.

**Upozornění a opatření**

**REYATAZ HIV infekci nevyléčí.** Nadále může pokračovat rozvoj infekce nebo jiných onemocnění s HIV infekcí spojených.

Někteří lidé budou vyžadovat zvláštní péči před začátkem nebo i během podávání přípravku REYATAZ. Před užitím přípravku REYATAZ se ujistěte, že váš lékař nebo lékárník je informován o tom, že:

- máte hepatitidu B nebo C (zánět jater)
- pokud se u Vás objeví známky nebo příznaky žlučových kamenů (bolest na pravé straně břicha)
- máte hemofilii typu A nebo B
- potřebujete hemodialýzu

REYATAZ může mít vliv na to, jak dobře vám pracují ledviny.

U pacientů, kteří užívali REYATAZ, byly hlášeny ledvinové kameny. Pokud se u Vás rozvinou známky nebo příznaky ledvinových kamenů (bolest v boku, krev v moči, bolest při močení), ihned kontaktujte svého lékaře.

U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stadiu, kteří dříve prodělali oportunní infekce, se mohou brzy po zahájení léčby infekce HIV vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organizmu umožňující zdolávat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukou a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště

kyčelních, kolenních a ramenních) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

U pacientů, kteří užívali REYATAZ, se objevila hyperbilirubinemie (zvýšená hladina bilirubinu v krvi). Příznaky mohou být mírné zežloutnutí kůže nebo očí. Jestliže si všimnete některých z těchto příznaků, prosím oznamte to svému lékaři.

U pacientů, kteří užívali REYATAZ, byla hlášena závažná forma kožní vyrážky, včetně Stevens-Johnsonova syndromu. Pokud se u vás vyrážka objeví, oznamte to ihned svému lékaři.

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte změnu, jak vám tluče srdce (změny srdečního rytmu). U dětí, které dostávají REYATAZ, může být potřeba monitorovat jejich srdce. O tom rozhodne Váš dětský lékař.

**Děti**

**Nepodávejte tento lék dětem** mladším než 3 měsíce věku s tělesnou hmotností méně než 5 kg. Užívání přípravku REYATAZ u dětí mladších než 3 měsíce věku s tělesnou hmotností méně než 5 kg nebylo vzhledem k riziku závažných komplikací sledováno.

**Další léčivé přípravky a přípravek REYATAZ**

**Přípravek REYATAZ nesmíte užívat s některými léčivými přípravky.** Tyto léky jsou uvedeny v části Neužívejte přípravek REYATAZ, kterou začíná bod 2.

Jsou i jiné léky, které nelze s přípravkem REYATAZ kombinovat. Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době nebo které možná budete užívat. Zvláště důležité je upozornit na:

- jiné přípravky k léčbě HIV infekce (např. indinavir, nevirapin a efivarenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (používané k léčbě hepatitidy C)
- sildenafil, vardenafil nebo tadalafil (používané k léčbě impotence (poruch ztopoření))
- jestliže užíváte perorální antikoncepci (**„Pilulky“**) s přípravkem REYATAZ jako prevenci otěhotnění, je třeba vše užívat přesně podle instrukcí Vašeho lékaře a neopomenout žádnou z dávek
- léky používané k léčbě nemocí spojených s kyselinou v žaludku (např. antacida, které se mají užívat 1 hodinu před užitím přípravku REYATAZ nebo 2 hodiny po jeho užití, $H_2$-blokátory jako famotidin a inhibitory protonové pumpy jako omeprazol)
- léky, které snižují krevní tlak, zpomalují tepovou frekvenci nebo upravují srdeční rytmus (amiodaron, diltiazem, systémový lidokain, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin a fluvastatin (používané ke snížení hladiny cholesterolu)
- salmeterol (používaný k léčbě astmatu)
- cyklosporin, takrolimus a sirolimus (léky snižující odpověď imunitního systému)
- některá antibiotika (rifabutin, klarithromycin)
- ketokonazol, itrakonazol a vorikonazol (léky proti plísním)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, klopidogrel, prasugrel a tikagrelor (používané ke snížení krevní srážlivosti)
- lamotrigin (lék proti epilepsii)
- irinotekan (používaný k léčbě rakoviny)
- elagolix (antagonista receptorů hormonu uvolňujícího gonadotropin, používaný k léčbě silných bolestí způsobených endometriózou)
- fostamatinib (používaný k léčbě chronické imunitní trombocytopenie)
- uklidňující léky (např. midazolam podávaný injekčně)
- buprenorfin (užívaný k léčbě závislosti na opioidech a k léčbě bolesti)
- kortikosteroidy (všechny cesty podání; včetně dexamethasonu).

Některé léky se mohou vzájemně ovlivňovat s ritonavirem, lékem, který se užívá spolu s přípravkem REYATAZ. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře o tom, že užíváte inhalační nebo nosní (podávané do nosu) kortikosteroidy, včetně flutikasonu nebo budesonidu (podávané k léčbě alergických příznaků nebo astmatu).

**REYATAZ s jídlem a pitím**

Viz bod 3. Jak se REYATAZ užívá.

**Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Atazanavir je léčivá látka přípravku REYATAZ, která se vylučuje do mateřského mléka. Pokud užíváte REYATAZ, nemáte kojit.

U žen infikovaných HIV se kojení ***nedoporučuje***, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, ***poraďte se co nejdříve*** se svým lékařem.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Jestliže cítíte únavu nebo máte závratě, neřiďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje a ihned kontaktujte svého lékaře.

**REYATAZ perorální prášek obsahuje:**

- 63 mg sacharózy v jednom sáčku. aspartam obsahuje zdroj fenylalaninu. Fenylalanin pro Vás může být škodlivý, pokud máte fenylketonurii, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.
- 1,3 g sacharózy v jednom sáčku. To je třeba vzít v úvahu u pacientů s diabetem mellitem. Může být škodlivý na zuby. Jestli Vám Váš lékař sdělil, že Vaše dítě trpí intolerancí na některé druhy cukrů, kontaktujte svého lékaře předtím, než Vaše dítě začne užívat tento léčivý přípravek.

## 3. Jak se REYATAZ užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem. Takto si budete jist(a), že Váš lék je plně účinný a že jste snížil(a) riziko rozvoje virové rezistence na léčbu.

**U dětí (od 3 měsíců věku a s tělesnou hmotností nejméně 5 kg) Váš dětský lékař rozhodne o vhodné dávce podle tělesné hmotnosti dítěte.** Dávka přípravku REYATAZ perorální prášek se u dětí vypočítá podle tělesné hmotnosti a užívá se jednou denně s jídlem a s ritonavirem, jak je uvedeno níže:

| Tělesná hmotnost (kg) | Dávka přípravku REYATAZ jednou denně (mg) | Dávka ritonaviru* jednou denně (mg) |
|---|---|---|
| alespoň 5 až méně než 15 | 200 mg (4 sáčky[a]) | 80 mg[b] |
| alespoň 15 až méně než 35 | 250 mg (5 sáčků[a]) | 80 mg[b] |
| Alespoň 35 | 300 mg (6 sáčků[a]) | 100 mg[c] |

[a]Jeden sáček obsahuje 50 mg atazanaviru
[b]Ritonavir perorální roztok
[c]Ritonavir perorální roztok nebo tobolka/tableta

REYATAZ je rovněž dostupný jako tobolky pro použití u dospělých a dětí ve věku od 6 let s tělesnou hmotností alespoň 15 kg, které jsou schopny polykat tobolky. Doporučuje se přechod z přípravku REYATAZ perorální prášek na REYATAZ tobolky, jakmile jsou pacienti schopni důsledně polykat tobolky.

Může dojít ke změně dávky při přechodu z perorálního prášku na tobolky. Váš lékař rozhodne o správné velikosti dávky pro Vaše dítě dle jeho tělesné hmotnosti.

U dětských pacientů mladších než 3 měsíce nelze doporučit žádné dávkování přípravku REYATAZ.

**Pokyny k užívání přípravku REYATAZ perorální prášek:**

- Děti, které jsou schopny pít ze šálku, musí užívat REYATAZ perorální prášek společně s jídlem nebo pitím. Pokud je REYATAZ perorální prášek smíchán s vodou, doporučuje se podávání současně s jídlem.
- U dětí, které nejsou schopny jíst pevnou stravu nebo pít ze šálku, musí být REYATAZ perorální prášek smíchán s kojeneckou stravou a podán perorální stříkačkou. Požádejte svého lékárníka o perorální stříkačku. Nepoužívejte k podání přípravku REYATAZ smíchaného s kojeneckou stravou kojeneckou lahev.
- Pokyny pro přípravu a dávkování přípravku REYATAZ perorální prášek viz "Návod k použití" na konci této příbalové informace.
- REYATAZ perorální prášek má být podán do 60 minut po namíchání.

**Jestliže jste užil(a) více přípravku REYATAZ, než jste měl(a)**

Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě užili více přípravku REYATAZ, může se objevit zežloutnutí kůže a/nebo očního bělma (ikterus) a nepravidelný srdeční tep (prodloužení QTc intervalu).
Jestliže jste užili nebo podali náhodně více perorálního prášku přípravku REYATAZ, než vám předepsal lékař, kontaktujte ihned svého lékaře nebo požádejte o radu v nejbližší nemocnici.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít (podat) přípravek REYATAZ**

Zapomenete-li užít či podat Vašemu dítěti dávku v předepsanou dobu, užijte či podejte ji spolu s jídlem co nejdříve. Další normální dávku užijte v předepsanou dobu podle rozpisu. Chybí-li do doby užití další dávky Vámi nebo Vaším dítětem již jen krátký interval, počkejte a užijte další dávku až v předepsaném čase. **Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.**

**Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek REYATAZ**

Nepřestávejte užívat (podávat) REYATAZ bez porady s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

## 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Během léčby HIV infekce není vždy snadné odlišit nežádoucí účinky vyvolané přípravkem REYATAZ od nežádoucích účinků způsobených jinými léky užívanými souběžně a od komplikací samotné HIV infekce. Pokud si všimnete na svém zdravotním stavu cokoli neobvyklého, řekněte to svému lékaři.

Během léčby infekce HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou infekce HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z těchto závažných nežádoucích účinků:

- Byla hlášena vyrážka a svědění, které mohou být někdy závažné. Vyrážka obvykle zmizí během 2 týdnů bez nutnosti změny léčby přípravkem REYATAZ. Závažná vyrážka se může rozvinout v souvislosti s jinými příznaky, které mohou být závažné. Přestaňte užívat REYATAZ a okamžitě to sdělte svému lékaři, pokud se u Vás rozvine závažná vyrážka nebo vyrážka společně s příznaky podobnými chřipce, či pokud se objeví puchýře, horečka, vřídky v ústech, bolesti svalů a kloubů, otoky v obličeji, zánět oka, který způsobuje zarudnutí (zánět spojivek), bolestivé, teplé, nebo červené bulky (uzlinky).
- Často bylo hlášeno zežloutnutí kůže či očního bělma způsobené vysokými hodnotami billirubinu v krvi. Tento nežádoucí účinek není obvykle nebezpečný u dospělých a dětí starších než 3 měsíce věku; ale může být příznakem závažného problému. Pokud dojde k zežloutnutí kůže či očního bělma, sdělte to ihned svému lékaři.
- V některých případech dochází ke změnám srdečního rytmu. Sdělte ihned svému lékaři, pokud máte závratě, cítíte motání hlavy či náhlou slabost. Mohou to být příznaky závažného onemocnění srdce.
- Zřídka může dojít k problémům s játry. Váš doktor má před začátkem a během Vaší léčby přípravkem REYATAZ provést vyšetření krve. Máte-li problémy s játry včetně infekce hepatitidy B nebo C, může u Vás dojít ke zhoršení obtíží. Sdělte ihned svému lékaři, pokud se u Vás vyskytne tmavá moč (barvy čaje), svědění či žloutnutí kůže či očního bělma, bolest v oblasti žaludku, světle zbarvená stolice nebo pocit na zvracení.
- Zřídka může dojít u lidí užívajících REYATAZ k problémům se žlučníkem. Mezi příznaky obtíží se žlučníkem mohou patřit bolest v pravé či střední horní oblasti břicha, nauzea, zvracení, horečka či žloutnutí kůže či očního bělma.
- REYATAZ může mít vliv na to, jak dobře vám pracují ledviny.
- Zřídka může dojít u lidí užívajících REYATAZ k výskytu ledvinových kamenů. Sdělte ihned svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou příznaky ledvinových kamenů jako bolesti v dolní části zad či dolní oblasti břicha, krev v moči či bolestivé močení.

Následují další nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem REYATAZ:

Časté (postihují více než 1 pacienta z 10):
- bolesti hlavy
- zvracení, průjem, bolest břicha a nepříjemný pocit v břiše, nauzea, dyspepsie (poruchy trávení)
- únava (extrémní vyčerpanost)

Méně časté (postihují více než 1 pacienta ze 100):
- periferní neuropatie (znecitlivění, slabost, brnění nebo bolest rukou a nohou)
- hypersenzitivita (alergická reakce)
- astenie (neobvyklá unavenost nebo slabost)
- pokles tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, anorexie (ztráta chuti k jídlu), zvýšení chuti k jídlu
- deprese, úzkost, poruchy spánku
- dezorientace, amnézie (ztráta paměti), závrať, somnolence (spavost), abnormální sny
- synkopa (mdloby), hypertenze (vysoký krevní tlak)
- dušnost
- pankreatitida (zánět slinivky břišní), gastritida (zánět žaludku), aftózní stomatitida (vředy v ústech a opary), dysgeuzie (poruchy chuti), flatulence (zvýšený odchod plynů), sucho v ústech, břišní distenze (nadmutí břicha)
- angioedém (závažný otok kůže a dalších tkání, nejčastěji rtů nebo očí)
- alopecie (neobvyklá ztráta nebo zeslabení vlasů), pruritus (svědění)
- svalová atrofie (úbytek svalové hmoty), artralgie (bolesti kloubů), myalgie (bolesti svalů)
- intersticiální nefritida (zánět ledvin), hematurie (krev v moči), proteinurie (nadbytek bílkovin v moči), polakisurie (časté nucení na moč)
- gynekomastie (zvětšení prsů u mužů)

- bolest na hrudi, malátnost (celkově se necítíte dobře), horečka
- insomnie (nespavost)

Vzácné (postihují více než 1 pacienta z 1 000):
- poruchy chůze (abnormální způsob chůze)
- edém (otok)
- hepatosplenomegalie (zvětšení jater a sleziny)
- myopatie (svalová bolest, svalová citlivost a slabost nezpůsobená fyzickou zátěží)
- bolest ledvin

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak REYATAZ uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo sáčku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Neotvírejte sáček do doby užití.

Po smíchání perorálního prášku s jídlem či pitím má být směs uchovávána po dobu maximálně jedné hodiny při pokojové teplotě nepřesahující 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

**Co přípravek REYATAZ obsahuje**

- Léčivou látkou je atazanavir. Jeden sáček obsahuje 50 mg atazanaviru (jako atazanavir-sulfát).
- Pomocnými látkami jsou aspartam (E951), sacharóza a pomerančovovanilkové aroma.

**Jak REYATAZ vypadá a co obsahuje toto balení**

Jeden sáček přípravku REYATAZ perorální prášek obsahuje 50 mg atazanaviru.

K dispozici je jedna velikost balení: 1 krabička s 30 sáčky.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

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

**Výrobce**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu/.

**Návod k použití**

Tento návod ukazuje, jak připravit a podat dávku přípravku REYATAZ perorální prášek. Ujistěte se, že jste přečetl(a) a porozuměl(a) těmto pokynům předtím, než podáte tento lék svému dítěti.
Váš dětský lékař stanoví správnou velikost dávky na základě věku a tělesné hmotnosti Vašeho dítěte.

Vždy podávejte svému dítěti lék během 60 minut po smíchání.

**Před podáním léku**

1. Určete velikost dávky a počet sáčků přípravku REYATAZ perorální prášek, které budete potřebovat (viz bod 3 Jak se REYATAZ užívá).
2. Před podáním poklepejte na sáček. Rozstřihněte každý sáček podle tečkami vyznačené linie.
3. Vyberte požadovaný typ podání přípravku REYATAZ svému dítěti z možností uvedených níže. Může být použit i větší objem či množství kojenecké stravy, jídla či pití. Ujistěte se, že Vaše dítě snědlo nebo vypilo všechnu kojeneckou stravu, jídlo či pití, která obsahuje lék.

**Příprava a podání léku s tekutou kojeneckou stravou v malém šálku či nádobce určené k podání léku a s použitím perorální stříkačky (**požádejte o ni svého lékárníka**):**

1. Vezměte šálek či malou nádobku určenou k podání léku a vysypejte do ní obsah sáčku.
2. Přidejte 10 ml připravené tekuté kojenecké stravy a zamíchejte s použitím lžičky.
3. Do směsi vložte konec perorální stříkačky a vytáhněte píst nahoru tak, aby byl do stříkačky natažen celý obsah směsi.
4. Vložte konec stříkačky do úst Vašeho dítěte k vnitřní straně tváře a zatlačte píst dolů, aby byl lék uvolněn.
5. Přidejte do šálku či malé nádobky dalších 10 ml připravené kojenecké stravy a opláchněte s ní zbývající prášek, který v šálku či nádobce zůstal.
6. Do směsi vložte konec stříkačky a vytáhněte píst nahoru tak, aby byl do stříkačky natažen celý obsah směsi.
7. Vložte konec stříkačky do úst Vašeho dítěte k vnitřní straně tváře a zatlačte píst dolů, aby byl lék uvolněn.
8. Ihned po podání REYATAZ perorálního prášku podejte svému dítěti doporučenou dávku ritonaviru.

**Příprava a podání léku s pitím**

1. Vysypejte obsah sáčku do malého šálku na pití.
2. Přidejte 30 ml nápoje a smíchejte s použitím lžičky.
3. Nechte dítě vypít směs.
4. Přidejte dalších 15 ml nápoje, smíchejte a dejte dítěti vypít.
5. Je-li ke smíchání použita voda, doporučuje se podávání současně s jídlem.

**Příprava a podání léku s jídlem**

1. Vysypejte obsah sáčku do malé nádoby.
2. Přidejte minimálně jednu polévkovou lžíci jídla a smíchejte.
3. Nakrmte dítě touto směsí.
4. Přidejte další polévkovou lžíci do nádoby, smíchejte a znovu nakrmte své dítě směsí.

Máte-li jakékoliv dotazy týkající se přípravy a podání přípravku REYATAZ perorální prášek, konzultujte to se svým lékařem, lékárníkem či zdravotní sestrou.