

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REYATAZ 200 mg kietosios kapsulės

REYATAZ 300 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

REYATAZ 200 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 200 mg atazanaviro (sulfato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: vienoje kapsulėje yra 109,57 mg laktozės.

REYATAZ 300 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 300 mg atazanaviro (sulfato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: vienoje kapsulėje yra 164,36 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

REYATAZ 200 mg kietosios kapsulės

Matinė mėlyna kapsulė, kurios vienoje pusėje baltu rašalu užrašyta „BMS 200 mg“, o kitoje – „3631“.

REYATAZ 300 mg kietosios kapsulės

Matinė raudona ir mėlyna kapsulė, kurios vienoje pusėje baltu rašalu užrašyta „BMS 300 mg“, o kitoje – „3622“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

REYATAZ kapsulės, vartojamos derinyje su maža ritonaviro doze, kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais skiriamos ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems bei 6 metų ir vyresniems vaikams gydyti (žr. 4.2 skyrių).

Remiantis esamais virusologiniais ir klinikiniais suaugusiųjų duomenimis, nesitikima vaistinio preparato naudos ligoniams, kuriems nustatyti virusų štamai, atsparūs įvairiems proteazių inhibitoriams (≥ 4 PI mutacijos).

Suaugusiems pacientams ir vaikams, kuriems anksčiau jau buvo taikytas gydymas, skirti REYATAZ reikia tik įvertinus individualių virusologinių rezistentiškumo tyrimų duomenis ir ligonių gydymo anamnezę (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą šiuo vaistiniu preparatu turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusiesiems

Rekomenduojama REYATAZ kapsulių dozė yra 300 mg vieną kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg vieną kartą per parą valgant. Ritonaviras vartojamas atazanaviro farmakokinetikai skatinti (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius ir taip pat 4.4 skyriuje „Ritonaviro vartojimo nutraukimas tik laikantis ribojančių sąlygų“).

Vaikams (nuo 6 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, sveriantiems bent 15 kg)

Atazanaviro kapsulių dozė vaikams apskaičiuojama pagal jų kūno svorį, kaip nurodyta 1 lentelėje, ir ji negali viršyti rekomenduojamos dozės suaugusiesiems. REYATAZ kapsules būtina vartoti kartu su ritonaviru, jų reikia gerti valgio metu.

1 lentelė. REYATAZ kapsulių ir ritonaviro dozės vaikams (nuo 6 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, sveriantiems bent 15 kg)

Kūno svoris (kg)	REYATAZ dozė kartą per parą	Ritonaviro dozė kartą per parą ^a
Nuo 15 iki mažiau kaip 35	200 mg	100 mg
Mažiausiai 35	300 mg	100 mg

^a Ritonaviro kapsulės, tabletės ar geriamasis tirpalas.

Vaikams (ne jaunesniems kaip 3 mėnesių ir sveriantiems ne mažiau kaip 5 kg). Ne jaunesniems kaip 3 mėnesių ir sveriantiems ne mažiau kaip 5 kg vaikams tiekiami REYATAZ geriamieji milteliai (žr. REYATAZ geriamųjų miltelių preparato charakteristikų santrauką). Kai tik pacientas sugeba tinkamai nuryti kapsules, REYATAZ geriamuosius miltelius rekomenduojama pakeisti į REYATAZ kapsules.

Keičiant vartojamas farmacines formas, gali reikėti keisti dozę. Informacijos pateikiama konkrečių formų dozavimo lentelėje (žr. REYATAZ geriamųjų miltelių preparato charakteristikų santrauką).

Ypatingų grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

Dozių koreguoti nereikia. REYATAZ su ritonaviru nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems atliekama hemodializė (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

REYATAZ derinio su ritonaviru poveikis pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, netirtas. Kai yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, REYATAZ su ritonaviru reikia vartoti atsargiai. REYATAZ kartu su ritonaviru negalima vartoti, kai yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pašalinus ritonavirą iš pradinės rekomenduojamos juo sustiprinto gydymo schemos (žr. 4.4 skyrių), lengvai sutrikusią kepenų funkciją turintiems pacientams gali būti tęsiamas nesustiprintas gydymas REYATAZ 400 mg doze, o turintiems vidutiniškai sutrikusią kepenų funkciją – sumažinta 300 mg doze (abiem atvejais – 1 kartą per parą valgio metu) (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nesustiprinto gydymo REYATAZ taikyti negalima.

Nėštumo ir pogimdyminis laikotarpis

Antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai

Vartojant 300 mg REYATAZ ir 100 mg ritonaviro dozių derinį, atazanaviro ekspozicija gali būti nepakankama, ypač dėl to, kad atazanaviro ar viso derinio poveikis gali susilpnėti dėl organizmo atsparumo vaistiniams preparatams. Kadangi duomenų apie vaistinio preparato vartojimą nėštumo metu yra nedaug ir vaistinio preparato poveikis įvairioms nėščioms pacientėms skiriasi, siekiant užtikrinti tinkamą ekspoziciją reikia apsvarstyti terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimo galimybę.

Tikėtina, kad atazanaviro ekspozicija gali dar labiau sumažėti, kai jo skiriama kartu su atazanaviro ekspoziciją mažinančiais vaistiniais preparatais (pvz., tenofoviro dizoproksilio ar H₂ receptorių blokatoriais).

- Jei būtina vartoti tenofoviro dizoproksilio arba H₂ receptorių blokatoriaus, gali reikėti didinti dozę iki 400 mg REYATAZ su 100 mg ritonaviro, kartu stebint terapinį vaistinio preparato poveikį (žr. 4.6 ir 5.2 skyrius).
- Nėščioms pacientėms, kurios kartu vartoja tenofoviro dizoproksilio ir H₂ receptorių blokatoriaus, REYATAZ su ritonaviru skirti nerekomenduojama.

(Žr. 4.4 skyrių „Ritonaviro vartojimo nutraukimas tik laikantis ribojančių sąlygų“).

Pogimdyminis laikotarpis

Atazanaviro ekspozicijai galimai sumažėjus antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais, pirmaisiais dviem mėnesiais po gimdymo vaistinio preparato ekspozicija gali padidėti (žr. 5.2 skyrių). Todėl pogimdyminiu laikotarpiu pacienčių būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimo nepageidaujamų reakcijų pasireišimo.

- Pogimdyminiu laikotarpiu pacientės turi vadovautis tokiomis pat dozavimo rekomendacijomis, kaip ir nenėščios pacientės, įskaitant rekomendacijas dėl atazanaviro ekspoziciją įtakančių vaistinių preparatų vartojimo kartu (žr. 4.5 skyrių).

Vaikams (jaunesniems kaip 3 mėnesių amžiaus)

Dėl saugumo dalykų REYATAZ turi būti nevartojamas vaikams iki 3 mėnesių amžiaus, ypatingai atsižvelgiant į galimą branduolių geltos (kernicterus) riziką.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Kapsules reikia nuryti nekramtant.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

REYATAZ negalima vartoti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius). REYATAZ kartu su ritonaviru negalima vartoti pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojimas kartu su simvastatinu arba lovastatinu (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su PDE5 inhibitoriumi sildenafiliu tik tuo atveju, kai jo skiriama plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (žr. 4.5 skyrių). Dėl informacijos apie sildenafilio vartojimą kartu, kai jo skiriama erekcijos sutrikimui gydyti, žr. 4.4 ir 4.5 skyrius.

Vartojimas kartu su siauros terapinės platumos vaistiniais preparatais, kurie yra citochromo P450 CYP3A4 izoformos substratai (pvz., kvetiapienas, lurazidonas, alfuzozinas, astemizolas, terfenadinas, cisapridas, pimoizidas, chinidinas, bepridilis, triazolamas, geriamasis midazolamas (dėl atsargumo priemonių vartojant parenterinio midazolamo žr. 4.5 skyrių), lomitapidas ir skalsių alkaloidai, ypač ergotaminas, dihidroergotaminas, ergonovinas, metilergonovinas) (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A4 induktoriai (pvz., rifampicinas, jonažolė, apalutamidas, enkorafenibas, ivosidenibas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas), nes gali sumažėti terapinis poveikis ir išsivystyti galimas atsparumas (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su grazopreviro turinčiais vaistiniais preparatais, įskaitant elbasviro / grazopreviro fiksuotų dozių deriniais (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su glekapreviro / pibrentasviro fiksuotų dozių deriniais (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

REYATAZ vartojimas kartu su ritonaviru didesnėmis nei 100 mg dozėmis kartą per parą kliniškai nėra įvertintas. Didesnės ritonaviro dozės gali pakeisti atazanaviro saugumo profilį (poveikis širdžiai, hiperbilirubinemija), todėl nerekomenduojamos. Tik tuomet, kai atazanaviro ir ritonaviro skiriama kartu su efavirenzu, galima apsvarstyti ritonaviro dozės didinimą iki 200 mg kartą per parą. Tokiu atveju būtina atidžiai stebėti pacientų būklę (žr. toliau „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais“).

Pacientai sergantys kitomis ligomis

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų funkcija. Atazanaviras visų pirma metabolizuojamas kepenyse. Esant kepenų sutrikimams, buvo stebima padidėjusi jo koncentracija kraujyje plazmoje (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). REYATAZ gydymo saugumas ir veiksmingumas nebuvo nustatytas pacientams esant žymiam kepenų sutrikimui. Pacientams sergantiems lėtiniu B arba C hepatitu ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, padidėja sunkių ir potencialiai mirtinų nepageidaujamų reakcijų pavojus. Tuo atveju, kai sergančius hepatitu B arba C kartu reikia gydyti antivirusiniais vaistiniais preparatais, prašome peržiūrėti atitinkamas tų vaistinių preparatų Preparatų charakteristikų santraukas (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, jau sergantiems kepenų funkcijos sutrikimais, tarp jų ir lėtiniu aktyviu hepatitu, sudėtinio antiretrovirusinio gydymo metu padažnėja kepenų funkcijos sutrikimų, todėl jie turi būti atitinkamai sekami. Jeigu atsiranda požymių, kad kepenų funkcija blogėja, reikia spręsti, ar daryti gydymo pertrauką ar jį visiškai nutraukti.

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų funkcija. Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, dozės koreguoti nereikia. Tačiau REYATAZ nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems atliekama hemodializė (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

QT intervalo pailgėjimas. Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas nuo REYATAZ dozės priklausantis besimptomis PR intervalo pailgėjimas. Reikia prisilaikyti atsargumo priemonių, skiriant kartu vaistinius preparatus, pailginančius PR intervalą. Pacientams, kuriems yra širdies laidumo sutrikimų (antrojo ar didesnio laipsnio atrioventrikulinė blokada arba sudėtinė Hiso pluošto kojųčių blokada) REYATAZ reikia vartoti atsargiai ir tik tada, jeigu laukiama nauda yra didesnė negu keliama rizika (žr. 5.1 skyrių). Ypač atsargiai REYATAZ reikia skirti su vaistiniais preparatais, galinčiais pailginti QT intervalą ir (arba) pacientams, kuriems yra rizikos faktorių (bradikardija, įgimtas pailgėjęs QT, elektrolitų balanso sutrikimas) (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius).

Hemofilija sergantys pacientai. Gauti pranešimai apie padidėjusį kraujavimą, įskaitant spontanineles hematomas odoje, hemartrozes, pacientams sergantiems A ar B hemofilija ir gydytiems proteazių inhibitoriais. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriamas VIII faktorius. Daugiau kaip pusė pacientų gydymas proteazių inhibitoriais buvo toliau tęsiamas, arba pradėtas vėl iš naujo, jeigu prieš tai buvo nutrauktas. Manoma, kad šie reiškiniai susiję su gydymu, bet veikimo mechanizmas neaiškus. Hemofilija sergantys pacientai turi žinoti, kad gali padidėti kraujavimai.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Klinikiniai tyrimai parodė, kad REYATAZ su ritonaviru sukelia mažesnę dislipidemiją, negu lopinaviras su ritonaviru tiek anksčiau negydytiems (138 tyrimas), tiek anksčiau gydytiems (045 tyrimas) pacientams (žr. 5.1 skyrių).

Hiperbilirubinemija

Gydomiems REYATAZ pacientams stebėtas grįžtamas netiesioginio (nekonjuguoto) bilirubino kiekio padidėjimas, susijęs su UDP-glukuronosyltransferazės (UGT) slopinimu (žr. 4.8 skyrių). Kepenų transaminazės kiekio padidėjimas, atsirandantis kartu su padidėjusiu bilirubino kiekiu gydomiesiems REYATAZ, turi būti diferencijuojamas su kitos etiologijos analogiškais pakitimais. Jei gelta arba sklerų pageltimas nepriimtini pacientams, reikia apsvarstyti alternatyvaus REYATAZ antiretrovirusinio gydymo galimybes. Nerekomenduojama mažinti atazanaviro dozės, nes tai gali sumažinti terapinį poveikį ir sąlygoti rezistentiškumo išsivystymą.

Indinaviro veikimas taip pat siejamas su netiesiogine (nekonjuguota) hiperbilirubinemija, priklausančia nuo UGT slopinimo. REYATAZ ir indinaviro kombinacija nebuvo tiriama, todėl šių vaistinių preparatų skyrimas kartu nerekomenduojamas. (žr. 4.5 skyrių)

Ritonaviro vartojimo nutraukimas tik laikantis ribojančių sąlygų

Rekomenduojamoje standartinėje gydymo schemoje yra REYATAZ, kurio poveikis stiprinamas ritonaviru – tai užtikrina optimalius farmakokinetikos rodiklius ir atitinkamą virusologinį slopinimą.

Šalinti ritonaviro iš sustiprinto gydymo REYATAZ schemos nerekomenduojama. Tokią galimybę galima svarstyti tik tuo atveju, jeigu suaugęs pacientas vartoja 400 mg dozę 1 kartą per parą valgio metu ir yra visos šios ribojančios sąlygos:

- nėra buvę virusologinio neveiksmingumo;
- paskutinius 6 mėn. nerasta virusų taikant dabartinę gydymo schemą;
- virusų štamai neturi su ŽIV atsparumu taikomai gydymo schemai susijusių mutacijų.

Galimybė vartoti REYATAZ be ritonaviro negali būti svarstoma, kai gydymo pagrindą sudaro tenofoviro dizoproksilis ir kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie sumažina atazanaviro biologinį prieinamumą (žr. 4.5 skyriuje „Ritonaviro šalinimas iš rekomenduojamo sustiprinto gydymo atazanaviru schemos“) arba abejojama dėl vartojimo nurodymų laikymosi.

Be to, REYATAZ be ritonaviro negalima skirti nėščioms moterims, kadangi dėl to galima suboptimali ekspozicija šiuo atveju kelia ypatingą pavojų dėl moters infekcijos ir jos perdavimo vaisiui galimybės.

Tulžies pūslės akmenligė

REYATAZ vartojusiems pacientams pastebėta tulžies pūslės akmenligės atvejų (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriuos pacientus prireikė hospitalizuoti ir skirti papildomą gydymą, o kai kuriems iš jų pasireiškė komplikacijų. Jei atsiranda tulžies pūslės akmenligės požymių ar simptomų, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikėtų laikinai ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Lėtinė inkstų liga

Vaistiniam preparatui patekus į rinką ŽIV infekuotiems pacientams gydytiems atazanaviru, su arba be ritonaviro, buvo stebėta lėtinė inkstų liga. Dideliame prospektyviniame stebėjimo tyrime buvo nustatytas ryšys tarp padažnėjusių lėtinės inkstų ligos atvejų ir kaupiamąjo gydymo atazanaviru/ritonaviru poveikio ŽIV sergantiems pacientams su normaliu apskaičiuotu glomerulų filtracijos greičiu (aGFG) tyrimo pradžioje. Šis ryšys buvo stebėtas atskirai nuo tenofoviro dizoproksilio koncentracijos. Pacientų inkstų funkcija turi būti nuolat stebima viso gydymo metu (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų akmenligė

REYATAZ vartojusiems pacientams pastebėta inkstų akmenligės atvejų (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriuos pacientus prireikė hospitalizuoti ir skirti papildomą gydymą, o kai kuriems iš jų pasireiškė komplikacijų. Tam tikrais atvejais inkstų akmenligė buvo susijusi su ūminio inkstų nepakankamumo

ar inkstų veiklos sutrikimo pasireiškimu. Jei atsiranda inkstų akmenligės požymių ar simptomų, rekomenduojama apsvastyti, ar nereikėtų laikinai ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Buvo pranešta, kad imuninės sistemos reaktyvacijos metu pasireiškia ir autoimuninių sutrikimų (pvz., Greivso liga ir autoimunitinis hepatitas), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Odos bėrimas ir su tuo susiję sindromai

Pasireiškiantis odos bėrimas paprastai yra nesunkus ar vidutinio sunkumo makulopapulinis odos išbėrimas, kuris atsiranda per pirmąsias 3 savaites nuo REYATAZ vartojimo pradžios.

REYATAZ vartojantiems pacientams pastebėta Stevens-Johnson sindromo (SJS), daugiaformės eritemos, toksinio odos bėrimo ir su vaistinių preparatų vartojimu susijusio odos bėrimo su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (angl. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS) sindromo atvejų. Pacientams reikėtų nurodyti šių sutrikimų požymius ir simptomus bei pacientų būklę atidžiai stebėti dėl odos reakcijų pasireiškimo. Jeigu atsiranda sunkus bėrimas, REYATAZ vartojimą reikia nutraukti.

Geriausi šių reiškinų gydymo rezultatai pasiekiami, kai anksti nustatoma diagnozė ir nedelsiant nutraukiamas visų įtariamų vaistinių preparatų vartojimas. Jeigu pacientui išsivystė su REYATAZ vartojimu susiję SJS arba DRESS sindromas, REYATAZ daugiau vartoti negalima.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Nerekomenduojama skirti REYATAZ kartu su atorvastatinu (žr. 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama skirti REYATAZ kartu su nevirapinu ir efavirenzu (žr. 4.5 skyrių). Jei REYATAZ kartu su nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI) skirti reikia, reikėtų apsvastyti tiek REYATAZ, tiek ritonaviro dozės didinimą iki, atitinkamai, 400 mg ir 200 mg (skiriant kartu su efavirenzu) bei atidžiai stebėti pacientų būklę.

Atazanaviras pagrindinai metabolizuojamas CYP3A4. Nerekomenduojama skirti REYATAZ kartu su vaistiniais preparatais, indukuojančiais CYP3A4 (žr. 4.5 skyrių).

Erekcijos sutrikimui gydyti vartojami FDE5 inhibitoriai. REYATAZ vartojantiems pacientams FDE5 inhibitorių (sildenafilio, tadalafilio ar vardenafilio) erekcijos sutrikimui gydyti reikia skirti ypač atsargiai. Tikėtina, kad REYATAZ skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, gali reikšmingai padidėti pastarųjų koncentracijos ir pasireikšti su FDE5 inhibitoriais susijusių nepageidaujamų reakcijų, pavyzdžiui, hipotenzija, regėjimo pokyčiai ir priapizmas (žr. 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama kartu su REYATAZ ir ritonaviru skirti vorikonazolo, nebent naudos ir rizikos santykio įvertinimas pagrindžia vorikonazolo vartojimą.

Tikėtina, kad daugeliui pacientų sumažės ekspozicija abiem vaistiniais preparatais, tiek vorikonazolu, tiek atazanaviru. Nedideliame pacientų, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio, kiekiui tikėtina, kad reikšmingai padidės ekspozicija vorikonazolu (žr. 4.5 skyrių).

Rekomenduojama REYATAZ/ritonaviro nevartoti kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo (Cushing) sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, rizika (žr. 4.5 skyrių).

REYATAZ skiriant kartu su salmeteroliu gali dažniau pasireikšti su pastarojo preparato poveikiu susijusių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sutrikimų. Salmeterolio vartoti kartu su REYATAZ nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Atazanaviro absorbcija gali sumažėti, kai padidėja skrandžio pH, nepriklausomai nuo šios būklės priežasties.

REYATAZ nerekomenduojama skirti kartu su protonų siurblio inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių). Jei nusprendžiama, kad REYATAZ derinys su protonų siurblio inhibitoriumi būtinas, rekomenduojama atidžiai stebėti pacientą bei didinti REYATAZ dozę iki 400 mg kartu su 100 mg ritonaviro; negalima viršyti tokios protonų siurblio inhibitoriaus dozės, kuri atitinka 20 mg omeprazolo.

REYATAZ vartojimas kartu su kitais hormoniniais kontraceptikais arba geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra kitokių progestagenų nei norgestimato ar noretindrono, neištirtas; todėl reikia vengti šių preparatų vartoti kartu (žr. 4.5 skyrių).

Vaikų populiacija

Saugumas

Besimptomis PR intervalo pailgėjimas dažniau pasireiškė vaikams nei suaugusiesiems. Pranešta apie vaikams pasireiškusius besimptomės pirmojo arba antrojo laipsnio AV blokados atvejus (žr. 4.8 skyrių). Vaistinio preparato reikia atsargiai skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie sukelia PR intervalo pailgėjimą. Vaikams, kuriems anksčiau nustatyta širdies laidžiosios sistemos sutrikimų (antrojo ar didesnio laipsnio atrioventrikulinė blokada arba sudėtinė Hiso pluošto kojytės blokada), REYATAZ reikia vartoti atsargiai ir tik tuomet, kai vaistinio preparato nauda viršija riziką. Jeigu yra klinikinių simptomų, pvz., bradikardija, rekomenduojama sekti širdies veiklą.

Veiksmingumas

Atazanaviro ir ritonaviro derinys neveiksmingas ligoniams, kuriems nustatyti virusų štamai, pasižymintys daugeliu atsparumą vaistiniams preparatams sukeliančių mutacijų.

Pagalbinės medžiagos

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojant REYATAZ kartu su ritonaviru, šių vaistinių preparatų metabolizmo sąveikoje gali dominuoti ritonaviras, kadangi jis yra stipresnis CYP3A4 inhibitorius nei atazanaviras. Prieš pradėdant gydymą REYATAZ ir ritonaviro deriniu, reikia susipažinti su ritonaviro Preparato charakteristikų santrauka.

Atazanaviras yra metabolizuojamas kepenyse CYP3A4. Atazanaviras slopina CYP3A4. Todėl REYATAZ kartu su ritonaviru neturi būti skiriamas kartu su siauro terapinio indekso vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai (pvz., kvetiapienas, lurazidonas, alfuzosinas, astemizolas, terfenadinas, cisapridas, pimoizdas, chinidinas, bepridilis, triazolamas, geriamasis midazolamas, lomitapidas ir skalsių alkaloidai, ypač ergotaminas ir dihidroergotaminas) (žr. 4.3 skyrių). REYATAZ negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra grazopreviro įskaitant vaistinius preparatus turinčius elbasviro / grazopreviro fiksuotų dozių derinius, dėl padidėjusios grazopreviro ir elbasviro plazmos koncentracijos ir dėl galimos alanino transaminazės (ALT) koncentracijos padidėjimo rizikos, kurią sąlygoja padidėjusi grazopreviro koncentracija (žr. 4.3 skyrių). REYATAZ negalima vartoti kartu su glekapreviro / pibrentasviro fiksuotų dozių deriniais dėl galimos alanino transaminazės (ALT) koncentracijos padidėjimo rizikos, kuri susijusi su žymiu padidėjimu glekapreviro ir pibrentasviro koncentracijų kraujo plazmoje (žr. 4.3 skyrių).

Kitokia sąveika

Atazanaviro sąveika su kitais vaistiniais preparatais pateikiama toliau lentelėje (padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas – „↓“, nėra pokyčių – „↔“). Jei įmanoma, skliausteliuose pateikiami 90% pasikliautinumo intervalai (PI). 2 lentelėje nurodyti klinikiniai tyrimai buvo atliekami su sveikais savanoriais, jei nenurodyta kitaip. Svarbu pažymėti, kad daug tyrimų buvo atlikta vartojant atazanaviro ir neskatinant jo farmakokinetikos kitais preparatais, o tai nėra rekomenduojamas atazanaviro vartojimo būdas (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu dėl medicininių priežasčių reikia nutraukti ritonaviro vartojimą laikantis ribojančių sąlygų (žr. 4.4 skyrių), tai būtina skirti ypatingą dėmesį atazanaviro sąveikai, kuri neįtraukiant ritonaviro gali skirtis (žr. žemiau 2 lentelėje pateikiamą informaciją).

Atazanaviro sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, įskaitant tuos, kurių kartu vartoti negalima, išvardytos toliau pateiktoje lentelėje.

2 lentelė. REYATAZ sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
ANTI-HCV VAISTINIAI PREPARATAI		
Grazopreviro 200 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviro AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanaviro C _{max} : ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanaviro C _{min} : ↑23% (↑13% ↑134%) Grazopreviro AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazopreviro C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazopreviro C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) Kartu vartojant atazanaviro/ritonaviro, grazopreviro koncentracija stipriai pakilo.	Negalima vartoti REYATAZ kartu su elbasviro/grazopreviro dėl tikėtinos padidėjusios grazopreviro plazmos koncentracijos ir dėl susijusios galimos alanino transaminazės (ALT) koncentracijos padidėjimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).
Elbasviro 50 mg kartą per parą atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviro AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanaviro C _{max} : ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanaviro C _{min} : ↑15% (↑2% ↑29%) Elbasviro AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Kartu vartojant atazanaviro/ritonaviro, elbasviro koncentracija pakilo.	

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skirimo kartu rekomendacijos
Sofosbuviro 400 mg / velpatasviro 100 mg / voksilapreviro 100 mg vienkartinės dozė* (atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Sofosbuviro AUC : ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuviro C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%) Velpatasviro AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasviro C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%) Voksilapreviro AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voksilapreviro C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%) *Farmakokinetinės sąveikos trūkumo ribos 70-143% Poveikis atazanaviro ir ritonaviro ekspozicijai nėra ištirtas. Tikėtinas: Atazanaviro ↔ Ritonaviro ↔ REYATAZ / ritonaviro ir sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro tarpusavio sąveikos mechanizmas slopina OATP1B, P-gp ir CYP3A.	REYATAZ vartojimas su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra voksilapreviro, gali padidinti voksilapreviro koncentraciją. REYATAZ nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra voksilapreviro.
Glekapreviro 300 mg / pibrentasviro 120 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg kartą per parą*)	Glekapreviro AUC : ↑553% (↑424% ↑714%) Glekapreviro C_{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) Glekapreviro C_{min}: ↑1 330% (↑885% ↑1 970%) Pibrentasviro AUC : ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasviro C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasviro C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%) *Atazanaviro ir ritonaviro poveikis praneštas pavartojus pirmąją glekapreviro ir pibrentasviro dozę.	REYATAZ negalima vartoti kartu su glekapreviru / pibrentasviro dėl galimos ALT koncentracijos padidėjimo rizikos, kuri susijusi su žymiu glekapreviro ir pibrentasviro koncentracijų padidėjimu kraujo plazmoje (žr. 4.3 skyrių).
ANTITROMBOCITINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Tikagreloras	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	REYATAZ nerekomenduojama vartoti kartu su tikagreloru, nes gali padidėti tikagreloro antitrombocitinis poveikis.
Klopidogrelis	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	Vartoti kartu su klopidogreliu nerekomenduojama, nes gali sumažėti klopidogrelis antitrombocitinis poveikis.
Prazugrelis	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	Prazugrelį vartojant kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo), dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Proteazių inhibitoriai:</i> Nors REYATAZ / ritonaviro vartojimas kartu su ir kitais proteazių inhibitoriais nebuvo tirtas, tačiau tikėtina, kad gali didinti kitų proteazių inhibitorių ekspoziciją. Todėl toks derinys nerekomenduojamas.		
Ritonaviro 100 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą) Tyrimai atlikti su ŽIV infekuotais pacientais.	Atazanaviro AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanaviro C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanaviro C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* *Jungtinės analizės metu buvo lyginta 300 mg atazanaviro dozė, vartojama kartu su 100 mg ritonaviro doze (n = 33), ir 400 mg atazanaviro dozė, vartojama be ritonaviro (n = 28). Atazanaviro ir ritonaviro sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas.	100 mg kartą per parą ritonaviro vartojama atazanaviro farmakokinetikai skatinti.
Indinaviras	Indinaviras, slopindamas UGT, sukelia netiesioginę (nekonjuguotą) hiperbilirubinemiją.	Nerekomenduojama skirti REYATAZ kartu su indinaviru (žr. 4.4 skyrių).
<i>Nukleozidų/nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i>		
Lamivudino po 150 mg du kartus per parą + zidovudino po 300 mg du kartus per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Reikšmingo poveikio lamivudino ir zidovudino koncentracijoms nestebėta.	Kadangi ritonaviro poveikis NATI farmakokinetikai neturėtų būti žymus, šie duomenys leidžia manyti, kad skiriant REYATAZ kartu su šiais vaistiniais preparatais, pastarųjų vaistinių preparatų ekspozicija neturėtų žymiai keistis.
Abakaviras	Skiriant REYATAZ kartu su abakaviru, pastarojo ekspozicija neturėtų žymiai keistis.	
Didanozino (buferinių tablečių pavidalu) 200 mg / stavudino 40 mg, vienkartinės dozės (atazanaviro 400 mg vienkartinė dozė)	Atazanaviras, skiriamas vienu metu su didanozinu (ddI) + stavudinu (d4T) (nevalgus) Atazanaviro AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanaviro C _{max} : ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanaviro C _{min} : ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanaviras, skiriamas 1 val. po ddI+d4T (nevalgus) Atazanaviro AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanaviro C _{max} : ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanaviro C _{min} : ↔3% (↓39% ↑73%) Atazanaviro koncentracija ženkliai sumažėjo, kai jo buvo skiriama kartu su didanozinu (buferinių tablečių pavidalu) ir stavudinu. Sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas, kai dėl didanozino buferinių tablečių sudėtyje esančios rūgšties neutralizuojančios medžiagos didėja pH. Reikšmingo poveikio didanozino ir stavudino koncentracijoms nestebėta.	Didanozino reikia gerti nevalgus, 2 val. po REYATAZ (pastarojo išgėrus valgio metu). Kartu vartojant REYATAZ, stavudino ekspozicija neturėtų žymiai keistis.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skirimo kartu rekomendacijos
Didanozino (skrandyje neiros kapsulės) 400 mg vienkartinė dozė (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Didanozinas (valgio metu) Didanozino AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Didanozino C _{max} : ↓38% (↓48% ↓26%) Didanozino C _{min} : ↑25% (↓8% ↑69%) Reikšmingo poveikio atazanaviro koncentracijai nenustatyta, kai jo buvo skiriama kartu su skrandyje neiriomis didanozino kapsulėmis, tačiau skiriant valgio metu mažėja didanozino koncentracija.	
Tenofoviro dizoproksilio fumarato 300 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą) 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio. Tyrimai atlikti su ŽIV infekuotais pacientais.	Atazanaviro AUC: ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanaviro C _{max} : ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanaviro C _{min} : ↓23% (↓43% ↑2%)* * Jungtinės kelių klinikinių tyrimų analizės metu atazanaviro / ritonaviro 300/100 mg dozė, skiriama kartu su tenofoviro dizoproksilio fumarato 300 mg (n = 39), lyginta su atazanaviro / ritonaviro 300/100 mg doze (n = 33). REYATAZ / ritonaviro derinio su tenofoviru dizoproksilio fumaratu veiksmingumas gydant anksčiau antiretrovirusiniais preparatais gydytus ligonius buvo akivaizdžiai įrodytas klinikinio tyrimo 045 metu, o derinio skiriant anksčiau negydytiems ligoniams – įrodytas klinikinio tyrimo 138 metu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Atazanaviro ir tenofoviro dizoproksilio fumarato sąveikos mechanizmas nežinomas.	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio fumaratą, rekomenduojama skirti REYATAZ 300 mg kartu su 100 mg ritonaviro ir 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato (visus vienu kartu valgant).
Tenofoviro dizoproksilio fumarato 300 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą) 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio.	Tenofoviro dizoproksilio fumarato AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofoviro dizoproksilio fumarato C _{max} : ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofoviro dizoproksilio fumarato C _{min} : ↑29% (↑21% ↑36%)	Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl su tenofoviro dizoproksilio fumaratu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo, tame tarpe ir inkstų veiklos sutrikimo.
<i>Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
Efavirenzo 600 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviras (skiriamas antroje dienos pusėje): visi vaistiniai preparatai skiriami valgio metu Atazanaviro AUC: ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanaviro C _{max} : ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanaviro C _{min} : ↓42% (↓51% ↓31%)*	Efavirenzo nerekomenduojama skirti kartu su REYATAZ (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
Efavirenzo 600 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 200 mg kartą per parą)	Atazanaviras (skiriamas antroje dienos pusėje): visi vaistiniai preparatai skiriami valgio metu Atazanaviro AUC: ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atazanaviro C _{max} : ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atazanaviro C _{min} : ↔12% (↓16% ↑49%)*/** *Kai lyginama su REYATAZ 300 mg / ritonaviro 100 mg doze vieną kartą per parą vakare, neskiriant efavirenzo. Sumažėjusi atazanaviro C _{min} gali neigiamai veikti atazanaviro veiksmingumą. Efavirenzo sąveiką su atazanaviru lemia CYP3A4 indukcija. **Remiantis anksčiau gautų duomenų palyginimu.	
Nevirapino po 200 mg du kartus per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą) Tyrimai atlikti su ŽIV infekuotais pacientais.	Nevirapino AUC: ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapino C _{max} : ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapino C _{min} : ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanaviro AUC: ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanaviro C _{max} : ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanaviro C _{min} : ↓59% (↓73% ↓40%)* *Kai lyginama su REYATAZ 300 mg ir ritonaviro 100 mg doze, neskiriant nevirapino. Sumažėjusi atazanaviro C _{min} gali neigiamai veikti atazanaviro veiksmingumą. Nevirapino sąveiką su atazanaviru lemia CYP3A4 indukcija.	Nevirapino nerekomenduojama skirti kartu su REYATAZ (žr. 4.4 skyrių).
<i>Integrazės inhibitoriai</i>		
Raltegraviro po 400 mg du kartus per parą (atazanaviras / ritonaviras)	Raltegraviro AUC: ↑41% Raltegraviro C _{max} : ↑24% Raltegraviro C _{12 val.} : ↑77% Sąveikos mechanizmas yra UGT1A1 slopinimas.	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
ANTIBIOTIKAI		
Klaritromicino po 500 mg du kartus per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Klaritromicino AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromicino C_{max}: ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromicino C_{min}: ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klaritromicinas 14-OH klaritromicino AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromicino C_{max}: ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromicino C_{min}: ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanaviro AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanaviro C_{max}: ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanaviro C_{min}: ↑91% (↑66% ↑121%) Sumažinus klaritromicino dozę, 14-OH klaritromicino koncentracija gali sumažėti žemiau terapinės koncentracijos lygio. Klaritromicino sąveiką su atazanaviru lemia CYP3A4 slopinimas.	Rekomendacijų dėl klaritromicino dozės mažinimo pateikti negalima, todėl REYATAZ derinį kartu su klaritromicinu reikia skirti atsargiai.
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Ketokonazolo 200 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Reikšmingo poveikio atazanaviro koncentracijai nenustatyta.	Ketokonazolo ir itraconazolo kartu su REYATAZ / ritonaviru reikėtų skirti atsargiai. Didelių ketokonazolo ir itraconazolo dozių (> 200 mg per parą) skirti nerekomenduojama.
Itrakonazolas	Itrakonazolas, kaip ir ketokonazolas, yra stiprus CYP3A4 inhibitorius bei substratas.	
	Remiantis PI, kurių farmakokinetika buvo stiprinama kitais preparatais, vartojimo kartu su ketokonazolu duomenimis, kai ketokonazolo AUC padidėjo 3 kartus, tikimasi, kad REYATAZ/ritonaviras padidins ketokonazolo ar itraconazolo koncentracijas.	

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skirimo kartu rekomendacijos
Vorikonazolo po 200 mg du kartus per parą (atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą) Asmenims, kuriems yra bent vienas funkcionuojantis CYP2C19 alelis.	Vorikonazolo AUC: ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazolo C_{max}: ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazolo C_{min}: ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanaviro AUC: ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanaviro C_{max}: ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanaviro C_{min}: ↓20% (↓28% ↓10%) Ritonaviro AUC: ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonaviro C_{max}: ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonaviro C_{min}: ↓25% (↓35% ↓14%) Tikėtina, kad daugeliui pacientų, kuriems yra bent vienas funkcionuojantis CYP2C19 alelis, sumažės ekspozicija tiek vorikonazolu, tiek atazanaviro.	Vorikonazolo kartu su REYATAZ / ritonaviru skirti nerekomenduojama, išskyrus tuos atvejus, kai naudos ir rizikos santykio įvertinimas pateisina vorikonazolo skyrimą pacientui (žr. 4.4 skyrių). Prireikus skirti gydymą vorikonazolu, jeigu įmanoma reikėtų nustatyti paciento CYP2C19 fermento genotipą. Todėl jei neišvengiama šių vaistinių preparatų skirti kartu, reikia laikytis toliau pateiktų rekomendacijų atsižvelgiant į CYP2C19 genotipą: - rekomenduojama atidžiai stebėti pacientų, kuriems nustatytas bent vienas funkcionuojantis CYP2C19 alelis, klinikinę būklę dėl galimo abiejų vaistinių preparatų, tiek vorikonazolo (klinikinių požymių), tiek atazanaviro (virusologinės reakcijos) veiksmingumo praradimo; - rekomenduojama atidžiai stebėti pacientų, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio, klinikinę būklę ir laboratorinių tyrimų pokyčius dėl galimų su vorikonazolu susijusių nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo. Jeigu genotipo ištirti neįmanoma, reikia atidžiai stebėti saugumo ir veiksmingumo rodmenis.
Vorikonazolo po 50 mg du kartus per parą (atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą) Asmenims, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio.	Vorikonazolo AUC: ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonazolo C_{max}: ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazolo C_{min}: ↑765% (↑571% ↑1 020%) Atazanaviro AUC: ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanaviro C_{max}: ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanaviro C_{min}: ↓31% (↓46% ↓13%) Ritonaviro AUC: ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonaviro C_{max}: ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonaviro C_{min}: ↓19% (↓35% ↑1%) Tikėtina, kad nedideliam pacientų, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio, kiekiui reikšmingai padidės ekspozicija vorikonazolu.	Jeigu genotipo ištirti neįmanoma, reikia atidžiai stebėti saugumo ir veiksmingumo rodmenis.
Flukonazolo 200 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg kartą per parą)	REYATAZ / ritonaviro skiriant kartu su flukonazolu, atazanaviro ir flukonazolo koncentracijos reikšmingai nepakito.	Flukonazolo ir REYATAZ dozių koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
PRIEŠMIKOBAKTERINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifabutino po 150 mg du kartus per savaitę (atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Rifabutino AUC: ↑48% (↑19% ↑84%)** Rifabutino C_{max}: ↑149% (↑103% ↑206%)** Rifabutino C_{min}: ↑40% (↑5% ↑87%)** 25-O-desacetil-rifabutino AUC: ↑990% (↑714% ↑1 361%)** 25-O-desacetil-rifabutino C_{max}: ↑677% (↑513% ↑883%)** 25-O-desacetil-rifabutino C_{min}: ↑1 045% (↑715% ↑1 510%)** **Kai lyginama su vien rifabutino 150 mg kartą per parą doze. Bendrasis rifabutino ir 25-O-desacetil-rifabutino AUC: ↑119% (↑78% ↑169%). Ankstesnių tyrimų duomenimis, rifabutinas nekeitė atazanaviro farmakokinetikos.	Kai skiriama kartu su REYATAZ, rekomenduojama rifabutino dozė yra po 150 mg 3 kartus per savaitę nustatytais dienomis (pavyzdžiui, pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį). Dėl tikėtinų padidėjusių rifabutino ekspozicijos būtina atidžiau stebėti dėl su rifabutinu susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neutropeniją ir uveitą, pasireiškimo. Pacientams, kurie netoleruoja 3 kartus per savaitę vartojamos 150 mg rifabutino dozės, rekomenduojama toliau mažinti pastarojo dozę iki po 150 mg du kartus per savaitę, skiriant nustatytais dienomis. Reikia prisiminti, kad du kartus per savaitę vartojama 150 mg rifabutino dozė gali nesukelti optimalios preparato ekspozicijos, todėl gali padidėti rezistentiškumo rifamicinui ir neveiksmingo gydymo rizika. REYATAZ dozės koreguoti nereikia.
Rifampicinas	Rifampicinas yra stiprus CYP3A4 induktorius; nustatyta, kad jis 72% sumažina atazanaviro AUC rodiklį, o dėl to gydymas gali būti virusologiškai neveiksmingas bei gali išsivystyti rezistentiškumas. Mėginant kompensuoti sumažėjusią ekspoziciją didesnėmis REYATAZ ar kitų proteazės inhibitorių ir ritonaviro dozėmis, labai padidėjo kepenų reakcijų dažnis.	Rifampicino ir REYATAZ kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
ANTIPSICHOTIKAI		
Kvetiapinas	Tikėtina, kad dėl REYATAZ sukeliama CYP3A slopinimo padidės kvetiapino koncentracija.	REYATAZ draudžiama vartoti kartu su kvetiapinu, nes REYATAZ gali padidinti kvetiapino toksiškumą. Padidėjusi kvetiapino koncentracija plazmoje gali sukelti komą (žr. 4.3 skyrių).
Lurazidonas	Dėl CYP3A4 slopinimo REYATAZ gali padidinti lurazidono kiekį kraujo plazmoje.	Kartu vartoti lurazidono ir REYATAZ negalima, nes tai gali padidinti su lurazidonu susijusių toksiškumą (žr. 4.3 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį		Sąveika	Skirimo kartu rekomendacijos
RŪGŠTINGUMĄ MAŽINANTYS VAISTAI			
H ₂ receptorių blokatoriai			
Be tenofoviro			
ŽIV infekuotiems pacientams kartu su rekomenduojama atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg doze kartą per parą			Tenofoviro nevartojantiems pacientams: jei REYATAZ 300 mg / ritonaviro 100 mg reikia skirti kartu su H ₂ -receptorių blokatoriais, negalima viršyti pastarųjų vaistinių preparatų dozės, kuri ekvivalentiška famotidino po 20 mg du kartus per parą dozei. Jei reikia skirti didesnę H ₂ -receptorių blokatoriaus dozę (pvz., famotidino po 40 mg du kartus per parą arba ekvivalentišką dozę), gali reikėti didinti REYATAZ/ritonaviro dozę nuo 300/100 mg iki 400/100 mg.
Famotidino po 20 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC: ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanaviro C _{max} : ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanaviro C _{min} : ↔1% (↓16% ↑18%)		
Famotidino po 40 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanaviro C _{max} : ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanaviro C _{min} : ↓20% (↓31% ↓8%)		
Sveikiems savanoriams, kuriems buvo skiriama didesnė atazanaviro / ritonaviro 400/100 mg dozė kartą per parą			
Famotidino po 40 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC: ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanaviro C _{max} : ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanaviro C _{min} : ↓14% (↓32% ↑8%)		
Kartu su tenofoviro dizoproksilo fumarato 300 mg kartą per parą (atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio)			
ŽIV infekuotiems pacientams kartu su rekomenduojama atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg doze kartą per parą			Tenofoviro dizoproksilo fumarato vartojantiems pacientams: Jei REYATAZ/ritonaviro ir tenofoviro dizoproksilo fumarato skiriama kartu su H ₂ -receptorių blokatoriumi, rekomenduojama didinti REYATAZ dozę iki 400 mg skiriant su 100 mg ritonaviro. Negalima viršyti dozės, ekvivalentiškos 40 mg famotidino, vartojamo du kartus per parą.
Famotidino po 20 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC: ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanaviro C _{max} : ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanaviro C _{min} : ↓19% (↓37% ↑5%)*		
Famotidino po 40 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanaviro C _{max} : ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanaviro C _{min} : ↓25% (↓47% ↑7%)*		
ŽIV infekuotiems pacientams kartu su didesne atazanaviro / ritonaviro 400/100 mg doze kartą per parą			
Famotidino po 20 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanaviro C _{max} : ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanaviro C _{min} : ↑24% (↑10% ↑39%)*		
Famotidino po 40 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanaviro C _{max} : ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanaviro C _{min} : ↔1,3% (↓10% ↑15%)*		
	*Vertinant atazanaviro 300 mg kartą per parą su ritonaviro 100 mg kartą per parą ir tenofoviro dizoproksilio fumarato 300 mg vartojimą, skiriant vienkartinės visų vaistinių preparatų dozes valgio metu. Jei vertintume atazanaviro 300 mg su ritonaviro 100 mg vartojimą <i>be tenofoviro dizoproksilo fumarato</i> , tikėtina, kad atazanaviro koncentracijos papildomai sumažėtų dar maždaug 20%. Vaistinių preparatų sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas dėl H ₂ blokatorių poveikyje padidėjusio skrandžio turinio pH.		

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
Protonų siurblio inhibitoriai		
Omeprazolo 40 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviras (skiriamas ryte): 2 val. po omeprazolo vartojimo Atazanaviro AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanaviro C _{max} : ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanaviro C _{min} : ↓65% (↓71% ↓59%)	REYATAZ skirti kartu su protonų siurblio inhibitoriais nerekomenduojama. Jei šis derinys neišvengiamas, rekomenduojama pacientų būklę atidžiai stebėti ir taip pat didinti REYATAZ dozę iki 400 mg su ritonaviro 100 mg; 20 mg omeprazolo atitinkančių protonų siurblio inhibitorių dozių viršyti negalima (žr. 4.4 skyrių).
Omeprazolo 20 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviras (skiriamas ryte): 1 val. po omeprazolo vartojimo Atazanaviro AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanaviro C _{max} : ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanaviro C _{min} : ↓31% (↓46% ↓12%)* *Kai lyginama su atazanaviro 300 mg kartą per parą ir ritonaviro 100 mg kartą per parą vartojimu. AUC, C _{max} ir C _{min} sumažėjimo nekompensavo skiriama didesnė REYATAZ / ritonaviro dozė (400/100 mg kartą per parą) praėjus 12 valandų po omeprazolo vartojimo. Nors ir netirta, panašų poveikį gali sukelti ir kiti protonų siurblio inhibitoriai. Ši sumažėjusi atazanaviro ekspozicija gali neigiamai veikti jo veiksmingumą. Vaistinių preparatų sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas, nes vartojant protonų siurblio inhibitorių, didėja skrandžio pH.	
Antacidiniai preparatai		
Antacidiniai ir buferių savo sudėtyje turintys preparatai	Atazanaviro koncentracija plazmoje gali sumažėti dėl padidėjusio skrandžio pH, jei kartu su REYATAZ skiriami antacidiniai ar kiti savo sudėtyje buferių turintys preparatai.	REYATAZ reikia skirti 2 valandas prieš arba 1 valandą po antacidinių preparatų ar vaistinių preparatų, kurie savo sudėtyje turi buferių, vartojimo.
ALFA 1-ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Alfuzozinas	Gali padidėti alfuzozino koncentracija ir dėl to pasireikšti hipotenzija. Šią sąveiką lemia REYATAZ ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	REYATAZ draudžiama skirti kartu su alfuzozinu (žr. 4.3 skyrių).
ANTIKOAGULIANTAI		
Tiesiogiai veikiantys geriamieji antikoagulantai (TVGA)		
Apiksabanas Rivaroksabanas	Gali padidėti apiksabano ir rivaroksabano koncentracija, dėl ko padidėja kraujavimo pavojus. Šios tarpusavio sąveikos mechanizmas yra REYATAZ/ ritonaviro sukeltas CYP3A4 / ir P-gp slopinimas. Ritonviras yra stiprus tiek CYP3A4, tiek P-gp inhibitorius. REYATAZ yra CYP3A4 inhibitorius. P-gp slopinimo REYATAZ pajėgumas yra nežinomas ir tokios galimybės atmesti negalima.	Apiksabaną arba rivaroksabaną skirti kartu su REYATAZ ir ritonaviru nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
Dabigatranas	Gali padidėti dabigatrano koncentracija, dėl ko padidėja kraujavimo pavojus. Šios tarpusavio sąveikos mechanizmas yra P-gp slopinimas. Ritonviras yra stiprus P-gp inhibitorius. P-gp slopinimo REYATAZ pajėgumas yra nežinomas ir tokios galimybės atmesti negalima.	Dabigatraną skirti kartu su REYATAZ ir ritonaviru nerekomenduojama.
Edoksabanas	Gali padidėti edoksabano koncentracija, dėl ko padidėja kraujavimo pavojus. Šios tarpusavio sąveikos mechanizmas yra REYATAZ/ ritonaviro sukeliamas P-gp slopinimas. Ritonviras yra stiprus P-gp inhibitorius. P-gp slopinimo REYATAZ pajėgumas yra nežinomas ir tokios galimybės atmesti negalima.	Edoksabaną kartu su REYATAZ reikia vartoti atsargiai. Dėl edoksabano tinkamo dozavimo rekomendacijų kartu skiriant P-gp inhibitorius, žr. edoksabano PCS 4.2 ir 4.5 skyrius.
Vitamino K antagonistai		
Varfarinas	Kartu vartojant REYATAZ, gali padidėti arba sumažėti varfarino koncentracija.	Kartu vartojant REYATAZ (ypač pradedant gydyti), rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).
VAISTINIAI PREPARATAI NUO EPILEPSIJOS		
Karbamazepinas	Kartu skiriant REYATAZ, dėl pasireiškiančio CYP3A4 slopinimo gali padidėti karbamazepino koncentracija kraujo plazmoje. Dėl indukuojančiojo karbamazepino poveikio negalima atmesti REYATAZ ekspozicijos sumažėjimo.	Karbamazepino kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) vartoti draudžiama, nes gali sumažėti virusologinis atsakas ir išsivystyti atsparumas (žr. 4.3 skyrių). Reikia atidžiai stebėti pacientui pasireiškiančią virusologinę reakciją.
Fenitoinas, fenobarbitalis	Kartu skiriant ritonaviro, dėl CYP2C9 ir CYP2C19 indukcijos gali sumažėti fenitoino ir (arba) fenobarbitalio koncentracijos kraujo plazmoje. Dėl fenitoino ar fenobarbitalio indukuojančio poveikio negalima atmesti REYATAZ ekspozicijos sumažėjimo galimybes.	Fenobarbitalio ir fenitoino kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) vartoti draudžiama, nes gali sumažėti virusologinis atsakas ir išsivystyti atsparumas (žr. 4.3 skyrių). Reikia atidžiai stebėti pacientui pasireiškiančią virusologinę reakciją.
Lamotriginas	Kartu skiriant lamotrigino ir REYATAZ / ritonaviro, dėl pasireiškiančios UGT1A4 indukcijos gali sumažėti lamotrigino koncentracija kraujo plazmoje.	Lamotrigino kartu su REYATAZ / ritonaviru reikia vartoti atsargiai. Jeigu toks derinys būtinas, reikia stebėti lamotrigino koncentraciją ir atitinkamai koreguoti jo dozę.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
ANTINAVIKINIAI VAISTINIAI PREPARATAI IR IMUNOSUPRESANTAI		
<i>Antinavikiniai vaistiniai preparatai</i>		
Apalutamidas	Vaistinių preparatų sąveiką lemia apalutamido sukeliama CYP3A4 indukcija ir atazanaviro / ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) vartoti draudžiama, nes gali sumažėti atazanaviro ir ritonaviro koncentracija plazmoje ir dėl to sumažėti virusologinis atsakas bei galimas atsparumas proteazės inhibitorių klasei (žr. 4.3 skyrių). Be to, apalutamido koncentracija serume gali padidėti vartojant kartu su atazanaviru / ritonaviru, todėl gali atsirasti sunkių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant traukulius.
Enkorafenibas	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Enkorafenibo kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) vartoti draudžiama, nes gali sumažėti virusologinis atsakas, išsivystyti atsparumas, padidėti enkorafenibo koncentracija plazmoje ir dėl to gali atsirasti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, tokie kaip QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.3 skyrių).
Ivosidenibas	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Ivosidenibo kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) vartoti draudžiama, nes gali sumažėti virusologinis atsakas, išsivystyti atsparumas, padidėti ivosidenibo koncentracija plazmoje ir dėl to gali atsirasti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, tokie kaip QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.3 skyrių).
Irinotekanas	Atazanaviras sopina UGT ir gali veikti irinotekano metabolizmą, taip padidindamas pastarojo toksiškumą.	REYATAZ skiriant kartu su irinotekanu, pacientų būklę būtina atidžiai stebėti dėl su irinotekanu susijusių nepageidaujamų reiškinių pasireišimo.
<i>Imunosupresantai</i>		
Ciklosporinas Takrolimuzas Sirolimuzas	Skiriant kartu su REYATAZ, gali padidėti šių imunosupresantų koncentracijos (dėl CYP3A4 slopinimo).	Rekomenduojama dažniau tirti šių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje, kol jos stabilizuojasi.
ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMĄ VEIKIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Antiaritmniai vaistiniai preparatai</i>		
Amjodaronas, sisteminio poveikio lidokainas, chinidinas	Skiriant šių vaistinių preparatų kartu su REYATAZ, gali padidėti šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracijos. Amjodarono, sisteminio poveikio lidokaino ir atazanaviro sąveiką lemia CYP3A slopinimas. Chinidinui būdingas siauras terapinio poveikio langas, todėl dėl galimo CYP3A slopinimo skiriant REYATAZ, jų skirti kartu draudžiama.	Reikia laikytis atsargumo ir, jei galima, tikrinti vaistinių preparatų terapines koncentracijas. Chinidino skirti kartu su REYATAZ / ritonaviru draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skirimo kartu rekomendacijos
<i>Kalcio kanalų blokatoriai</i>		
Bepridilis	REYATAZ negalima skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai ir kuriems būdingas siauras terapinio poveikio langas.	Vartoti kartu su bepridiliu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Diltiazemo 180 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Diltiazemo AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazemo C_{max}: ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazemo C_{min}: ↑142% (↑114% ↑173%) Desacetil-diltiazemo AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetil-diltiazemo C_{max}: ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetil-diltiazemo C_{min}: ↑121% (↑102% ↑142%) Reikšmingo poveikio atazanaviro koncentracijai nestebėta. Pailgėjo didžiausias PR intervalas, lyginant su vieno atazanaviro poveikiu. Diltiazemo vartojimas kartu su REYATAZ / ritonaviro deriniu netirtas. Diltiazemo ir atazanaviro sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas.	Rekomenduojama sumažinti pradinę diltiazemo dozę 50% ir, jei reikia, vėliau titruoti dozę bei stebėti EKG.
Verapamilis	Skiriant REYATAZ kartu su verapamiliu, gali padidėti pastarojo koncentracija serume (dėl CYP3A4 slopinimo).	Verapamilio kartu su REYATAZ reikia skirti atsargiai.
KORTIKOSTEROIDAI		
Deksametazonas ir kiti kortikosteroidai (visi vartojimo būdai)	Vartojant kartu su deksametazonu ar kitais kortikosteroidais, kurie indukuoja CYP3A, gali sumažėti REYATAZ terapinis poveikis ir išsivystyti atsparumas atazanavirui ir (arba) ritonavirui. Reikia apsvarstyti kitų kortikosteroidų vartojimą. Vaistinių preparatų sąveiką lemia deksametazono sukeliama CYP3A4 indukcija ir atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	Vartojant kartu su kortikosteroidais (visais vartojimo būdais), kuriuos metabolizuoja CYP3A, ypač vartojant ilgą laiką, gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, išsivystymo rizika. Reikia apsvarstyti galimą gydymo naudą ir sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką. Jei ketinama vartoti kartu su ant odos vartojamais kortikosteroidais, kurie yra jautrūs CYP3A slopinimui, skaitykite kortikosteroido preparato charakteristikų santrauką dėl būklės ar vartojimo būdų, kurie didina jo sisteminę absorbciją.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
Flutikazono propionato į nosį po 50 µg 4 kartus per parą 7 dienas (ritonaviro kapsulės po 100 mg du kartus per parą) Ir Inhaliuojamieji / į nosį vartojami kortikosteroidai	Flutikazono propionato koncentracija plazmoje ryškiai padidėjo, o endogeninio kortizolio koncentracija sumažėjo maždaug 86% (90% pasikliautinumo intervalas 82%-89%). Kai flutikazono propionato inhaliuojama, gali būti didesnis poveikis. Gauta pranešimų, kad pacientams, kurie vartojo ritonaviro ir inhaliavo ar vartojo į nosį flutikazono propionato, išryškėjo sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą; šių reiškinių taip pat gali atsirasti vartojant kitų kortikosteroidų, kuriuos metabolizuojant dalyvauja P450 3A, pvz., budezonido. Didelės flutikazono sisteminės ekspozicijos poveikis ritonaviro koncentracijai plazmoje dar nežinomas. Vaistinių preparatų sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas. Tikimasi, kad kartu vartojant REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) su kitais inhaliuojamaisiais / į nosį vartojamais kortikosteroidais poveikis bus toks pat.	Nerekomenduojama REYATAZ / ritonaviro skirti kartu su šiais gliukokortikoidais, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, nebent galima gydymo nauda viršija sisteminio gliukokortikoidų poveikio riziką (žr. 4.4 skyrių). Reikėtų apsvarstyti, ar mažinti gliukokortikoido dozę, atidžiai stebint jo vietinį ir sisteminį poveikį, ar skirti kito gliukokortikoido, kuris nėra CYP3A4 substratas (pvz., beklometazono). Be to, jei gydymas gliukokortikoidais nutraukiamas, gali prireikti dozę laipsniškai mažinti per ilgesnį laikotarpį. Kartu vartojant inhaliuojamuosius / į nosį vartojamus kortikosteroidus ir REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) gali padidėti inhaliuojamųjų / į nosį vartojamų kortikosteroidų koncentracija plazmoje. Vartoti reikia atsargiai. Apsvarstykite inhaliuojamųjų / į nosį vartojamų kortikosteroidų alternatyvas, ypač jei vartojama ilgą laiką.
EREKCIJOS SUTRIKIMAMS GYDYTI VARTOJAMI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>FDE5 inhibitoriai</i>		
Sildenafilis, tadalafilis, vardenafilis	Sildenafilis, tadalafilis ir vardenafilis metabolizuojami CYP3A4. Skiriant kartu su REYATAZ, gali padidėti FDE5 inhibitorių koncentracijos ir padaugėti su FDE5 inhibitoriais susijusių nepageidaujamų reiškinių, tarp jų hipotenzija, regėjimo sutrikimai, priapizmas. Šią sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas.	Pacientus reikia įspėti apie galimą tokį šalutinį poveikį, jeigu jie kartu su REYATAZ erekcijos sutrikimams gydyti vartoja FDE5 inhibitorių (žr. 4.4 skyrių). Dėl išsamesnės informacijos apie REYATAZ vartojimą kartu su sildenafiliu taip pat žiūrėkite šioje lentelėje skyrių PLAUCIŲ ARTERINEI HIPERTENZIJAI GYDYTI VARTOJAMI VAISTINIAI PREPARATAI.
GONADOTROPINĄ ATPALAI DUOJANČIO HORMONO (GnRH) RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Elagoliksas	Tikėtinas sąveikos mechanizmas yra elagolikso ekspozicijos padidėjimas, esant CYP3A4 slopinimui atazanaviru ir (arba) ritonaviru.	Elagolikso 200 mg du kartus per parą kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) vartoti ilgiau kaip 1 mėnesį nerekomenduojama dėl galimos nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip kaulų masės nykimas ir kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, rizikos. Sumažinkite elagolikso dozę iki 150 mg vieną kartą per parą, jei vartojama kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) iki 6 mėnesių.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
KINAZĖS INHIBITORIAI		
Fostamatinibas	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	Kartu vartojant fostamatinibą ir REYATAZ (su ritonaviru arba be jo), gali padidėti fostamatinibo aktyviojo metabolito R406 koncentracija plazmoje. Stebėkite, ar dėl R406 ekspozicijos neatsiranda su doze susijusių nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip toksinis poveikis kepenims ir neutropenija. Gali reikėti sumažinti fostamatinibo dozę.
AUGALINIAI PREPARATAI		
Jonažolė (Hypericum perforatum)	Jonažolės preparatų vartojant kartu su REYATAZ, gali žymiai sumažėti atazanaviro koncentracija plazmoje. Tai gali priklausyti nuo CYP3A4 indukcijos. Dėl to gali nepasireikšti terapinis poveikis ir išsivystyti sukėlėjo atsparumas (žr. 4.3 skyrių).	REYATAZ draudžiama vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės.
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolio 25 µg + norgestimas (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Etinilestradiolio AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Etinilestradiolio C_{max}: ↓16% (↓26% ↓5%) Etinilestradiolio C_{min}: ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimato AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimato C_{max}: ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimato C_{min}: ↑102% (↑77% ↑131%) Nors skiriant vien tik atazanaviro, dėl jo poveikyje pasireiškiančio ir UGT, ir CYP3A4 slopinimo, etinilestradiolio koncentracija padidėjo, tačiau skiriant atazanaviro ir ritonaviro derinio, dėl bendro jų poveikio, etinilestradiolio koncentracija sumažėja (tai pasireiškia dėl indukuojančio ritonaviro poveikio). Dėl padidėjusios progestino ekspozicijos gali pasireikšti susijusių nepageidaujamų poveikių (pvz., rezistentiškumas insulinui, dislipidemija, spuogai bei tepimas) ir dėl to pacientės gali nesilaikyti vaistinio preparato vartojimo režimo.	Jei geriamųjų kontraceptikų vartojama kartu su REYATAZ / ritonaviru, rekomenduojama, kad geriamojo kontraceptiko sudėtyje būtų mažiausiai 30 µg etinilestradiolio ir kad pacientei būtų priminta, jog griežtai laikytųsi tokio kontraceptiko dozavimo režimo. REYATAZ / ritonaviro vartojimas kartu su kitais hormoniniais kontraceptikais arba geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra kitokių progestogenų nei norgestimato, neiširtas; todėl reikia vengti šių preparatų vartoti kartu. Tokiu atveju rekomenduojama naudoti alternatyvius patikimus kontracepcijos metodus.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
Etinilestradiolio 35 µg + noretindronas (400 mg atazanaviro 1 kartą per parą)	Etinilestradiolio AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Etinilestradiolio C_{max}: ↑15% (↓1% ↑32%) Etinilestradiolio C_{min}: ↑91% (↑57% ↑133%) Noretindrono AUC: ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindrono C_{max}: ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindrono C_{min}: ↑262% (↑157% ↑409%) Dėl padidėjusios progestino ekspozicijos gali pasireikšti susijusių nepageidaujamų poveikių (pvz., rezistentiškumas insulinui, dislipidemija, spuogai bei tepimas) ir dėl to pacientės gali nesilaikyti vaistinio preparato vartojimo režimo.	
LIPIDUS MODIFIKUOJANČIOS MEDŽIAGOS		
<i>HMG-CoA reduktazės inhibitoriai</i>		
Simvastatinas Lovastatinas	Simvastatino ir lovastatino metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A4. Todėl šių vaistinių preparatų skiriant kartu su REYATAZ, gali padidėti jų koncentracijos.	Draudžiama skirti simvastatino ar lovastatino kartu su REYATAZ, nes padidėja miopatijos, taip pat ir rabdomiolizės pavojus (žr. 4.3 skyrių).
Atorvastatinas	Vartojant atorvastatino (kurį metabolizuoja CYP3A4) taip pat gali padidėti miopatijos ir rabdomiolizės pasireiškimo rizika.	Nerekomenduojama atorvastatino skirti kartu su REYATAZ. Jeigu neabejotinai būtina vartoti atorvastatino, reikia skirti mažiausią galimą atorvastatino dozę ir atidžiai stebėti dėl su saugumu susijusių reiškinių (žr. 4.4 skyrių).
Pravastatinas Fluvastatinas	Nors sąveika netirta, tačiau kartu su proteazių inhibitoriais vartojant pravastatino arba fluvastatino, gali padidėti pastarųjų ekspozicija. Pravastatino nemetabolizuoja CYP3A4. Fluvastatiną iš dalies metabolizuoja CYP2C9.	Reikia skirti atsargiai.
<i>Kitos lipidus modifikuojančios medžiagos</i>		
Lomitapidas	Lomitapido metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A4 ir jį skiriant kartu su REYATAZ ir ritonaviru, lomitapido koncentracija gali padidėti.	Draudžiama skirti lomitapido kartu su REYATAZ ir ritonaviru, nes reikšmingai padidėja transaminazių aktyvumas ir hepatotoksiškumas (žr. 4.3 skyrių).
INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAI		
Salmeterolis	Skiriant kartu su REYATAZ, gali padidėti salmeterolio koncentracija ir padaugėti su salmeterolio poveikiu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	Salmeterolio vartoti kartu su REYATAZ nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skirimo kartu rekomendacijos
OPIOIDAI		
Buprenorfino, kartą per parą, stabili palaikomoji dozė (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Buprenorfino AUC: ↑67% Buprenorfino C_{max}: ↑37% Buprenorfino C_{min}: ↑69% Norbuprenorfino AUC: ↑105% Norbuprenorfino C_{max}: ↑61% Norbuprenorfino C_{min}: ↑101% Vaistinių preparatų sąveiką lemia CYP3A4 ir UGT1A1 slopinimas. Kartu vartojant ritonavirą, atazanaviro koncentracija reikšmingai nepakito.	Kartu skiriant REYATAZ su ritonaviru, būtina kliniškai stebėti dėl sedacijos ir kognityvinės disfunkcijos reiškinių. Gali reikėti mažinti buprenorfino dozę.
Metadono, stabili palaikomoji dozė (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Reikšmingos įtakos metadono koncentracijai nenustatyta. Atsižvelgiant į žinomus duomenis, kad nedidelė ritonaviro dozė (po 100 mg du kartus per parą) reikšmingai neįtakoja metadono koncentracijos, vaistinių preparatų sąveikos neturėtų būti, jei metadono skiriama kartu su REYATAZ.	Metadono skiriant kartu su REYATAZ, dozių koreguoti nereikia.
PLAUČIŲ ARTERINEI HIPERTENZIJAI GYDYTI VARTOJAMI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>FDE5 inhibitoriai</i>		
Sildenafilis	Skiriant kartu su REYATAZ, gali padidėti FDE5 inhibitorių koncentracijos ir padaugėti su FDE5 inhibitoriais susijusių nepageidaujamų reiškinių. Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	Saugi ir veiksminga sildenafilio dozė plaučių arterinei hipertenzijai gydyti, šio vaistinio preparato skiriant kartu su REYATAZ, nebuvo nustatyta. Draudžiama kartu skirti sildenafilio, kai jo vartojama plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (žr. 4.3 skyrių).
RAMINAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Benzodiazepinai</i>		
Midazolamas Triazolamas	Midazolamas ir triazolamas daugiausia metabolizuojami CYP3A4. Skiriant kartu su REYATAZ, gali žymiai padidėti šių benzodiazepinų koncentracijos. Benzodiazepinų vartojimo kartu su REYATAZ sąveikos tyrimų neatlikta. Remiantis duomenimis, gautais vartojant kitų CYP3A4 inhibitorių, tikėtina, kad skiriant geriamojo midazolamo, jo koncentracija plazmoje bus žymiai didesnė. Duomenys, gauti skiriant kitų proteazių inhibitorių kartu su parenteriniu midazolamu, rodytų galimą 3-4 kartus padidėjusią pastarojo koncentraciją plazmoje.	REYATAZ negalima skirti kartu su triazolamu ar geriamuoju midazolamu (žr. 4.3 skyrių), o kartu su parenteriniu midazolamu reikia skirti atsargiai. Jei REYATAZ vartojama kartu su parenteriniu midazolamu, šį derinį reikia skirti intensyvios terapijos ar panašiam skyriuje, kad būtų užtikrinta, jog paciento būklė bus atidžiai stebima, o pasireiškęs galimas kvėpavimo slopinimas ir (arba) pailgėjusi sedacija bus tinkamai gydomi. Reikia tinkamai koreguoti midazolamo dozę, ypač kai skiriamos kartotinės šio vaistinio preparato dozės.

Ritonaviro šalinimo atveju iš rekomenduojamo atazanaviru sustiprinto gydymo schemos (žr. 4.4 skyrių)

Taikomos tokios pačios rekomendacijos dėl vaistinių preparatų sąveikos, išskyrus tai, kad:

- kartu su tenofoviru, protonų siurblio inhibitoriais ir buprenorfinu vartoti nerekomenduojama, o su karbamazepinu, fenitoinu ir fenobarbitaliu vartoti draudžiama;

- kartu su famotidinu vartoti nerekomenduojama, bet būtinais atvejais atazanaviras be ritonaviro turi būti geriamas praėjus 2 val. po famotidino vartojimo arba 12 val. prieš jį. Famotidino vienkartinė dozė turi neviršyti 20 mg, o jo paros dozė – 40 mg;
- žinotina, kad:
 - apiksabano, dabigatrano arba rivaroksabano vartojimas kartu su REYATAZ be ritonaviro gali paveikti apiksabano, dabigatrano arba rivaroksabano koncentracijas;
 - kartu vartojant vorikonazolą ir REYATAZ be ritonaviro, gali pakisti atazanaviro koncentracija;
 - kartu vartojant flutikazoną ir REYATAZ be ritonaviro, gali susidaryti didesnė flutikazono koncentracija negu flutikazoną vartojant atskirai;
 - kartu vartojant geriamųjų kontraceptikų ir REYATAZ be ritonaviro yra rekomenduojama, kad etinilestradiolio kiekis geriamojo kontraceptiko sudėtyje neviršytų 30 µg;
 - lamotrigino dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nedidelis kiekis duomenų (apie 300-1000 nėštumų baigtis) nerodo atazanaviro poveikio apsigimimams. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima svarstyti REYATAZ vartojimą kartu su ritonaviru nėštumo metu tik tuo atveju, jeigu galima nauda pateisintų potencialią riziką.

Klinikinio tyrimo A1424-182 metu REYATAZ / ritonaviro (300/100 mg arba 400/100 mg) kartu su zidovudinu / lamivudinu buvo skiriama 41 nėščiai moteriai antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru. Šešioms iš 20 (30%) moterų, kurioms buvo skiriama REYATAZ / ritonaviro 300/100 mg, bei 13 iš 21 (62%) moterų, kurioms buvo skiriama REYATAZ / ritonaviro 400/100 mg, pasireiškė 3-4 laipsnio hiperbilirubinemija. Klinikinio tyrimo A1424-182 metu pieno rūgšties acidozės atvejų nenustatyta.

Tyrimo metu tirta 40 kūdikių, kuriems buvo skirtas profilaktinis gydymas antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (išskyrus REYATAZ) ir kuriems gimdymo metu ir (arba) per pirmuosius 6 mėnesius po gimimo ŽIV-1 DNR nebuvo nustatyta. Trims iš 20 kūdikių (15%), kurių motinos buvo gydytos REYATAZ / ritonaviru 300/100 mg, bei keturiems iš 20 kūdikių (20%), kurių motinos buvo gydytos REYATAZ / ritonaviru 400/100 mg, pasireiškė 3-4 laipsnio hiperbilirubinemija. Patologinės geltos atvejų nenustatyta, o šešioms iš 40 kūdikių šio tyrimo metu buvo skirta fototerapija (ilgiausiai 4 dienas). Nebuvo gauta pranešimų apie naujagimiams pasireiškusių branduolių geltos (kernicterus) atvejus.

Informacija apie dozavimo rekomendacijas pateikiama 4.2 skyriuje, o apie farmakokinetikos duomenis – 5.2 skyriuje.

Nėra žinoma, ar skiriant REYATAZ su ritonaviru motinai nėštumo metu sustiprės fiziologinė hiperbilirubinemija ir ar tai sukels naujagimių ir kūdikių branduolių geltą. Reikia apsvarstyti papildomos stebėsenos galimybę priešgimdyvinio laikotarpio metu.

Žindymas

Atazanaviro buvo rasta motinos piene. Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Su žiurkėmis atlikto poveikio vaisingumui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi ikiklinikinio tyrimo duomenimis, dėl atazanaviro vartojimo pakito rujos cikliškumas, tačiau poveikio poravimuisi ir vaisingumui nepasireiškė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientai turi būti informuojami, kad gydant REYATAZ galimas galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

REYATAZ saugumas buvo vertinamas derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 1 806 suaugusieji, kuriems buvo skiriama REYATAZ 400 mg kartą per parą (1 151 pacientas, vidutinė gydymo trukmė buvo 52 savaitės, o didžiausia gydymo trukmė – 152 savaitės) arba REYATAZ 300 mg derinyje su ritonaviro 100 mg doze kartą per parą (655 pacientai, vidutinė gydymo trukmė buvo 96 savaitės, o didžiausia gydymo trukmė – 108 savaitės).

Nepageidaujamos reakcijos atitiko ligonių, vartojusių REYATAZ 400 mg kartą per parą, ir ligonių, vartojusių REYATAZ 300 mg derinyje su ritonaviro 100 mg doze kartą per parą, grupėse.

Tik gelta ir padidėjęs bilirubino kiekis REYATAZ ir ritonaviro derinio grupėje buvo stebėti dažniau.

Pacientų, vartojusių REYATAZ 400 mg kartą per parą arba REYATAZ 300 mg ir 100 mg ritonaviro derinį kartą per parą, grupėse buvo stebėtos tik tokios labai dažnos nepageidaujamos įvairaus sunkumo reakcijos, kurias bent kiek galima sieti su gydymo schemoje esančiu REYATAZ ir vienu ar daugiau NATI: pykinimas (20%), viduriavimas (10%) ir gelta (13%). Ligonų, gydytų REYATAZ 300 mg su ritonaviro 100 mg grupėje, gelta pasireiškė 19% atvejų. Daugeliu atvejų gelta pastebėta nuo gydymo pradžios praėjus kelioms dienoms ar keliems mėnesiams (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniam preparatui patekus į rinką ŽIV infekuotiems pacientams gydytiems atazanaviru, su arba be ritonaviro, buvo stebėta lėtinė inkstų liga. Dideliame prospektyviniame stebėjimo tyrime buvo nustatytas ryšys tarp padažnėjusių lėtinės inkstų ligos atvejų ir kaupiamojo gydymo atazanaviru/ritonaviru poveikio ŽIV sergantiems pacientams su normaliu apskaičiuotu glomerulų filtracijos greičiu (aGFG) tyrimo pradžioje. Šis ryšys buvo stebėtas atskirai nuo tenofoviro dizoproksilio koncentracijos. Pacientų inkstų funkcija turi būti nuolat stebima viso gydymo metu (žr. 4.4 skyrių).

Informacija apie nepageidaujamas reakcijas lentelėje

REYATAZ sukeltos nepageidaujamos reakcijos įvertintos remiantis klinikinių tyrimų saugumo duomenimis ir vartojimo patirtimi vaistiniui preparatui patekus į rinką. Nepageidaujamo poveikio dažniai nurodyti naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Imuninės sistemos sutrikimai

nedažni: padidėjęs jautrumas.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

nedažni: sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris, anoreksija, padidėjęs apetitas.

Psichikos sutrikimai

nedažni: depresija, dezorientacija, nerimas, nemiga, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai.

Nervų sistemos sutrikimai

dažni: galvos skausmas;
nedažni: periferinė neuropatija, sinkopė, amnezija, svaigulys, mieguistumas, sutrikęs skonis.

<i>Akių sutrikimai</i>	dažni: sklerų pageltimas.
<i>Širdies sutrikimai</i>	nedažni: <i>torsades de pointes</i> ^a (dvikryptė daugiaformė skilvelinė tachikardija); reti: pailgėjęs QTc intervalas ^a , edema, palpitacija.
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	nedažni: hipertenzija.
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	nedažni: dusulys.
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	dažni: vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, pykinimas, dispepsija; nedažni: pankreatitas, gastritas, vidurių pūtimas, opinis stomatitas, flatulencija, sausa burna.
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	dažni: gelta; nedažni: hepatitas, tulžies pūslės akmenligė ^a , cholestazė ^a ; reti: hepatosplenomegalija, cholecistitas ^a .
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	dažni: bėrimas; nedažni: daugiaformė eritema ^{a,b} , toksinis odos bėrimas ^{a,b} , su vaistinių preparatų vartojimu susijusio odos bėrimo su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (DRESS) sindromas ^{a,b} , angioneurozinė edema ^a , dilgėlinė, alopecija, niežulys; reti: Stevens-Johnson sindromas ^{a,b} , vezikulobulozinis bėrimas, egzema, vazodilatacija.
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	nedažni: raumenų atrofija, artralgija, mialgija; reti: miopatija.
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	nedažni: inkstų akmenligė, hematurija, proteinurija, dažnas šlapinimasis, intersticinis nefritas, lėtinė inkstų liga ^a ; reti: inkstų skausmas.
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	nedažni: ginekomastija.
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	dažni: nuovargis; nedažni: skausmas krūtinėje, negalavimas, karščiavimas, astenija; reti: sutrikusi eisena.

^a Šios nepageidaujamos reakcijos nustatytos poregistracinio vaistinio preparato saugumo stebėjimo metu, tačiau jų pasireiškimo dažnis įvertintas statistiškai apskaičiavus ir atsižvelgus į bendrąjį REYATAZ vartojusių pacientų skaičių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų ir kitų žinomų klinikinių tyrimų metu (n = 2321).

^b Išsamiau žr. kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinime.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninę hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Odos bėrimas ir su tuo susiję sindromai

Pasireiškiantis odos bėrimas paprastai yra nesunkus ar vidutinio sunkumo makulopapulinis odos išbėrimas, kuris atsiranda per pirmąsias 3 savaites nuo REYATAZ vartojimo pradžios.

REYATAZ vartojantiems pacientams pastebėta Stevens-Johnson sindromo (SJS), daugiaformės eritemos, toksinio odos bėrimo ir su vaistinių preparatų vartojimu susijusio odos bėrimo su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (DRESS) sindromo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinių tyrimų pakitimai

Gydant REYATAZ su vienu ar daugiau NATI, dažniausiai padidėja bendras bilirubinas, daugiausia padidėja netiesioginis [nekonjuguotas] bilirubinas (87% 1, 2, 3 arba 4 laipsnio). 3 arba 4 laipsnio bendro bilirubino padidėjimas buvo atžymėtas 37% atvejų (6% - 4-jo laipsnio). 53% anksčiau jau gydytų ligonių, kuriems skirta REYATAZ 300 mg ir ritonaviro 100 mg derinio kartą per parą vidutiniškai 95 savaites, nustatyta 3-4 laipsnio bendro bilirubino padidėjimas. Tarp anksčiau negydytų ligonių, kuriems skirta REYATAZ 300 mg ir ritonaviro 100 mg derinio kartą per parą vidutiniškai 96 savaites, 48% nustatyta 3-4 laipsnio bendro bilirubino padidėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Kiti žymesni klinikinių laboratorinių tyrimų pakitimai (3-jo arba 4-jo laipsnio) nustatyti $\geq 2\%$ pacientų, gydytų REYATAZ kartu su vienu ar daugiau NATI: kreatinkinazės aktyvumo padidėjimas (7%), alanino aminotransferazės/serumo glutamino-piruvato transaminazės (ALT/SGPT) aktyvumo padidėjimas (5%), neutrofilų kiekio sumažėjimas (5%), aspartataminotransferazės/serumo glutamino-oksaloacto transaminazės (AST/SGOT) aktyvumo padidėjimas (3%) ir lipazės aktyvumo padidėjimas (3%).

Dviem procentams pacientų, gydytų REYATAZ, tuo pačiu metu nustatyta ir 3-4 laipsnio ALT/AST, ir 3-4 laipsnio bendro bilirubino padidėjimas.

Vaikų populiacija

Nuo 3 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus vaikų vidutinė gydymo REYATAZ (vartota arba geriamųjų miltelių, arba kapsulių) trukmė klinikinio tyrimo AI424-020 metu buvo 115 savaičių. Šio tyrimo metu gauti vaistinio preparato saugumo savybių duomenys buvo iš esmės panašūs į suaugusiųjų tyrimų duomenis. Gauta pranešimų apie vaikams pasireiškusius besimptomės pirmojo laipsnio (23%) ir antrojo laipsnio (1%) atrioventrikulinės blokados atvejus. Dažniausiai praneštas laboratorinių tyrimų rodiklių nukrypimas REYATAZ vartojusiems vaikams buvo padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija ($\geq 2,6$ karto virš viršutinės normos ribos, 3-4 sunkumo laipsnio), tai pasireiškė 45% pacientų.

Klinikinių tyrimų AI424-397 ir AI424-451 metu nuo 3 mėnesių iki mažiau kaip 11 metų amžiaus vaikų gydymo REYATAZ geriamaisiais milteliais vidutinė trukmė buvo 80 savaičių. Mirčių atvejų nebuvo. Šių tyrimų metu nustatytos saugumo savybės apskritai atitiko ankstesnių vaikų ir suaugusiųjų tyrimų metu nustatytas savybes. Dažniausiai praneštas laboratorinių tyrimų rodiklių nukrypimas REYATAZ geriamųjų miltelių vartojusiems vaikams buvo padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija ($\geq 2,6$ karto virš viršutinės normos ribos, 3-4 sunkumo laipsnio; 16%) ir padidėjęs amilazės aktyvumas (3-4 sunkumo laipsnio; 33%), paprastai nesusijęs su kasa. Šių tyrimų metu padidėjęs ALT aktyvumas vaikams nustatytas dažniau negu suaugusiesiems.

Kitos ypatingos pacientų grupės

Pacientai, papildomai infekuoti hepatito B ir (arba) hepatito C virusu

Iš 1 151 ligonio, gydyto 400 mg atazanaviro kartą per parą, 177 pacientai dar sirgo lėtiniu B ar C hepatitu. Iš 655 ligonių, gydytų 300 mg atazanaviro ir 100 mg ritonaviro deriniu kartą per parą, 97 pacientai dar sirgo lėtiniu B ar C hepatitu. Tokiems papildomai infekuotiems pacientams pradinis kepenų transaminazės aktyvumas greičiausiai jau buvo padidėjęs, skirtingai nuo pacientų, nesergančių lėtiniu virusiniu hepatitu. Bilirubino padidėjimo atvejų dažnio skirtumų tarp sergančių ir nesergančių virusiniu hepatitu ligonių nenustatyta. Ūminio hepatito gydymo dažnumas arba transaminazių aktyvumo padidėjimas papildomai infekuotiems pacientams buvo panašus REYATAZ ir palyginamojoje grupėje (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Patirtis apie ūminį REYATAZ perdozavimą yra ribota. Sveiki savanoriai yra vartoję vienkartinę iki 1.200 mg dydžio dozę, tačiau jokių nepalankių poveikių simptomų nebuvo stebėta. Vartojant dideles dozes, padidėja vaistinio preparato ekspozicija, ir dėl to gali atsirasti gelta, dėl netiesioginio (nekonjuguoto) bilirubino kiekio padidėjimo (su tuo susijusių kepenų funkcinių tyrimų pakitimų nestebėta) ar PR intervalo pailgėjimas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Perdozavus REYATAZ gydymui reikia taikyti bendras palaikomąsias priemones, stebėti paciento gyvybines funkcijas, sekti elektrokardiogramą (EKG) ir paciento klinikinę būklę. Jei reikia, galima pašalinti nerezorbuotą atazanavirą, sukeliant vėmimą ar plaunant skrandį. Nerezorbuoto vaistinio preparato dalį galima pašalinti aktyvuota anglimi. Perdozavus REYATAZ nėra specifinio priešnuodžio. Kadangi atazanaviras labiausiai metabolizuojamas kepenyse ir smarkiai jungiasi su baltymais, vargu ar dializė padėtų šalinant šį vaistinį preparatą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai preparatai, proteazių inhibitoriai, ATC kodas – J05AE08.

Veikimo mechanizmas

Atazanaviras yra azapeptidas ŽIV-1 proteazių inhibitorius (PI). Šis junginys selektyviai slopina viruso specifinio Gag-Pol baltymo gamybą ŽIV-1 infekuotose ląstelėse. Taip trukdoma formuotis subrendusiems vibronams ir infekuoti kitas ląsteles.

Antivirusinis poveikis in vitro. Atazanaviras slopina ŽIV-1 (įskaitant visus ištestuotus potipius) ir ŽIV-2 virusus ląstelių kultūrose.

Rezistentiškumas

Antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais negydytiems suaugusiems ligoniams

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems anksčiau antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais negydytiems ligoniams, kuriems buvo skirtas gydymas atazanaviru neskatinant jo farmakokinetikos kitais preparatais, I50L substitucija (kartais kartu su A71V pasikeitimu) yra rezistentiškumo atazanavirui požymis. Rezistentiškumo atazanavirui laipsnis svyravo nuo 3,5 iki 29 kartų, o fenotipinio kryžminio rezistentiškumo kitiems PI preparatams nebuvo stebėta. Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems anksčiau antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais negydytiems ligoniams, kuriems buvo skirtas gydymas atazanaviru skatinant jo farmakokinetiką kitais preparatais, I50L substitucijos nebuvo nustatyta nė vienam pacientui, kai nebuvo ir pradinių rezistentiškumą PI sukeliančių substitucijų. N88S substitucija retai stebima pacientams, kuriems gydymas atazanaviru (kartu su ritonaviru ar be jo) virusologiškai buvo neveiksmingas. Klinikinių tyrimų duomenimis, N88S substitucija pati savaime nevisada lemia fenotipinį rezistentiškumą atazanavirui ar dėsningai neįtakoja klinikinio veiksmingumo, nors ji gali prisidėti prie sumažėjusio jautrumo atazanavirui, kai pasireiškia kartu su kitomis proteazių substitucijomis.

3 lentelė. Naujai nustatytos substitucijos anksčiau negydytiems pacientams, kuriems gydymas atazanaviru ir ritonaviru yra neveiksmingas (138 tyrimas, 96 savaitių trukmės)

Dažnis	Naujai nustatytos PI substitucijos (n = 26) ^a
> 20%	nenustatyta
10-20%	nenustatyta

^a Pacientų su poriniu genotipu skaičius, kuriems gydymas virusologiškai buvo neveiksmingas (ŽIV RNR $\geq$ 400 kopijų/ml).

M184I/V substitucija nustatyta, atitinkamai, 5 iš 26 REYATAZ / ritonaviru gydytų pacientų ir 7 iš 26 lopinaviru / ritonaviru gydytų pacientų, kuriems gydymas virusologiškai buvo neveiksmingas.

Antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais gydytiems suaugusiems ligoniams

009, 043 ir 045 klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais gydytiems ligoniams, 100 virusinių kultūrų, išskirtų iš pacientų, virusologiškai nereagavusių į gydymą atazanaviru (įskaitant gydymą vienu atazanaviru, atazanaviru su ritonaviru ir atazanaviru su sakvinaviru), buvo nustatytas išsivystęs rezistentiškumas atazanavirui. Iš 60 kultūrų, išskirtų iš ligonių, gydytų atazanaviru arba atazanaviru su ritonaviru, 18 (30%) nustatytas I50L fenotipas (aprašytas aukščiau antiretrovirusiniais preparatais negydytiems ligoniams).

4 lentelė. Naujai nustatytos substitucijos anksčiau gydytiems pacientams, kuriems gydymas atazanaviru ir ritonaviru yra neveiksmingas (045 tyrimas, 48 savaitių trukmės)

Dažnis	Naujai nustatytos PI substitucijos (n = 35) ^{a,b}
> 20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

^a Pacientų su poriniu genotipu skaičius, kuriems gydymas virusologiškai buvo neveiksmingas (ŽIV RNR $\geq$ 400 kopijų/ml).

^b Dešimčiai pacientų buvo pradinis fenotipinis rezistentiškumas atazanavirui ir ritonavirui (genų ekspresijos pokytis [fold change – FC] $>$ 5,2). FC jautrumas ląstelių kultūroje, lyginant su įprastai nustatomais virusais, buvo įvertintas naudojant PhenoSenseTM metodiką (Monogram Biosciences, Pietų San Franciskas, Kalifornija, JAV).

Vertinant 045 tyrime dalyvavusių anksčiau gydytų pacientų populiaciją, nė viena iš naujai nustatytų substitucijų (žr. 4 lentelę) nėra specifinė atazanavirui, tai gali rodyti paaiškęs paslėptą rezistentiškumą atazanavirui ir ritonavirui.

Antiretrovirusiniais preparatais gydytų ligonių rezistentiškumas atsiranda dažniausiai dėl reikšmingų ir nereikšmingų anksčiau aprašytų rezistentiškumą sukeliančių substitucijų susikaupimo, tai turi įtakos ir rezistentiškumui proteazių inhibitoriams.

Klinikiniai rezultatai

Antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais negydytiems suaugusiems ligoniams

138 tyrimas yra tarptautinis, randomizuotas, atviras, daugiacentrinis, prospektyvinis klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti pacientai. Tyrimo metu buvo lyginama REYATAZ / ritonaviro (300 mg / 100 mg kartą per parą) derinys su lopinaviro / ritonaviro (po 400 mg / 100 mg du kartus per parą) deriniu; kiekvienas iš šių derinių skirtas kartu su fiksuota tenofoviro dizoproksilo fumarato ir emtricitabino derinio doze (300 mg / 200 mg tabletės kartą per parą). REYATAZ / ritonaviro grupėje nustatytas panašus (neprastesnis) priešvirusinis poveikis, lyginant su lopinaviro / ritonaviro grupe ir vertinant pagal pacientų, kuriems 48 savaitę ŽIV RNR buvo $<$ 50 kopijų/ml, santykį (žr. 5 lentelę).

Duomenų analizė po 96 gydymo savaitių įrodė priešvirusinio poveikio patvarumą (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. 138 tyrimo veiksmingumo rezultatai^a

Rodiklis	REYATAZ/ritonaviras ^b (300 mg/100 mg kartą per parą) n = 440		Lopinaviras/ritonaviras ^c (po 400 mg/100 mg du kartus per parą) n = 443	
	48 savaitė	96 savaitė	48 savaitė	96 savaitė
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, %				
Visi pacientai ^d	78	74	76	68
Skirtumo įvertinimas [95% PI] ^d	48 savaitė: 1,7% [-3,8%, 7,1%] 96 savaitė: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analizė pagal protokolą ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Skirtumo įvertinimas ^e [95% PI]	48 savaitė: -3% [-7,6%, 1,5%] 96 savaitė: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, % pagal pradines charakteristikas ^d				
ŽIV RNR < 100 000 kopijų/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopijų/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4 skaičius < 50 ląstelių/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
nuo 50 iki < 100 ląstelių/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
nuo 100 iki < 200 ląstelių/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 ląstelių/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
Vidutinis ŽIV RNR pokytis nuo pradinio, log ₁₀ kopijų/ml				
Visi pacientai	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm ³				
Visi pacientai	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm ³ pagal pradines charakteristikas				
ŽIV RNR < 100 000 kopijų/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopijų/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 214 ląstelių/mm³ (svyravo nuo 2 iki 810 ląstelių/mm³), o vidutinė pradinė ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje buvo 4,94 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 2,6 iki 5,88 log₁₀ kopijų/ml).

^b REYATAZ/RTV su tenofoviro dizoproksilo fumaratu / emtricitabinu (fiksuotos dozės 300 mg / 200 mg tabletės kartą per parą).

^c Lopinaviras / RTV su tenofoviro dizoproksilo fumaratu / emtricitabinu (fiksuotos dozės 300 mg / 200 mg tabletės kartą per parą).

^d Atrinktų gydyti pacientų (Intent-to-treat) analizė, kai trūkstami duomenys priskiriami neveiksmingam gydymui.

^e Analizė pagal protokolą: atmetus pacientų, kurie nebaigė tyrimo ir kuriems nustatyta reikšmingų nukrypimų nuo protokolo, duomenis

^f Pacientų, kurių duomenys įvertinti, skaičius.

Duomenys apie ritonaviro vartojimo nutraukimą taikant sustiprinto gydymo atazanaviru schemą (taip pat žr. 4.4 skyrių)

Tyrimo Nr. 136 (INDUMA)

Atviro randomizuoto palyginamojo tyrimo metu taikyta 26-30 savaičių trukmės indukcijos fazė skiriant 300 mg REYATAZ su 100 mg ritonaviro 1 kartą per parą ir 2 NRTI. Vėlesnėje 48 savaičių palaikomojoje fazėje nesustiprinto gydymo REYATAZ 400 mg 1 kartą per parą derinio su 2 NRTI (n = 87) priešvirusinis veiksmingumas ŽIV infekuotiems pacientams, kurių ŽIV replikacija buvo visiškai nuslopinta, buvo panašus į REYATAZ derinio su ritonaviru ir 2 NRTI (n = 85) (tai nustatyta pagal dalį tiriamųjų, kuriems rasta < 50 kopijų/ml ŽIV RNR: nesustiprinto gydymo REYATAZ ir 2 NRTI grupėje tokių tiriamųjų buvo 78 %, o REYATAZ derinio su ritonaviru ir 2 NRTI – 75 %).

11 (13 %) nesustiprinto gydymo REYATAZ grupės bei 6 (7 %) REYATAZ ir ritonaviro derinio grupės tiriamųjų pasireiškė virusologinis „rikošetas“. 4 nesustiprinto gydymo REYATAZ grupės bei 2 REYATAZ ir ritonaviro derinio grupės tiriamiesiems palaikomosios fazės metu rasta > 500 kopijų/ml ŽIV RNR. Nė vienam jokios grupės tiriamajam atsparumo proteazės inhibitoriams nenustatyta. Atvirkštinės transkriptazės M184V pakeitimas, sukeliantis atsparumą lamivudinui ir emtricitabinui, rastas 2 tiriamiesiems, gydytiems nesustiprintu gydymu REYATAZ ir vienam gydytam REYATAZ su ritonaviru.

Nesustiprintą gydymą REYATAZ nutraukė mažiau tiriamųjų negu gydymą REYATAZ ir ritonaviro deriniu (atitinkamai 1 ir 4). Be to, hiperbilirubinemija ir gelta pasireiškė mažiau nesustiprinto gydymo REYATAZ grupės negu REYATAZ ir ritonaviro derinio grupės pacientų (atitinkamai 18 ir 28).

Antiretrovirusiniais vaistiniaisi preparatais gydytiems suaugusiems ligoniams

045 tyrimas. Tai randomizuotas daugiacentrinis tyrimas, kuriame palyginamas REYATAZ / ritonaviro (po 300 mg / 100 mg kartą per parą) vartojimas su REYATAZ / sakvinaviro (po 400 mg / 1 200 mg kartą per parą) ir su lopinaviro+ritonaviro (400 mg / 100 mg fiksuotos dozės sudėtinio preparato du kartus per parą) vartojimu, kiekvieną iš jų skiriant kartu su tenofoviro dizoproksilo fumaratu (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius) ir vienu NATI pacientams, kuriems ankstesnis gydymas dviem ar daugiau gydymo schemomis su mažiausiai vienu PI, NATI ir NNATI virusologiškai buvo neveiksmingas. Randomizuotiems pacientams vidutinis anksčiau vartotų antiretrovirusinių vaistinių preparatų ekspozicijos laikas buvo 138 savaitės gydytiems PI, 281 savaitė – NATI ir 85 savaitės gydytiems NNATI. Prieš pradėdant tyrimą 34% ligonių vartojo PI, o 60% – NNATI. Penkiolikai iš 120 tyrime dalyvavusių pacientų (13%), vartojusių REYATAZ su ritonaviru, ir 17 iš 123 pacientų (14%), vartojusių lopinaviro su ritonaviru, nustatyta 4 ar daugiau PI substitucijų (L10, M46, I54, V82, I84 ir L90). 32% tyrime dalyvavusių ligonių išskirtas viruso štamai, turintys mažiau nei dvi NATI substitucijas.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo ŽIV RNR pokyčio nuo pradinio lygio iki 48 savaitės laikinio vidurkinimo skirtumas (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Veiksmingumo rezultatai po 48 savaitų^a ir 96 savaitų (045 tyrimas)

Rodiklis	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg kartą per parą) n = 120		LPV/RTV ^c (po 400 mg/ 100 mg du kartus per parą) n = 123		Laikinio vidurkinimo skirtumas ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% PI ^d]	
	48 savaitė	96 savaitė	48 savaitė	96 savaitė	48 savaitė	96 savaitė
Vidutinis ŽIV RNR pokytis nuo pradinio, log₁₀ kopijų/ml						
Visi pacientai	-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]
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, %^f (pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas ir kurių duomenys buvo įvertinti, santykis)						
Visi pacientai	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml pagal tam tikras prieš pradėdant tyrimą nustatytas PI substitucijas,^{f, g} % (pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas ir kurių duomenys buvo įvertinti, santykis)						
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
Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm³						
Visi pacientai	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

^a Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 337 ląstelės/mm³ (svyravo nuo 14 iki 1 543 ląstelių/mm³), o vidutinė pradinė ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje buvo 4,4 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 2,6 iki 5,88 log₁₀ kopijų/ml).

^b ATV/RTV su tenofoviro dizoproksilio fumaratu / emtricitabinu (fiksuotos dozės 300 mg / 200 mg tabletės kartą per parą).

^c LPV/RTV su tenofoviro dizoproksilio fumaratu / emtricitabinu (fiksuotos dozės 300 mg / 200 mg tabletės kartą per parą).

^d Pasikliautinas intervalas.

^e Pacientų, kurių duomenys įvertinti, skaičius.

^f Atrinktų gydyti pacientų (Intent-to-treat) analizė, kai trūkstami duomenys priskiriami neveiksmingam gydymui. LPV/RTV vartojusių pacientų, kurie baigė gydymą iki 96 savaitės ir kuriems gydymas buvo veiksmingas, duomenys neįtraukti į 96 savaitės duomenų analizę. Pacientų, kurių organizme ŽIV RNR buvo < 400 kopijų/ml, dalis po 48 savaičių ir po 96 savaičių buvo, atitinkamai, 53% ir 43% ATV/RTV vartojusiųjų grupėje bei 54% ir 46% LPV/RTV vartojusiųjų grupėje.

^g Tam tikros pasirinktos substitucijos apima bet kokius prieš pradedant tyrimą nustatytus pokyčius L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 ir L90 pozicijose (0-2, 3, 4 ar daugiau substitucijų).

NA – duomenys neaktualūs.

Po 48 gydymo savaičių vidutinis ŽIV RNR kiekio pokytis nuo pradinio REYATAZ su ritonaviru bei lopinaviro su ritonaviru vartojusiųjų grupėse buvo panašus (ne prastesnis). Panašūs rezultatai buvo gauti ir išanalizavus paskutinius stebėjimo duomenis (laikinio vidurkinimo skirtumas – 0,11, 97,5% pasikliautinis intervalas [–0,15, 0,36]). Atliekant tik gydytų pacientų analizę ir ekskliuduojant trūkstamas reikšmes, ligonių su ŽIV RNR < 400 kopijų/ml (< 50 kopijų/ml) pasiskirstymas buvo: REYATAZ su ritonaviru grupėje – 55% (40%), o lopinaviro su ritonaviru grupėje – 56% (46%).

Po 96 gydymo savaičių vertinant stebėtus pacientus, vidutinis ŽIV RNR kiekio pokytis lyginant su pradiniu REYATAZ su ritonaviru bei lopinaviro su ritonaviru vartojusiųjų grupėse atitiko ne blogesnio veiksmingumo kriterijus. Panašūs rezultatai buvo gauti ir išanalizavus paskutinius stebėjimo duomenis. Atliekant tik gydytų pacientų analizę ir ekskliuduojant trūkstamas reikšmes, ligonių su ŽIV RNR < 400 kopijų/ml (< 50 kopijų/ml) pasiskirstymas buvo: REYATAZ su ritonaviru grupėje – 84% (72%), o lopinaviro su ritonaviru grupėje – 82% (72%). Svarbu pastebėti, kad 96-tos gydymo savaitės duomenų vertinimo laikotarpiu tyrime tebedalyvavo 48% visų pacientų.

Rezultatai, gauti REYATAZ ir sakvinaviro derinio grupėje, buvo blogesni nei lopinaviro su ritonaviru grupėje.

Vaikų populiacija

REYATAZ farmakokinetikos, saugumo, toleravimo ir veiksmingumo vertinimas pagrįstas atlikto atviro, daugiacentrio klinikinio tyrimo AI424-020, kuriame dalyvavo nuo 3 mėnesių iki 21 metų amžiaus pacientai, duomenimis. Šio tyrimo metu iš viso 182 vaikams (81 anksčiau antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais negydytam pacientui ir 101 antiretrovirusinių vaistinių preparatų jau vartojusiam pacientui) buvo skiriama REYATAZ (kapsulių ar miltelių farmacinės formos preparato) kartą per parą, vartojamo derinyje su ritonaviru arba be jo, kartu su dar dviem NATI.

Šio tyrimo metu gautų klinikinių duomenų nepakanka pagrįsti atazanaviro (kartu su ritonaviru ar be jo) vartojimą jaunesniems kaip 6 metų vaikams.

7 lentelėje pateikta informacija apie vaistinio preparato veiksmingumą, išanalizavus 41 paciento nuo 6 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, kurie vartojo REYATAZ kapsulių kartu su ritonaviru, duomenis. Anksčiau negydytiems vaikams vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 344 ląstelės/mm³ (svyravo nuo 2 iki 800 ląstelių/mm³), o vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis buvo 4,67 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 3,70 iki 5,00 log₁₀ kopijų/ml). Anksčiau jau gydytiems vaikams vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 522 ląstelės/mm³ (svyravo nuo 100 iki 1 157 ląstelių/mm³), o vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis buvo 4,09 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 3,28 iki 5,00 log₁₀ kopijų/ml).

7 lentelė. Veiksmingumo rezultatai (vaikams nuo 6 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus) po 48 savaičių (tyrimo AI424-020 duomenys)

Rodiklis	Anksčiau negydyti pacientai REYATAZ kapsulės / ritonaviras (300 mg / 100 mg kartą per parą) n = 16	Anksčiau gydyti pacientai REYATAZ kapsulės/ritonaviras (300 mg/100 mg kartą per parą) n = 25
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, %^a		
Visi pacientai	81 (13/16)	24 (6/25)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml, %^a		
Visi pacientai	88 (14/16)	32 (8/25)
Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm³		
Visi pacientai	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml pagal tam tikras prieš pradedant tyrimą nustatytas PI substitucijas,^c % (pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas ir kurių duomenys buvo įvertinti, santykis^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Atrinktų gydyti pacientų (Intent-to-treat) analizė, kai trūkstami duomenys priskiriami neveiksmingam gydymui.

^a Pacientų, kurių duomenys įvertinti, skaičius.

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

^d Įskaitant pacientus, kuriems nustatyti rezistentiškumo duomenys prieš pradedant gydymą.

NA – duomenys neaktualūs.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Atazanaviro farmakokinetika buvo tiriama sveikiems savanoriams ir ŽIV infekuotiems pacientams. Tarp šių grupių nustatyta reikšmingų skirtumų. Atazanaviro farmakokinetika nėra linijinė.

Absorbcija. ŽIV infekuotiems pacientams (n = 33, apibendrinti tyrimų duomenys), vartojusiems kartotines REYATAZ 300 mg kartą per parą su ritonaviro 100 mg kartą per parą dozes su maistu, nustatyta, kad atazanaviro C_{max} geometrinis vidurkis (CV%) buvo 4 466 (42%) ng/ml, o laikas iki pasiekiant C_{max} buvo apytiksliai 2,5 valandos. Atazanaviro C_{min} ir AUC geometriniai vidurkiai (CV%) buvo atitinkamai 654 (76%) ng/ml ir 44 185 (51%) ng•h/ml.

ŽIV infekuotiems pacientams (n = 13) kartotinai vartojant 400 mg REYATAZ be ritonaviro 1 kartą per parą valgio metu, atazanaviro C_{max} geometrinis vidurkis buvo 2 298 ng/ml (CV – 71 %), o C_{max} susidarydavo maždaug po 2 val. Atazanaviro C_{min} geometrinis vidurkis buvo 120 ng/ml (CV – 109 %), o AUC – 14 874 ng × val./ml (CV – 91 %)

Maisto poveikis: REYATAZ ir ritonaviro skiriant valgio metu optimizuojamas biologinis atazanaviro prieinamumas. Skiriant vienkartinę REYATAZ 300 mg ir ritonaviro 100 mg dozę su lengvu maistu, 33% padidėjo atazanaviro AUC ir 40% padidėjo jo C_{max} bei 24 valandų koncentracija, lyginant su vartojimu nevalgius. Skiriant kartu su riebiu maistu, atazanaviro AUC lyginant su vartojimu nevalgius nepakito, o C_{max} buvo 11% vartojimo nevalgius reikšmių ribose. Skiriant kartu su riebiu maistu, 24 valandų koncentracija dėl uždeltos rezorbcijos padidėjo apytiksliai 33%; T_{max} mediana padidėjo nuo 2,0 iki 5,0 valandos. Skiriant REYATAZ ir ritonaviro tiek su lengvu, tiek su riebiu maistu, AUC ir C_{max} variacijos koeficientas sumažėjo maždaug 25%, palyginus su duomenimis, gautais vartojant nevalgius. REYATAZ biologiniam prieinamumui padidinti ir jo farmakokinetinių rodiklių kintamumui sumažinti, jį reikia vartoti su maistu.

Pasiskirstymas. Apie 86% atazanaviro jungiasi su žmogaus serumo baltymais, kai jo koncentracija yra nuo 100 iki 10 000 ng/ml. Atazanaviras vienodai jungiasi ir su alfa-1-rūgšties glikoproteinu (ARG), ir su albuminu (atitinkamai 89% ir 86%, esant 1 000 ng/ml). Kartotinių dozių studijoje ŽIV infekuotiems pacientams, skiriant atazanavirą po 400 mg vieną kartą per parą su lengvu maistu 12 savaičių, atazanaviras buvo aptinkamas galvos ir stuburo smegenų skystyje ir sėkloje.

Biotransformacija. Tyrimais su žmonėmis ir in vitro, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas, buvo nustatyta, kad atazanaviras pagrindinai metabolizuojamas CYP3A4 izofermento iki oksiduotų metabolitų. Tada metabolitai yra išskiriami į tulžį nesurišti arba gliukuronizuoti. Nedidelė dalis vaistinio preparato metabolizuojama N-dealkilizacija ir hidrolize. Iš šių metabolitų apibūdinti du, randami plazmoje. In vitro nė vienas metabolitas neturėjo antivirusinio poveikio.

Eliminacija. Suvartojus vienkartinę ^{14}C -atazanaviro 400 mg dozę, 79% radioaktyvumo nustatyta išmatose ir 13% - šlapime. 20% suvartotos dozės nepakitusio vaistinio preparato nustatyta išmatose ir 7% - šlapime. Vartojant 800 mg vieną kartą per parą, su šlapimu dar 2 sekančias savaites pasišalindavo 7% nepakitusio vaistinio preparato. ŽIV infekuotiems suaugusiems pacientams ($n = 33$, apibendrinti tyrimų duomenys) vartojant 300 mg atazanaviro kartu su 100 mg ritonaviro kartą per parą su lengvu maistu, vidutinis atazanaviro pusinės eliminacijos periodas tarp dozių buvo 12 val.

Ypatingų grupių pacientai

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų funkcija. Sveikiems žmonėms per inkstus buvo išskiriama maždaug 7% suvartotos dozės nepakitusio atazanaviro. Nėra REYATAZ ir ritonaviro farmakokinetinių duomenų pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu. Kartotinių 400 mg kartą per parą vartojamų REYATAZ (be ritonaviro) dozių poveikis ištirtas suaugusiems pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas ($n = 20$), įskaitant pacientus, kuriems buvo atliekama hemodializė. Nors šis tyrimas atliktas su kai kuriais trūkumais (t.y. nebuvo tirta laisvos vaistinio preparato frakcijos koncentracija), jo rezultatai rodo, kad pacientų, kuriems atliekama hemodializė, organizme atazanaviro farmakokinetikos rodikliai sumažėjo 30–50%, lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Tokio sumažėjimo mechanizmas nežinomas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų funkcija. Daugiausia atazanaviro metabolizuoja ir eliminuoja kepenys. Tirta vienos 400 mg REYATAZ dozės (be ritonaviro) farmakokinetika suaugusiųjų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi (14 Child-Pugh B klasės ir 2 Child-Pugh C klasės), organizme. Vidutinis $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ sutrikusią kepenų funkciją turintiems asmenims buvo 42 % didesnis negu sveikiems. Atazanaviro vidutinis pusinis periodas sutrikusią kepenų funkciją turinčių žmonių organizme buvo 12,1 val. o sveikų – 6,4 val. Sutrikusios kepenų veiklos įtaka atazanaviro 300 mg dozės derinyje su ritonaviru farmakokinetikai nebuvo tirta. Manoma, kad atazanaviro, vartojamo su ritonaviru ar be jo koncentracija gali padidėti pacientams, kuriems yra vidutinis ar didelis kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Amžius/lytis. Atazanaviro farmakokinetikos tyrimas atliktas 59 sveikiems vyrams ir moterims (29 iš jų - jauni, 30 - pagyvenę). Kliniškai svarbių farmakokinetinių skirtumų pagal amžių ar lytį nenustatyta.

Rasė. Farmakokinetinė II fazės klinikinių tyrimų analizė parodė, jog atazanaviro farmakokinetika nepriklauso nuo rasės.

Nėštumo laikotarpis

Vaistinio preparato farmakokinetikos duomenys ŽIV infekuotoms nėščioms moterims, kurioms buvo skiriama REYATAZ kapsulių kartu su ritonaviru, pateikti 8 lentelėje.

8 lentelė. Kartu su ritonaviru skiriamo atazanaviro farmakokinetikos duomenys ŽIV infekuotoms nėščioms moterims, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai (vaistinių preparatų vartojant valgio metu)

	atazanaviro 300 mg kartu su ritonaviro 100 mg		
Farmakokinetikos rodiklis	2-asis trimestras (n = 9)	3-iasis trimestras (n = 20)	po gimdymo ^a (n = 36)
C _{max} ng/ml Geometrinis vidurkis (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Geometrinis vidurkis (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b Geometrinis vidurkis (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Nustatyta, kad atazanaviro didžiausios koncentracijos ir AUC rodikliai 4-12 savaičių laikotarpiu po gimdymo buvo apytiksliai 26-40% didesni nei anksčiau nustatyti šie rodikliai ŽIV infekuotoms nenėščioms pacientėms. Mažiausioji atazanaviro koncentracija plazmoje buvo apytiksliai 2 kartus didesnė laikotarpiu po gimdymo nei anksčiau nustatyta ši koncentracija ŽIV infekuotoms nenėščioms pacientėms.

^b C_{min} – tai koncentracija, nustatyta praėjus 24 valandoms po vaistinio preparato dozės vartojimo.

Vaikų populiacija

Nustatyta tendencija, kad mažesnių vaikų organizme yra didesnis vaistinio preparato klirensas, jo reikšmės perskaičiavus pagal kūno svorį. Dėl to pastebėtas didesnis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaistinio preparato koncentracijų, tačiau rekomenduojamų dozių sukeltos atazanaviro ekspozicijos rodiklių geometriniai vidurkiai (C_{min}, C_{max} ir AUC) vaikams turėtų būti panašūs kaip suaugusiesiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pakartotinių dozių toksiškumo tyrimuose, atliktuose su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis atazanaviro toksinis poveikis paprastai apsiribojo kepenimis. Dažniausiai jis pasireiškė minimaliu ar vidutiniu serumo bilirubino ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu, hepatoceliuline vakuolizacija ir hipertrofija ir tik pelių patelėms pasireiškė atskirų kepenų ląstelių nekrozė. Atazanaviro dozės pelėms (patinams), žiurkėms ir šunims, kurios sukėlė kepenų rodiklių pokyčius, buvo bent jau ekvivalentiškos toms, kurios skiriamos žmonėms (400 mg vieną kartą per parą). Pelių patelėms atazanaviro dozės, dėl kurių pasireiškė atskirų ląstelių nekrozė, buvo 12 kartų didesnės už tas, kurias vartojo žmonės (400 mg vieną kartą per parą). Serumo cholesterolis ir gliukozė minimaliai ar vidutiniškai padidėjo žiurkėms, tačiau pelėms ir šunims to nestebėta.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad žmogaus širdies ląstelių klonų kalio kanalai (hERG) buvo slopinami 15%, esant tokiai atazanaviro koncentracijai (30 μM), kuri atitinka 30 kartų didesnę vaistinio preparato koncentraciją nei C_{max} žmonėms. Tiriant triušių Purkinje skaidulas nustatyta, kad panaši atazanaviro koncentracija 13% padidino jo veikimo potencialo trukmę (APD₉₀). Elektrokardiografiniai pokyčiai (sinusinė bradikardija, PR, QT intervalų ir QRS komplekso pailgėjimas) buvo nustatyti tik pirminiame 2 sav. trukmės toksiškumo tyrime, sugirdant vaistinį preparatą šunims. Vėlesni 9 mėn. trukmės toksiškumo, sugirdant vaistinį preparatą šunims, tyrimai parodė, kad su vaistiniu preparatu susijusių EKG pokyčių nėra. Šių neklinikinių tyrimų duomenų klinikinė reikšmė nežinoma. Negalima atmesti galimo šio vaistinio preparato poveikio širdžiai žmonėms (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Reikia nepamiršti, kad išgėrus per didelę vaistinio preparato dozę, gali pailgėti PR intervalas (žr. 4.9 skyrių).

Vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi tyrime žiurkėms atazanaviras pakeitė rujos ciklą, bet neturėjo įtakos poravimuisi ir vaisingumui. Žiurkėms ir triušiams nestebėta teratogeninio veikimo, skiriant motinai toksiškas dozes. Nėščioms triušėms duodant 2-4 kartus didesnes dozes už tas, kurios buvo skiriamos galutiniame embriono vystymosi tyrime, buvo stebimi dideli skrandžio ir žarnyno pakenkimai pas nudvėsusias ar dvesiančias pateles. Vertinant žiurkių pre- ir postnatalinį išsivystymą, atazanaviras sukėlė laikiną kūno svorio sumažėjimą jaunikliams, kai motinoms buvo skirtos toksiškos

dozės. Bendra atazanaviro ekspozicija, skiriant jį triušių patelėms nėštumo metu toksinėmis dozėmis buvo tokia pat ar šiek tiek didesnė negu žmonėms vartojant 400 mg dozę vieną kartą per parą.

Atazanaviras neveikė Ames reversinės mutacijos, bet sukėlė chromosomų aberacijas *in vitro* tiek sužadinus, tiek ir neskatinant metabolizmo. *In vivo* tyrimuose su žiurkėmis atazanaviras nesužadino mikrobranduolių kaulų čiulpuose, taip pat nebuvo stebėta DNR pakenkimo dvylikapirštėje žarnoje (*comet* tyrimas) ar nenumatyto kepenų DNR atitaisymo plazmoje. Koncentracijos audiniuose buvo didesnės už klastogenines *in vitro*.

Ilgalaikiuose atazanaviro karcinogeniškumo tyrimuose su pelėmis ir žiurkėmis padidėjęs gerybinių kepenų adenomų atvejų skaičius buvo stebimas pelių patelėms. Panašu, kad padidėjęs gerybinių kepenų adenomų skaičius pelių patelėms buvo antrinis dėl citotoksinių kepenų pokyčių, pasireiškiančių atskirų ląstelių nekroze. Manoma, kad tai nėra susiję su žmonėmis, kai vaistinis preparatas vartojamas numatytomis terapinėmis dozėmis. Tumorogeninių darinių nerasta pas pelių ir žiurkių patinus.

Atazanaviras padidino jaučio ragenos padrumzlėjimą *in vitro* akies sudirginimo tyrime, kas rodo, kad tiesiogiai kontaktuojant su akimi, vaistinis preparatas gali dirginti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

REYATAZ 200 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys: krospovidonas, laktozė monohidratas ir magnio stearatas.

Kapsulės apvalkalas: želatina, indigokarminas (E132) ir titano dioksidas (E171)

Baltojo rašalo sudėtis: šelakas, titano dioksidas (E171), amonio hidroksidas, propilenglikolis ir simetikonas.

REYATAZ 300 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys: krospovidonas, laktozė monohidratas ir magnio stearatas.

Kapsulės apvalkalas: želatina, raudonas geležies oksidas, juodas geležies oksidas, indigokarminas (E132) ir titano dioksidas (E171)

Baltojo rašalo sudėtis: šelakas, titano dioksidas (E171), amonio hidroksidas, propilenglikolis ir simetikonas.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

REYATAZ 200 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas arba trys didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 60 kietųjų kapsulių.

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 60 x 1 kapsulių (10 Al/Al perforuotų dalomųjų lizdinių plokštelių po 6 x 1).

REYATAZ 300 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas arba trys didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 30 kietųjų kapsulių.

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 30 x 1 kapsulių (5 Al/Al perforuotų dalomųjų lizdinių plokštelių po 6 x 1).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2004 m. kovo 2 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. vasario 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REYATAZ 50 mg geriamieji milteliai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename paketėlyje 1,5 g geriamųjų miltelių yra 50 mg atazanaviro (sulfato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: paketėlyje (1,5 g geriamųjų miltelių) yra 63 mg aspartamo ir 1305,15 mg sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamieji milteliai

Balkšvi arba šviesiai geltoni milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

REYATAZ geriamieji milteliai, vartojami derinyje su maža ritonaviro doze, kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais skiriami ŽIV-1 infekuotiems ne jaunesniems kaip 3 mėnesių ir ne mažiau kaip 5 kg sveriantiems vaikams gydyti (žr. 4.2 skyrių).

Remiantis esamais virusologiniais ir klinikiniais suaugusiųjų duomenimis, nesitikima vaistinio preparato naudoti ligoniams, kuriems nustatyti virusų štamai, atsparūs įvairiems proteazių inhibitoriams (≥ 4 PI mutacijos). Suaugusiems pacientams ir vaikams, kuriems anksčiau jau buvo taikytas gydymas, skirti REYATAZ reikia tik įvertinus individualių virusologinių rezistentiškumo tyrimų duomenis ir ligonių gydymo anamnezę (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą šiuo vaistiniu preparatu turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Ne jaunesniems kaip 3 mėnesių ir sveriantiems ne mažiau kaip 5 kg vaikams

Atazanaviro geriamųjų miltelių ir ritonaviro dozė vaikams apskaičiuojama pagal jų kūno svorį, kaip nurodyta 1 lentelėje. REYATAZ geriamuosius miltelius būtina gerti kartu su ritonaviru, valgio metu.

1 lentelė. REYATAZ geriamųjų miltelių ir ritonaviro dozės vaikams^a (ne jaunesniems kaip 3 mėnesių ir sveriantiems ne mažiau kaip 5 kg)

Kūno svoris (kg)	REYATAZ dozė kartą per parą	Ritonaviro dozė kartą per parą
Ne mažiau kaip 5, bet mažiau kaip 15	200 mg (4 paketėliai ^b)	80 mg ^c
Ne mažiau kaip 15, bet mažiau kaip 35	250 mg (5 paketėliai ^b)	80 mg ^c
Ne mažiau kaip 35	300 mg (6 paketėliai ^b)	100 mg ^d

^a Suaugusiems naudojamos rekomendacijos dėl kartu vartojamų protonų siurblio inhibitorių ir H₂ receptorių antagonistų vartojimo laiko ir maksimalių dozių taikomos ir vaikams (žr. 4.5 skyrių).

^b Kiekviename paketėlyje yra 50 mg atazanaviro.

^c Ritonaviro geriamasis tirpalas.

^d Ritonaviro geriamasis tirpalas arba kapsulės ar tabletės.

Vaikams nuo 6 metų, sveriantiems bent 15 kg ir sugebantiems nuryti kapsules, gaminamos REYATAZ kapsulės (žr. REYATAZ kapsulių preparato charakteristikų santrauką). Kai tik pacientas sugeba tinkamai nuryti kapsules, REYATAZ geriamuosius miltelius rekomenduojama pakeisti į REYATAZ kapsules.

Keičiant vartojamas farmacinės formas, gali reikėti keisti dozę. Informacijos pateikiama specifinių formų dozavimo lentelėje (žr. REYATAZ kapsulių preparato charakteristikų santrauką).

Ypatingų grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

Dozių koreguoti nereikia. REYATAZ su ritonaviru nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems atliekama hemodializė (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

REYATAZ derinio su ritonaviru poveikis pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, netirtas. Kai yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, REYATAZ su ritonaviru reikia vartoti atsargiai. REYATAZ negalima vartoti, kai yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nėštumo ir pogimdyminis laikotarpis

Antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai

Vartojant 300 mg REYATAZ ir 100 mg ritonaviro dozių derinį, atazanaviro ekspozicija gali būti nepakankama, ypač dėl to, kad atazanaviro ar viso derinio poveikis gali susilpnėti dėl organizmo atsparumo vaistiniams preparatams. Kadangi duomenų apie vaistinio preparato vartojimą nėštumo metu yra nedaug ir vaistinio preparato poveikis įvairioms nėščioms pacientėms skiriasi, siekiant užtikrinti tinkamą ekspoziciją reikia apsvarstyti terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimo galimybę.

Tikėtina, kad atazanaviro ekspozicija gali dar labiau sumažėti, kai jo skiriama kartu su atazanaviro ekspoziciją mažinančiais vaistiniais preparatais (pvz., tenofoviro dizoproksilio ar H₂ receptorių blokatoriais).

- Jei būtina vartoti tenofoviro dizoproksilio arba H₂ receptorių blokatoriaus, gali reikėti didinti dozę iki 400 mg REYATAZ su 100 mg ritonaviro, kartu stebint terapinį vaistinio preparato poveikį (žr. 4.6 ir 5.2 skyrius).
- Nėščioms pacientėms, kurios kartu vartoja tenofoviro dizoproksilio ir H₂ receptorių blokatoriaus, REYATAZ su ritonaviru skirti nerekomenduojama.

Pogimdyminis laikotarpis

Atazanaviro ekspozicijai galimai sumažėjus antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais, pirmaisiais dviem mėnesiais po gimdymo vaistinio preparato ekspozicija gali padidėti (žr. 5.2 skyrių). Todėl pogimdyminiu laikotarpiu pacienčių būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimo nepageidaujamų reakcijų pasireišimo.

- Pogimdyminiu laikotarpiu pacientės turi vadovautis tokiomis pat dozavimo rekomendacijomis, kaip ir nenėščios pacientės, įskaitant rekomendacijas dėl atazanaviro ekspoziciją įtakančių vaistinių preparatų vartojimo kartu (žr. 4.5 skyrių).

Vaikams (jaunesniems kaip 3 mėnesių amžiaus)

REYATAZ poveikis jaunesniems kaip 3 mėnesių vaikams netirtas, todėl jo vartoti nerekomenduojama atsižvelgiant į galimą branduolių geltos (*kernicterus*) riziką.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

REYATAZ geriamųjų miltelių būtina vartoti su maistu (pvz., obuolių tyrė ar jogurtu) arba gėrimais (pvz., pienu, kūdikių mišiniais ar vandeniu), jei kūdikis gali atsigerti iš taurelės. Jaunesniems kūdikiams (jaunesniems kaip 6 mėnesių amžiaus), kurie negali valgyti kieto maisto ar gerti iš taurelės, REYATAZ geriamuosius miltelius reikia sumaišyti su kūdikių mišiniu ir vartoti naudojant geriamąjį švirkštą, kuris įsigijamas vaistinėje. REYATAZ ir kūdikių mišinio vartojimas naudojant kūdikio buteliuką nerekomenduojamas, kadangi gali būti suvartota ne visa dozė.

Informacijos apie REYATAZ geriamųjų miltelių ruošimą bei vartojimą ir vartojimo instrukcijų pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojimas kartu su simvastatinu arba lovastatinu (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su PDE5 inhibitoriumi sildenafiliu tik tuo atveju, kai jo skiriama plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (žr. 4.5 skyrių). Dėl informacijos apie sildenafilio vartojimą kartu, kai jo skiriama erekcijos sutrikimui gydyti, žr. 4.4 ir 4.5 skyrius.

Vartojimas kartu su siauros terapinės platumos vaistiniais preparatais, kurie yra citochromo P450 CYP3A4 izoformos substratai (pvz., kvetiapienas, alfuzozinas, astemizolas, terfenadinas, cisapridas, pimozidas, chinidinas, lurazidonas, bepridilis, triazolamas, geriamasis midazolamas (dėl atsargumo priemonių vartojant parenterinio midazolamo žr. 4.5 skyrių), lomitapidas ir skalsių alkaloidai, ypač ergotaminas, dihidroergotaminas, ergonovinas, metilergonovinas) (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A4 induktoriai (pvz., rifampicinas, jonažolė, apalutamidas, enkorafenibas, ivosidenibas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas), nes gali sumažėti terapinis poveikis ir išsivystyti galimas atsparumas (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su grazopreviro turinčiais vaistiniais preparatais, įskaitant elbasviro / grazopreviro fiksuotų dozių deriniais (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su glekapreviro / pibrentasviro fiksuotų dozių deriniais (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

REYATAZ vartojimas kartu su ritonaviru didesnėmis nei 100 mg dozėmis kartą per parą kliniškai nėra įvertintas. Didesnės ritonaviro dozės gali pakeisti atazanaviro saugumo profilį (poveikis širdžiai, hiperbilirubinemija), todėl nerekomenduojamos. Tik tuomet, kai atazanaviro ir ritonaviro skiriama kartu su efavirenu, galima apsvarstyti ritonaviro dozės didinimą iki 200 mg kartą per parą. Tokiu atveju būtina atidžiai stebėti pacientų būklę (žr. toliau „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais“).

Pacientai sergantys kitomis ligomis

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų funkcija

Atazanaviras visų pirma metabolizuojamas kepenyse. Esant kepenų sutrikimams, buvo stebima padidėjusi jo koncentracija kraujo plazmoje (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). REYATAZ gydymo saugumas ir veiksmingumas nebuvo nustatytas pacientams esant žymiam kepenų sutrikimui. Pacientams sergantiems lėtiniu B arba C hepatitu ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, padidėja sunkių ir potencialiai mirtinų nepageidaujamų reakcijų pavojus. Tuo atveju, kai sergančius hepatitu B arba C kartu reikia gydyti antivirusiniais vaistiniais preparatais, prašome peržiūrėti atitinkamas tų vaistinių preparatų Preparatų charakteristikų santraukas (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, jau sergantiems kepenų funkcijos sutrikimais, tarp jų ir lėtiniu aktyviu hepatitu, sudėtinio antiretrovirusinio gydymo metu padažnėja kepenų funkcijos sutrikimų, todėl jie turi būti atitinkamai sekami. Jeigu atsiranda požymių, kad kepenų funkcija blogėja, reikia spręsti, ar daryti gydymo pertrauką ar jį visiškai nutraukti.

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, dozės koreguoti nereikia. Tačiau REYATAZ kartu su ritonaviru nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems atliekama hemodializė (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

QT intervalo pailgėjimas

Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas nuo REYATAZ dozės priklausantis besimptomis PR intervalo pailgėjimas. Reikia prisilaikyti atsargumo priemonių, skiriant kartu vaistinius preparatus, pailginančius PR intervalą. Pacientams, kuriems yra širdies laidumo sutrikimų (antrojo ar didesnio laipsnio atrioventrikulinė blokada arba sudėtinė Hiso pluošto kojų blokada) REYATAZ reikia vartoti atsargiai ir tik tada, jeigu laukiama nauda yra didesnė negu keliama rizika (žr. 5.1 skyrių). Ypač atsargiai REYATAZ reikia skirti su vaistiniais preparatais, galinčiais pailginti QT intervalą ir (arba) pacientams, kuriems yra rizikos faktorių (bradikardija, įgimtas pailgėjęs QT, elektrolitų balanso sutrikimas) (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius).

Hemofilija sergantys pacientai

Gauti pranešimai apie padidėjusį kraujavimą, įskaitant spontanineles hematomas odoje, hemartrozes, pacientams sergantiems A ar B hemofilija ir gydytiems proteazių inhibitoriais. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriamas VIII faktorius. Daugiau kaip pusei pacientų gydymas proteazių inhibitoriais buvo toliau tęsiamas, arba pradėtas vėl iš naujo, jeigu prieš tai buvo nutrauktas. Manoma, kad šie reiškiniai susiję su gydymu, bet veikimo mechanizmas neaiškus. Hemofilija sergantys pacientai turi žinoti, kad gali padidėti kraujavimai.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Klinikiniai tyrimai parodė, kad REYATAZ su ritonaviru sukelia mažesnę dislipidemiją, negu lopinaviras su ritonaviru tiek anksčiau negydytiems (138 tyrimas), tiek anksčiau gydytiems (045 tyrimas) pacientams (žr. 5.1 skyrių).

Hiperbilirubinemija

Gydomiems REYATAZ pacientams stebėtas grįžtamas netiesioginio (nekonjuguoto) bilirubino kiekio padidėjimas, susijęs su UDP-glukuronosyltransferazės (UGT) slopinimu (žr. 4.8 skyrių). Kepenų transaminazės kiekio padidėjimas, atsirandantis kartu su padidėjusiu bilirubino kiekiu gydomiesiems REYATAZ, turi būti diferencijuojamas su kitos etiologijos analogiškais pakitimais. Jei gelta arba sklerų pageltimas nepriimtini pacientams, reikia apsvarstyti alternatyvaus REYATAZ antiretrovirusinio gydymo galimybes. Nerekomenduojama mažinti atazanaviro dozės, nes tai gali sumažinti terapinį poveikį ir sąlygoti rezistentiškumo išsivystymą.

Indinaviro veikimas taip pat siejamas su netiesiogine (nekonjuguota) hiperbilirubinemija, priklausančia nuo UGT slopinimo. REYATAZ ir indinaviro kombinacija nebuvo tiriama, todėl šių vaistinių preparatų skyrimas kartu nerekomenduojamas. (žr. 4.5 skyrių)

Tulžies pūslės akmenligė

REYATAZ vartojusiems pacientams pastebėta tulžies pūslės akmenligės atvejų (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriuos pacientus prireikė hospitalizuoti ir skirti papildomą gydymą, o kai kuriems iš jų pasireiškė komplikacijų. Jei atsiranda tulžies pūslės akmenligės požymių ar simptomų, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikėtų laikinai ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Lėtinė inkstų liga

Vaistiniam preparatui patekus į rinką ŽIV infekuotiems pacientams gydytiems atazanaviru, su arba be ritonaviru, buvo stebėta lėtinė inkstų liga. Dideliame prospektyviniame stebėjimo tyrime buvo nustatytas ryšys tarp padažnėjusių lėtinės inkstų ligos atvejų ir kaupiamojo gydymo atazanaviru/ritonaviru poveikio ŽIV sergantiems pacientams su normaliu aGFG tyrimo pradžioje. Šis ryšys buvo stebėtas atskirai nuo tenofoviro dizoproksilio koncentracijos. Pacientų inkstų funkcija turi būti nuolat stebima viso gydymo metu (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų akmenligė

REYATAZ vartojusiems pacientams pastebėta inkstų akmenligės atvejų (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriuos pacientus prireikė hospitalizuoti ir skirti papildomą gydymą, o kai kuriems iš jų pasireiškė komplikacijų. Tam tikrais atvejais inkstų akmenligė buvo susijusi su ūminio inkstų nepakankamumo ar inkstų veiklos sutrikimo pasireiškimu. Jei atsiranda inkstų akmenligės požymių ar simptomų, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikėtų laikinai ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Buvo pranešta, kad imuninės sistemos reaktyvacijos metu pasireiškia ir autoimuninių sutrikimų (pvz., Greivso liga ir autoimunitinis hepatitas), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Odos bėrimas ir su tuo susiję sindromai

Pasireiškiantis odos bėrimas paprastai yra nesunkus ar vidutinio sunkumo makulopapulinis odos išbėrimas, kuris atsiranda per pirmąsias 3 savaites nuo REYATAZ vartojimo pradžios.

REYATAZ vartojantiems pacientams pastebėta Stevens-Johnson sindromo (SJS), daugiaformės eritemos, toksinio odos bėrimo ir su vaistinių preparatų vartojimu susijusio odos bėrimo su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (angl. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS) sindromo atvejų. Pacientams reikėtų nurodyti šių sutrikimų požymius ir simptomus bei pacientų būklę atidžiai stebėti dėl odos reakcijų pasireiškimo. Jeigu atsiranda sunkus bėrimas, REYATAZ vartojimą reikia nutraukti.

Geriausi šių reiškinių gydymo rezultatai pasiekiami, kai anksti nustatoma diagnozė ir nedelsiant nutraukiamas visų įtariamų vaistinių preparatų vartojimas. Jeigu pacientui išsivystė su REYATAZ vartojimu susiję SJS arba DRESS sindromas, REYATAZ daugiau vartoti negalima.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Nerekomenduojama skirti REYATAZ kartu su atorvastatinu (žr. 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama skirti REYATAZ kartu su nevirapinu ir efavirenu (žr. 4.5 skyrių).

Jei REYATAZ kartu su nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI) skirti reikia, reikėtų apsvastyti tiek REYATAZ, tiek ritonaviro dozės didinimą iki, atitinkamai, 400 mg ir 200 mg (skiriant kartu su efavirenu) bei atidžiai stebėti pacientų būklę.

Atazanaviras pagrindinai metabolizuojamas CYP3A4. Nerekomenduojama skirti REYATAZ kartu su ritonaviro su vaistiniais preparatais, indukuojančiais CYP3A4 (žr. 4.5 skyrių).

Erekcijos sutrikimui gydyti vartojami FDE5 inhibitoriai. REYATAZ kartu su maža ritonaviro doze vartojantiems pacientams FDE5 inhibitorių (sildenafilio, tadafafilio ar vardenafilio) erekcijos sutrikimui gydyti reikia skirti ypač atsargiai. Tikėtina, kad REYATAZ skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais, gali reikšmingai padidėti pastarųjų koncentracijos ir pasireikšti su FDE5 inhibitoriais susijusių nepageidaujamų reakcijų, pavyzdžiui, hipotenzija, regėjimo pokyčiai ir priapizmas (žr. 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama kartu su REYATAZ ir ritonaviro skirti vorikonazolo, nebent naudos ir rizikos santykio įvertinimas pagrindžia vorikonazolo vartojimą.

Tikėtina, kad daugeliui pacientų sumažės ekspozicija abiem vaistiniais preparatais, tiek vorikonazolu, tiek atazanaviro. Nedideliame pacientų, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio, kiekiui tikėtina, kad reikšmingai padidės ekspozicija vorikonazolu (žr. 4.5 skyrių).

Rekomenduojama REYATAZ/ritonaviro nevartoti kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo (Cushing) sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, rizika (žr. 4.5 skyrių).

REYATAZ/ritonavirą skiriant kartu su salmeteroliu gali dažniau pasireikšti su pastarojo preparato poveikiu susijusių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sutrikimų. Salmeterolio vartoti kartu su REYATAZ nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Atazanaviro absorbcija gali sumažėti, kai padidėja skrandžio pH, nepriklausomai nuo šios būklės priežasties.

REYATAZ nerekomenduojama skirti kartu su protonų siurblio inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių). Jei nusprendžiama, kad REYATAZ derinys su protonų siurblio inhibitoriumi būtinas, rekomenduojama atidžiai stebėti pacientą bei didinti REYATAZ dozę iki 400 mg kartu su 100 mg ritonaviro; negalima viršyti tokios protonų siurblio inhibitoriaus dozės, kuri atitinka 20 mg omeprazolo.

REYATAZ/ritonaviro vartojimas kartu su kitais hormoniniais kontraceptikais arba geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra kitokių progestagenų nei norgestimato, neištirtas; todėl reikia vengti šių preparatų vartoti kartu (žr. 4.5 skyrių).

Vaikų populiacija

Saugumas

Besimptomis PR intervalo pailgėjimas dažniau pasireiškė vaikams nei suaugusiesiems. Pranešta apie vaikams pasireiškusių besimptomės pirmojo arba antrojo laipsnio AV blokados atvejus (žr. 4.8 skyrių). Vaistinio preparato reikia atsargiai skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie

sukelia PR intervalo pailgėjimą. Vaikams, kuriems anksčiau nustatyta širdies laidžiosios sistemos sutrikimų (antrojo ar didesnio laipsnio atrioventrikulinė blokada arba sudėtinė Hiso pluošto kojytės blokada), REYATAZ reikia vartoti atsargiai ir tik tuomet, kai vaistinio preparato nauda viršija riziką. Jeigu yra klinikinių simptomų, pvz., bradikardija, rekomenduojama sekti širdies veiklą.

Veiksmingumas

Atazanaviro ir ritonaviro derinys neveiksmingas ligoniams, kuriems nustatyti virusų štamai, pasižymintys daugeliu atsparumą vaistiniams preparatams sukeliančių mutacijų.

Pagalbinės medžiagos

Fenilketonurija

REYATAZ geriamųjų miltelių sudėtyje yra saldiklio aspartamo. Aspartamas yra fenilalanino šaltinis ir gali netikti asmenims, kuriems yra fenilketonurija.

Cukriniu diabetu sergantys pacientai

REYATAZ geriamųjų miltelių paketėlyje yra 1305,15 mg sacharozės. Vartojant vaikams rekomenduojamą dozę, REYATAZ geriamuosiuose milteliuose yra 3915,45 mg sacharozės 150 mg atazanaviro dozėje, 5220,60 mg sacharozės 200 mg atazanaviro dozėje, 6525,75 mg sacharozės 250 mg atazanaviro dozėje ir 7830,90 mg sacharozės 300 mg atazanaviro dozėje. Būtina atsižvelgti cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojant REYATAZ kartu su ritonaviru, šių vaistinių preparatų metabolizmo sąveikoje gali dominuoti ritonaviras, kadangi jis yra stipresnis CYP3A4 inhibitorius nei atazanaviras. Prieš pradedant gydymą REYATAZ ir ritonaviro deriniu, reikia susipažinti su ritonaviro Preparato charakteristikų santrauka.

Atazanaviras yra metabolizuojamas kepenyse CYP3A4. Atazanaviras slopina CYP3A4. Todėl REYATAZ kartu su ritonaviru neturi būti skiriamas kartu su siauro terapinio indekso vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai (pvz., kvetiapienas, lurazidonas, alfuzosinas, astemizolas, terfenadinas, cisapridas, pimozidas, chinidinas, bepridilis, triazolamas, geriamasis midazolamas, lomitapidas ir skalsių alkaloidai, ypač ergotaminas ir dihidroergotaminas) (žr. 4.3 skyrių). REYATAZ negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra grazopreviro, įskaitant vaistinius preparatus, turinčius elbasviro/grazopreviro fiksuotų dozių derinius, dėl padidėjusios grazopreviro ir elbasviro plazmos koncentracijos ir dėl galimos alanino transaminazės (ALT) koncentracijos padidėjimo rizikos, kurią sąlygoja padidėjusi grazopreviro koncentracija (žr. 4.3 skyrių). REYATAZ negalima vartoti kartu su glekapreviro / pibrentasviro fiksuotų dozių deriniais dėl galimos alanino transaminazės (ALT) koncentracijos padidėjimo rizikos, kuri susijusi su žymiu glekapreviro ir pibrentasviro koncentracijų padidėjimu kraujo plazmoje (žr. 4.3 skyrių).

Kitokia sąveika

Atazanaviro/ritonaviro sąveika su proteazių inhibitoriais, antiretrovirusiniais preparatais (kitokiais nei proteazių inhibitoriais) ir kitais ne antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais pateikiama toliau lentelėje (padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas – „↓“, nėra pokyčių – „↔“). Jei įmanoma, skliausteliuose pateikiami 90% pasikliautinumo intervalai (PI). 2 lentelėje nurodyti klinikiniai tyrimai buvo atliekami su sveikais savanoriais, jei nenurodyta kitaip. Svarbu pažymėti, kad daug tyrimų buvo atlikta vartojant atazanaviro ir neskatinant jo farmakokinetikos kitais preparatais, o tai nėra patvirtinta atazanaviro vartojimo schema.

Atazanaviro sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, įskaitant tuos, kurių kartu vartoti negalima, išvardytos toliau pateiktoje lentelėje.

2 lentelė. REYATAZ sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
ANTI-HCV VAISTINIAI PREPARATAI		
Grazopreviro 200 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviro AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanaviro C _{max} : ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanaviro C _{min} : ↑23% (↑13% ↑134%) Grazopreviro AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazopreviro C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazopreviro C _{min} : ↑1 064% (↑696% ↑1 602%) Kartu vartojant atazanaviro/ritonaviro, grazopreviro koncentracija stipriai pakilo.	REYATAZ negalima vartoti kartu su elbasviru/grazopreviru dėl tikėtinos padidėjusios grazopreviro plazmos koncentracijos ir dėl susijusios galimos alanino transaminazės (ALT) koncentracijos padidėjimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).
Elbasviro 50 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviro AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanaviro C _{max} : ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanaviro C _{min} : ↑15% (↑2% ↑29%) Elbasviro AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasviro C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasviro C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Kartu vartojant atazanaviro/ritonaviro, elbasviro koncentracija pakilo.	
Sofosbuviro 400 mg / velpatasviro 100 mg / voksilapreviro 100 mg vienkartinė dozė* (atazanaviro 300 mg/ ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Sofosbuviro AUC : ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuviro C _{max} : ↑29% (↑9% ↑52%) Velpatasviro AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasviro C _{max} : ↑29% (↑7% ↑56%) Voksilapreviro AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voksilapreviro C _{max} : ↑342% (↑265% ↑435%) *Farmakokinetinės sąveikos trūkumo ribos 70-143% Poveikis atazanaviro ir ritonaviro ekspozicijai nėra ištirtas. Tikėtinas: Atazanaviro ↔ Ritonaviro ↔ REYATAZ / ritonaviro ir sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro tarpusavio sąveikos mechanizmas slopina OATP1B, P-gp ir CYP3A.	REYATAZ vartojimas su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra voksilapreviro, gali padidinti voksilapreviro koncentraciją. REYATAZ nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra voksilapreviro.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
Glekapreviro 300 mg / pibrentasviro 120 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg kartą per parą*)	Glecapreviro AUC : ↑553% (↑424% ↑714%) Glecapreviro C _{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) Glecapreviro C _{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentasviro AUC : ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasviro C _{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasviro C _{min} : ↑129% (↑95% ↑168%) *Atazanaviro ir ritonaviro poveikis praneštas pavartojus pirmąją glekapreviro ir pibrentasviro dozę.	REYATAZ negalima vartoti kartu su glekapreviru / pibrentasviru dėl galimos ALT koncentracijos padidėjimo rizikos, kuri susijusi su žymiu glekapreviro ir pibrentasviro koncentracijų padidėjimu kraujo plazmoje (žr. 4.3 skyrių).
ANTITROMBOCITINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Tikagreloras	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	REYATAZ nerekomenduojama vartoti kartu su tikagreloru, nes gali padidėti tikagreloro antitrombocitinis poveikis.
Klopidogrelis	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Vartoti kartu su klopidogreliu nerekomenduojama, nes gali sumažėti klopidogrelis antitrombocitinis poveikis.
Prazugrelis	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Prazugrelį vartojant kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo), dozės koreguoti nereikia.
ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Proteazių inhibitoriai:</i> Nors REYATAZ / ritonaviro vartojimas kartu su ir kitais proteazių inhibitoriais nebuvo tirtas, tačiau tikėtina, kad gali didinti kitų proteazių inhibitorių ekspoziciją. Todėl toks derinys nerekomenduojamas.		
Ritonaviro 100 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą) Tyrimai atlikti su ŽIV infekuotais pacientais.	Atazanaviro AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanaviro C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanaviro C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* *Jungtinės analizės metu buvo lyginta 300 mg atazanaviro dozė, vartojama kartu su 100 mg ritonaviro doze (n = 33), ir 400 mg atazanaviro dozė, vartojama be ritonaviro (n = 28). Atazanaviro ir ritonaviro sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas.	100 mg kartą per parą ritonaviro vartojama atazanaviro farmakokinetikai skatinti.
Indinaviras	Indinaviras, slopindamas UGT, sukelia netiesioginę (nekonjuguotą) hiperbilirubinemiją.	Nerekomenduojama skirti REYATAZ/ritonavirą kartu su indinaviru (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
<i>Nukleozidų/nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i>		
Lamivudino po 150 mg du kartus per parą + zidovudino po 300 mg du kartus per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Reikšmingo poveikio lamivudino ir zidovudino koncentracijoms nestebėta.	Kadangi ritonaviro poveikis NATI farmakokinetikai neturėtų būti žymus, šie duomenys leidžia manyti, kad skiriant REYATAZ kartu su šiais vaistiniais preparatais, pastarųjų vaistinių preparatų ekspozicija neturėtų žymiai keistis.
Abakaviras	Skiriant REYATAZ kartu su abakaviru, pastarojo ekspozicija neturėtų žymiai keistis.	
Didanozino (buferinių tablečių pavidalu) 200 mg / stavudino 40 mg, vienkartinės dozės (atazanaviro 400 mg vienkartinė dozė)	Atazanaviras, skiriamas vienu metu su didanozinu (ddI) + stavudinu (d4T) (nevalgus) Atazanaviro AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanaviro C_{max}: ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanaviro C_{min}: ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanaviras, skiriamas 1 val. po ddI+d4T (nevalgus) Atazanaviro AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanaviro C_{max}: ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanaviro C_{min}: ↔3% (↓39% ↑73%) Atazanaviro koncentracija ženkliai sumažėjo, kai jo buvo skiriama kartu su didanozinu (buferinių tablečių pavidalu) ir stavudinu. Sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas, kai dėl didanozino buferinių tablečių sudėtyje esančios rūgštį neutralizuojančios medžiagos didėja pH. Reikšmingo poveikio didanozino ir stavudino koncentracijoms nestebėta.	Didanozino reikia gerti nevalgus, 2 val. po REYATAZ (jo išgėrus valgio metu). Kartu vartojant REYATAZ, stavudino ekspozicija neturėtų žymiai keistis.
Didanozino (skrandyje neirios kapsulės) 400 mg vienkartinė dozė (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Didanozinas (valgio metu) Didanozino AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Didanozino C_{max}: ↓38% (↓48% ↓26%) Didanozino C_{min}: ↑25% (↓8% ↑69%) Reikšmingo poveikio atazanaviro koncentracijai nenustatyta, kai jo buvo skiriama kartu su skrandyje neiriomis didanozino kapsulėmis, tačiau skiriant valgio metu mažėja didanozino koncentracija.	

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
Tenofoviro dizoprosililio fumarato 300 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą) 300 mg tenofoviro dizoprosililio fumarato atitinka 245 mg tenofoviro dizoprosililio. Tyrimai atlikti su ŽIV infekuotais pacientais.	Atazanaviro AUC: ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanaviro C _{max} : ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanaviro C _{min} : ↓23% (↓43% ↑2%)* *Jungtinės kelių klinikinių tyrimų analizės metu atazanaviro / ritonaviro 300/100 mg dozė, skiriama kartu su tenofoviro dizoprosililio fumarato 300 mg (n = 39), lyginta su atazanaviro / ritonaviro 300/100 mg doze (n = 33). REYATAZ/ritonaviro derinio su tenofoviro dizoprosililio fumaratu veiksmingumas gydant anksčiau antiretrovirusiniais preparatais gydytus ligonius buvo akivaizdžiai įrodytas klinikinio tyrimo 045 metu, o derinio skiriant anksčiau negydytiems ligoniams – įrodytas klinikinio tyrimo 138 metu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Atazanaviro ir tenofoviro dizoprosililio fumarato sąveikos mechanizmas nežinomas.	Kartu vartojant tenofoviro dizoprosililio fumaratą, rekomenduojama skirti REYATAZ 300 mg kartu su 100 mg ritonaviro ir 300 mg tenofoviro dizoprosililio fumarato (visus vienu kartu valgant).
Tenofoviro dizoprosililio fumarato 300 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą) 300 mg tenofoviro dizoprosililio fumarato atitinka 245 mg tenofoviro dizoprosililio.	Tenofoviro dizoprosililio fumarato AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofoviro dizoprosililio fumarato C _{max} : ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofoviro dizoprosililio fumarato C _{min} : ↑29% (↑21% ↑36%)	Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl su tenofoviro dizoprosililio fumaratu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo, įskaitant inkstų veiklos sutrikimą.
<i>Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
Efavirenzo 600 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviras (skiriamas antroje dienos pusėje): visi vaistiniai preparatai skiriami valgio metu Atazanaviro AUC: ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanaviro C _{max} : ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanaviro C _{min} : ↓42% (↓51% ↓31%)*	Efavirenzo nerekomenduojama skirti kartu su REYATAZ (žr. 4.4 skyrių).
Efavirenzo 600 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 200 mg kartą per parą)	Atazanaviras (skiriamas antroje dienos pusėje): visi vaistiniai preparatai skiriami valgio metu Atazanaviro AUC: ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atazanaviro C _{max} : ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atazanaviro C _{min} : ↔12% (↓16% ↑49%)*/** *Kai lyginama su REYATAZ 300 mg / ritonaviro 100 mg doze vieną kartą per parą vakare, neskiriant efavirenzo. Sumažėjusi atazanaviro C _{min} gali neigiamai veikti atazanaviro veiksmingumą. Efavirenzo sąveiką su atazanaviru lemia CYP3A4 indukcija. **Remiantis anksčiau gautų duomenų palyginimu.	

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
Nevirapino po 200 mg du kartus per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą) Tyrimai atlikti su ŽIV infekuotais pacientais.	Nevirapino AUC: ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapino C _{max} : ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapino C _{min} : ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanaviro AUC: ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanaviro C _{max} : ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanaviro C _{min} : ↓59% (↓73% ↓40%)* *Kai lyginama su REYATAZ 300 mg ir ritonaviro 100 mg doze, neskiriant nevirapino. Sumažėjusi atazanaviro C _{min} gali neigiamai veikti atazanaviro veiksmingumą. Nevirapino sąveiką su atazanaviru lemia CYP3A4 indukcija.	Nevirapino nerekomenduojama skirti kartu su REYATAZ (žr. 4.4 skyrių).
<i>Integrazės inhibitoriai</i>		
Raltegraviro po 400 mg du kartus per parą (atazanaviras / ritonaviras)	Raltegraviro AUC: ↑41% Raltegraviro C _{max} : ↑24% Raltegraviro C _{12 val.} : ↑77% Sąveikos mechanizmas yra UGT1A1 slopinimas.	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
ANTIBIOTIKAI		
Klaritromicino po 500 mg du kartus per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Klaritromicino AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromicino C _{max} : ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromicino C _{min} : ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klaritromicinas 14-OH klaritromicino AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromicino C _{max} : ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromicino C _{min} : ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanaviro AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanaviro C _{max} : ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanaviro C _{min} : ↑91% (↑66% ↑121%) Sumažinus klaritromicino dozę, 14-OH klaritromicino koncentracija gali sumažėti žemiau terapinės koncentracijos lygio. Klaritromicino sąveiką su atazanaviru lemia CYP3A4 slopinimas.	Rekomendacijų dėl klaritromicino dozės mažinimo pateikti negalima, todėl REYATAZ derinį kartu su klaritromicinu reikia skirti atsargiai.
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Ketokonazolo 200 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Reikšmingo poveikio atazanaviro koncentracijai nenustatyta.	Ketokonazolo ir itraconazolo kartu su REYATAZ / ritonaviru reikėtų skirti atsargiai, didelių ketokonazolo ir itraconazolo dozių (> 200 mg per parą) skirti
Itraconazolas	Itraconazolas, kaip ir ketokonazolas, yra stiprus CYP3A4 inhibitorius bei substratas.	

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
	Remiantis PI, kurių farmakokinetika buvo stiprinama kitais preparatais, vartojimo kartu su ketokonazolu duomenimis, kai ketokonazolo AUC padidėjo 3 kartus, tikimasi, kad REYATAZ/ritonaviras padidins ketokonazolo ar itraconazolo koncentracijas.	nerekomenduojama.
Vorikonazolo po 200 mg du kartus per parą (atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą) Asmenims, kuriems yra bent vienas funkcionuojantis CYP2C19 alelis.	Vorikonazolo AUC: ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazolo C _{max} : ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazolo C _{min} : ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanaviro AUC: ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanaviro C _{max} : ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanaviro C _{min} : ↓20% (↓28% ↓10%) Ritonaviro AUC: ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonaviro C _{max} : ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonaviro C _{min} : ↓25% (↓35% ↓14%) Tikėtina, kad daugeliui pacientų, kuriems yra bent vienas funkcionuojantis CYP2C19 alelis, sumažės ekspozicija tiek vorikonazolu, tiek atazanaviru.	Vorikonazolo ir REYATAZ kartu su ritonaviru skirti nerekomenduojama, išskyrus tuos atvejus, kai naudos ir rizikos santykio įvertinimas pateisina vorikonazolo skyrimą pacientui (žr. 4.4 skyrių). Prireikus skirti gydymą vorikonazolu, jeigu įmanoma reikėtų nustatyti paciento CYP2C19 fermento genotipą. Todėl jei neišvengiama šių vaistinių preparatų skirti kartu, reikia laikytis toliau pateiktų rekomendacijų atsižvelgiant į CYP2C19 genotipą:
Vorikonazolo po 50 mg du kartus per parą (atazanaviro 300 mg/ritonaviro 100 mg kartą per parą) Asmenims, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio.	Vorikonazolo AUC: ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonazolo C _{max} : ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazolo C _{min} : ↑765% (↑571% ↑1 020%) Atazanaviro AUC: ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanaviro C _{max} : ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanaviro C _{min} : ↓31% (↓46% ↓13%) Ritonaviro AUC: ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonaviro C _{max} : ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonaviro C _{min} : ↓19% (↓35% ↑1%) Tikėtina, kad nedideliame pacientų, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio, kiekiui reikšmingai padidės ekspozicija vorikonazolu.	- rekomenduojama atidžiai stebėti pacientų, kuriems nustatytas bent vienas funkcionuojantis CYP2C19 alelis, klinikinę būklę dėl galimo abiejų vaistinių preparatų, tiek vorikonazolo (klinikinių požymių), tiek atazanaviro (virusologinės reakcijos) veiksmingumo praradimo; - rekomenduojama atidžiai stebėti pacientų, kuriems nėra funkcionuojančio CYP2C19 alelio, klinikinę būklę ir laboratorinių tyrimų pokyčius dėl galimų su vorikonazolu susijusių nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo. Jeigu genotipo ištirti neįmanoma, reikia atidžiai stebėti saugumo ir veiksmingumo rodmenis.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
Flukonazolo 200 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg kartą per parą)	REYATAZ / ritonaviro skiriant kartu su flukonazolu, atazanaviro ir flukonazolo koncentracijos reikšmingai nepakito.	Flukonazolo ir REYATAZ dozių koreguoti nereikia.
PRIEŠMIKOBAKTERINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifabutino po 150 mg du kartus per savaitę (atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Rifabutino AUC: ↑48% (↑19% ↑84%)** Rifabutino C_{max}: ↑149% (↑103% ↑206%)** Rifabutino C_{min}: ↑40% (↑5% ↑87%)** 25-O-desacetil-rifabutino AUC: ↑990% (↑714% ↑1 361%)** 25-O-desacetil-rifabutino C_{max}: ↑677% (↑513% ↑883%)** 25-O-desacetil-rifabutino C_{min}: ↑1 045% (↑715% ↑1 510%)** **Kai lyginama su vien rifabutino 150 mg kartą per parą doze. Bendrasis rifabutino ir 25-O-desacetil-rifabutino AUC: ↑119% (↑78% ↑169%). Ankstesnių tyrimų duomenimis, rifabutinas nekeitė atazanaviro farmakokinetikos.	Kai skiriama kartu su REYATAZ, rekomenduojama rifabutino dozė yra po 150 mg 3 kartus per savaitę nustatytais dienomis (pavyzdžiui, pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį). Dėl tikėtinos padidėjusios rifabutino ekspozicijos būtina atidžiau stebėti dėl su rifabutinu susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neutropeniją ir uveitą, pasireiškimą. Pacientams, kurie netoleruoja 3 kartus per savaitę vartojamos 150 mg rifabutino dozės, rekomenduojama toliau mažinti pastarojo dozę iki po 150 mg du kartus per savaitę, skiriant nustatytais dienomis. Reikia prisiminti, kad du kartus per savaitę vartojama 150 mg rifabutino dozė gali nesukelti optimalios preparato ekspozicijos, todėl gali padidėti rezistentiškumo rifamicinui ir neveiksmingo gydymo rizika. REYATAZ dozės koreguoti nereikia.
Rifampicinas	Rifampicinas yra stiprus CYP3A4 induktorius; nustatyta, kad jis 72% sumažina atazanaviro AUC rodiklį, o dėl to gydymas gali būti virusologiškai neveiksmingas bei gali išsivystyti rezistentiškumas. Mėginant kompensuoti sumažėjusią ekspoziciją didesnėmis REYATAZ ar kitų proteazės inhibitorių ir ritonaviro dozėmis, labai padidėjo kepenų reakcijų dažnis.	Rifampicino ir REYATAZ kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
ANTIPSICHOTIKAI		
Kvetiapinas	Tikėtina, kad dėl REYATAZ sukeliama CYP3A slopinimo padidės kvetiapino koncentracija.	REYATAZ draudžiama vartoti kartu su kvetiapinu, nes REYATAZ gali padidinti kvetiapino toksiškumą. Padidėjusi kvetiapino koncentracija plazmoje gali sukelti komą (žr. 4.3 skyrių).
Lurazidonas	Dėl CYP3A4 slopinimo REYATAZ gali padidinti lurazidono kiekį kraujo plazmoje.	Kartu vartoti lurazidono ir REYATAZ negalima, nes tai gali padidinti su lurazidonu susijusį toksiškumą (žr. 4.3 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį		Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
RŪGŠTINGUMĄ MAŽINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI			
H ₂ receptorių blokatoriai			
Be tenofoviro			
ŽIV infekuotiems pacientams kartu su rekomenduojama atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg doze kartą per parą		Tenofoviro nevartojantiems pacientams: jei REYATAZ 300 mg / ritonaviro 100 mg reikia skirti kartu su H ₂ -receptorių blokatoriais, negalima viršyti pastarųjų vaistinių preparatų dozės, kuri ekvivalentiška famotidino po 20 mg du kartus per parą dozei. Jei reikia skirti didesnę H ₂ -receptorių blokatoriaus dozę (pvz., famotidino po 40 mg du kartus per parą arba ekvivalentišką dozę), gali reikėti didinti REYATAZ/ritonaviro dozę nuo 300/100 mg iki 400/100 mg.	
Famotidino po 20 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC: ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanaviro C _{max} : ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanaviro C _{min} : ↔1% (↓16% ↑18%)		
Famotidino po 40 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanaviro C _{max} : ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanaviro C _{min} : ↓20% (↓31% ↓8%)		
Sveikiems savanoriams, kuriems buvo skiriama didesnė atazanaviro / ritonaviro 400/100 mg dozė kartą per parą			
Famotidino po 40 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC: ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanaviro C _{max} : ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanaviro C _{min} : ↓14% (↓32% ↑8%)		
Kartu su tenofoviro dizoprosililio fumarato 300 mg kartą per parą (atitinka 245 mg tenofoviro dizoprosililio)			
ŽIV infekuotiems pacientams kartu su rekomenduojama atazanaviro/ritonaviro 300/100 mg doze kartą per parą		Tenofoviro dizoprosililio fumarato vartojantiems pacientams: jei REYATAZ/ritonaviro ir tenofoviro dizoprosililio fumarato skiriama kartu su H ₂ -receptorių blokatoriumi, rekomenduojama didinti REYATAZ dozę iki 400 mg skiriant su 100 mg ritonaviro. Negalima viršyti dozės, ekvivalentiškos 40 mg famotidino, vartojamo du kartus per parą.	
Famotidino po 20 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC: ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanaviro C _{max} : ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanaviro C _{min} : ↓19% (↓37% ↑5%)*		
Famotidino po 40 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanaviro C _{max} : ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanaviro C _{min} : ↓25% (↓47% ↑7%)*		
ŽIV infekuotiems pacientams kartu su didesne atazanaviro / ritonaviro 400/100 mg doze kartą per parą			
Famotidino po 20 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanaviro C _{max} : ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanaviro C _{min} : ↑24% (↑10% ↑39%)*		
Famotidino po 40 mg du kartus per parą	Atazanaviro AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanaviro C _{max} : ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanaviro C _{min} : ↔1,3% (↓10% ↑15%)*		
	*Vertinant atazanaviro 300 mg kartą per parą su ritonaviro 100 mg kartą per parą ir tenofoviro dizoprosililio fumarato 300 mg vartojimą, skiriant vienkartinės visų vaistinių preparatų dozes valgio metu. Jei vertintume atazanaviro 300 mg su ritonaviro 100 mg vartojimą <i>be tenofoviro dizoprosililio fumarato</i>, tikėtina, kad atazanaviro koncentracijos papildomai sumažėtų dar maždaug 20%. Vaistinių preparatų sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas dėl H₂ blokatorių poveikyje padidėjusio skrandžio turinio pH.		

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
Protonų siurblio inhibitoriai		
Omeprazolo 40 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviras (skiriamas ryte): 2 val. po omeprazolo vartojimo Atazanaviro AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanaviro C _{max} : ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanaviro C _{min} : ↓65% (↓71% ↓59%)	REYATAZ skirti kartu su ritonaviru ir protonų siurblio inhibitoriais nerekomenduojama. Jei šis derinys neišvengiamas, rekomenduojama pacientų būklę atidžiai stebėti ir taip pat didinti REYATAZ dozę iki 400 mg su ritonaviro 100 mg; 20 mg omeprazolo atitinkančių protonų siurblio inhibitorių dozių viršyti negalima (žr. 4.4 skyrių).
Omeprazolo 20 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Atazanaviras (skiriamas ryte): 1 val. po omeprazolo vartojimo Atazanaviro AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanaviro C _{max} : ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanaviro C _{min} : ↓31% (↓46% ↓12%)* *Kai lyginama su atazanaviro 300 mg kartą per parą ir ritonaviro 100 mg kartą per parą vartojimu. AUC, C _{max} ir C _{min} sumažėjimo nekompensavo skiriama didesnė REYATAZ / ritonaviro dozė (400/100 mg kartą per parą) praėjus 12 valandų po omeprazolo vartojimo. Nors ir netirta, panašų poveikį gali sukelti ir kiti protonų siurblio inhibitoriai. Ši sumažėjusi atazanaviro ekspozicija gali neigiamai veikti jo veiksmingumą. Vaistinių preparatų sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas, nes vartojant protonų siurblio inhibitorių, didėja skrandžio pH.	
Antacidiniai preparatai		
Antacidiniai ir buferių savo sudėtyje turintys preparatai	Atazanaviro koncentracija plazmoje gali sumažėti dėl padidėjusio skrandžio pH, jei kartu su REYATAZ skiriami antacidiniai ar kiti savo sudėtyje buferių turintys preparatai.	REYATAZ reikia skirti 2 valandas prieš arba 1 valandą po antacidinių preparatų ar vaistinių preparatų, kurie savo sudėtyje turi buferių, vartojimo.
ALFA 1-ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Alfuzozinas	Gali padidėti alfuzozino koncentracija ir dėl to pasireikšti hipotenzija. Šią sąveiką lemia REYATAZ ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	REYATAZ draudžiama skirti kartu su alfuzozinu (žr. 4.3 skyrių).
ANTIKOAGULIANTAI		
Tiesiogiai veikiantys geriamieji antikoagulantai (TVGA)		
Apiksabanas Rivaroksabanas	Gali padidėti apiksabano ir rivaroksabano koncentracija, dėl ko padidėja kraujavimo pavojus. Šios tarpusavio sąveikos mechanizmas yra REYATAZ/ ritonaviro sukeltas CYP3A4 / ir P-gp slopinimas. Ritonviras yra stiprus tiek CYP3A4, tiek P-gp inhibitorius. REYATAZ yra CYP3A4 inhibitorius. P-gp slopinimo REYATAZ pajėgumas yra nežinomas ir tokios galimybės atmesti negalima.	Apiksabaną arba rivaroksabaną skirti kartu su REYATAZ ir ritonaviru nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
Dabigatranas	Gali padidėti dabigatrano koncentracija, dėl ko padidėja kraujavimo pavojus. Šios tarpusavio sąveikos mechanizmas yra P-gp slopinimas. Ritonviras yra stiprus P-gp inhibitorius. P-gp slopinimo REYATAZ pajėgumas yra nežinomas ir tokios galimybės atmesti negalima.	Dabigatraną skirti kartu su REYATAZ ir ritonaviru nerekomenduojama.
Edoksabanas	Gali padidėti edoksabano koncentracija, dėl ko padidėja kraujavimo pavojus. Šios tarpusavio sąveikos mechanizmas yra REYATAZ/ ritonaviro sukeltas P-gp slopinimas. Ritonviras yra stiprus P-gp inhibitorius. P-gp slopinimo REYATAZ pajėgumas yra nežinomas ir tokios galimybės atmesti negalima.	Edoksabaną kartu su REYATAZ reikia vartoti atsargiai. Dėl edoksabano tinkamo dozavimo rekomendacijų kartu skiriant P-gp inhibitorius, žr. edoksabano PCS 4.2 ir 4.5 skyrius.
<i>Vitamino K antagonistai</i>		
Varfarinas	Kartu vartojant REYATAZ, gali padidėti arba sumažėti varfarino koncentracija.	Kartu vartojant REYATAZ (ypač pradedant gydyti), rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).
VAISTINIAI PREPARATAI NUO EPILEPSIJOS		
Karbamazepinas	Kartu skiriant REYATAZ, dėl pasireiškiančio CYP3A4 slopinimo gali padidėti karbamazepino koncentracija kraujyje. Dėl indukuojančiojo karbamazepino poveikio negalima atmesti REYATAZ ekspozicijos sumažėjimo.	Karbamazepino kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) vartoti draudžiama, nes gali sumažėti virusologinis atsakas ir išsivystyti atsparumas (žr. 4.3 skyrių). Reikia atidžiai stebėti pacientui pasireiškiančią virusologinę reakciją.
Fenitoinas, fenobarbitalis	Kartu skiriant ritonaviro, dėl CYP2C9 ir CYP2C19 indukcijos gali sumažėti fenitoino ir (arba) fenobarbitalio koncentracijos kraujyje. Dėl fenitoino ar fenobarbitalio indukuojančio poveikio negalima atmesti REYATAZ ekspozicijos sumažėjimo galimybės.	Fenobarbitalio ir fenitoino kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) vartoti draudžiama, nes gali sumažėti virusologinis atsakas ir išsivystyti atsparumas (žr. 4.3 skyrių). Reikia atidžiai stebėti pacientui pasireiškiančią virusologinę reakciją.
Lamotriginas	Kartu skiriant lamotrigino ir REYATAZ / ritonaviro, dėl pasireiškiančios UGT1A4 indukcijos gali sumažėti lamotrigino koncentracija kraujyje.	Lamotrigino kartu su REYATAZ / ritonaviru reikia vartoti atsargiai. Jeigu toks derinys būtinas, reikia stebėti lamotrigino koncentraciją ir atitinkamai koreguoti jo dozę.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
ANTINAVIKINIAI VAISTINIAI PREPARATAI IR IMUNOSUPRESANTAI		
<i>Antinavikiniai vaistiniai preparatai</i>		
Apalutamidas	Vaistinių preparatų sąveiką lemia apalutamido sukeliama CYP3A4 indukcija ir atazanaviro / ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) vartoti draudžiama, nes gali sumažėti atazanaviro ir ritonaviro koncentracija plazmoje ir dėl to sumažėti virusologinis atsakas bei galimas atsparumas proteazės inhibitorių klasei (žr. 4.3 skyrių). Be to, apalutamido koncentracija serume gali padidėti vartojant kartu su atazanaviru / ritonaviru, todėl gali atsirasti sunkių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant traukulius.
Enkorafenibas	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Enkorafenibo kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo), vartoti draudžiama, nes gali sumažėti virusologinis atsakas, išsivystyti atsparumas, padidėti enkorafenibo koncentracija plazmoje ir dėl to gali atsirasti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, tokie kaip QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.3 skyrių).
Ivosidenibas	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Ivosidenibo kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo), vartoti draudžiama, nes gali sumažėti virusologinis atsakas, išsivystyti atsparumas, padidėti ivosidenibo koncentracija plazmoje ir dėl to gali atsirasti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, tokie kaip QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.3 skyrių).
Irinotekanas	Atazanaviras sopina UGT ir gali veikti irinotekano metabolizmą, taip padidindamas pastarojo toksiškumą.	REYATAZ skiriant kartu su irinotekanu, pacientų būklę būtina atidžiai stebėti dėl su irinotekanu susijusių nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo.
<i>Imunosupresantai</i>		
Ciklosporinas Takrolimuzas Sirolimuzas	Skiriant kartu su REYATAZ, gali padidėti šių imunosupresantų koncentracijos (dėl CYP3A4 slopinimo).	Rekomenduojama dažniau tirti šių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje, kol jos stabilizuojasi.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMĄ VEIKIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Antiaritminiai vaistiniai preparatai</i>		
Amjodaronas, sisteminio poveikio lidokainas, chinidinas	Skiriant šių vaistinių preparatų kartu su REYATAZ, gali padidėti šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracijos. Amjodarono, sisteminio poveikio lidokaino ir atazanaviro sąveiką lemia CYP3A slopinimas. Chinidinui būdingas siauras terapinio poveikio langas, todėl dėl galimo CYP3A slopinimo skiriant REYATAZ, jų skirti kartu draudžiama.	Reikia laikytis atsargumo ir, jei galima, tikrinti vaistinių preparatų terapines koncentracijas. Chinidino skirti kartu su REYATAZ / ritonaviru draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
<i>Kalcio kanalų blokatoriai</i>		
Bepridilis	REYATAZ negalima skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai ir kuriems būdingas siauras terapinio poveikio langas.	Vartoti kartu su bepridiliu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Diltiazemo 180 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Diltiazemo AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazemo C _{max} : ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazemo C _{min} : ↑142% (↑114% ↑173%) Desacetil-diltiazemo AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetil-diltiazemo C _{max} : ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetil-diltiazemo C _{min} : ↑121% (↑102% ↑142%) Reikšmingo poveikio atazanaviro koncentracijai nestebėta. Pailgėjo didžiausias PR intervalas, lyginant su vieno atazanaviro poveikiu. Diltiazemo vartojimas kartu su REYATAZ / ritonaviro deriniu netirtas. Diltiazemo ir atazanaviro sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas.	Rekomenduojama sumažinti pradinę diltiazemo dozę 50% ir, jei reikia, vėliau titruoti dozę bei stebėti EKG.
Verapamilis	Skiriant REYATAZ kartu su verapamiliu, gali padidėti pastarojo koncentracija serume (dėl CYP3A4 slopinimo).	Verapamilio kartu su REYATAZ reikia skirti atsargiai.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
KORTIKOSTEROIDAI		
Deksametazonas ir kiti kortikosteroidai (visi vartojimo būdai)	Vartojant kartu su deksametazonu ar kitais kortikosteroidais, kurie indukuoja CYP3A, gali sumažėti REYATAZ terapinis poveikis ir išsivystyti atsparumas atazanavirui ir (arba) ritonavirui. Reikia apsvarstyti kitų kortikosteroidų vartojimą. Vaistinių preparatų sąveiką lemia deksametazono sukeliama CYP3A4 indukcija ir atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	Vartojant kartu su kortikosteroidais (visais vartojimo būdais), kuriuos metabolizuoja CYP3A, ypač vartojant ilgą laiką, gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, išsivystymo rizika. Reikia apsvarstyti galimą gydymo naudą ir sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką. Jei ketinama vartoti kartu su ant odos vartojamais kortikosteroidais, kurie yra jautrūs CYP3A slopinimui, skaitykite kortikosteroido preparato charakteristikų santrauką dėl būklės ar vartojimo būdų, kurie didina jo sisteminę absorbciją.
Flutikazono propionato į nosį po 50 µg 4 kartus per parą 7 dienas (ritonaviro kapsulės po 100 mg du kartus per parą) Ir Inhaliuojamieji / į nosį vartojami kortikosteroidai	Flutikazono propionato koncentracija plazmoje ryškiai padidėjo, o endogeninio kortizolio koncentracija sumažėjo maždaug 86% (90% pasikliautinumo intervalas 82%-89%). Kai flutikazono propionato inhaliuojama, gali būti didesnis poveikis. Gauta pranešimų, kad pacientams, kurie vartojo ritonaviro ir inhaliavo ar vartojo į nosį flutikazono propionato, išryškėjo sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą; šių reiškinių taip pat gali atsirasti vartojant kitų kortikosteroidų, kuriuos metabolizuoja dalyvauja P450 3A, pvz., budezonido. Didelės flutikazono sisteminės ekspozicijos poveikis ritonaviro koncentracijai plazmoje dar nežinomas. Vaistinių preparatų sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas. Tikimasi, kad kartu vartojant REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) su kitais inhaliuojamaisiais / į nosį vartojamais kortikosteroidais poveikis bus toks pat.	Nerekomenduojama REYATAZ / ritonaviro skirti kartu su šiais gliukokortikoidais, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, nebent galima gydymo nauda viršija sisteminio gliukokortikoidų poveikio riziką (žr. 4.4 skyrių). Reikėtų apsvarstyti, ar mažinti gliukokortikoido dozę, atidžiai stebint jo vietinį ir sisteminį poveikį, ar skirti kito gliukokortikoido, kuris nėra CYP3A4 substratas (pvz., beklometazono). Be to, jei gydymas gliukokortikoidais nutraukiamas, gali prireikti dozę laipsniškai mažinti per ilgesnį laikotarpį. Kartu vartojant inhaliuojamuosius / į nosį vartojamus kortikosteroidus ir REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) gali padidėti inhaliuojamųjų / į nosį vartojamų kortikosteroidų koncentracija plazmoje. Vartoti reikia atsargiai. Apsvarstykite inhaliuojamųjų / į nosį vartojamų kortikosteroidų alternatyvas, ypač jei vartojama ilgą laiką.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
EREKCIJOS SUTRIKIMAMS GYDYTI VARTOJAMI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>FDE5 inhibitoriai</i>		
Sildenafilis, tadalafilis, vardenafilis	Sildenafilis, tadalafilis ir vardenafilis metabolizuojami CYP3A4. Skiriant kartu su REYATAZ, gali padidėti FDE5 inhibitorių koncentracijos ir padaugėti su FDE5 inhibitoriais susijusių nepageidaujamų reiškinių, tarp jų hipotenzija, regėjimo sutrikimai, priapizmas. Šią sąveiką lemia CYP3A4 slopinimas.	Pacientus reikia įspėti apie galimą tokių šalutinį poveikį, jeigu jie kartu su REYATAZ erekcijos sutrikimams gydyti vartoja FDE5 inhibitorių (žr. 4.4 skyrių). Dėl išsamesnės informacijos apie REYATAZ vartojimą kartu su sildenafiliu taip pat žiūrėkite šioje lentelėje skyrių PLAUCIŲ ARTERINEI HIPERTENZIJAI GYDYTI VARTOJAMI VAISTINIAI PREPARATAI.
GONADOTROPINĄ ATPALAUDUOJANČIO HORMONO (GnRH) RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Elagoliksas	Tikėtinas sąveikos mechanizmas yra elagolikso ekspozicijos padidėjimas, esant CYP3A4 slopinimui atazanaviru ir (arba) ritonaviru.	Elagolikso 200 mg du kartus per parą kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) vartoti ilgiau kaip 1 mėnesį nerekomenduojama dėl galimos nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip kaulų masės nykimas ir kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, rizikos. Sumažinkite elagolikso dozę iki 150 mg vieną kartą per parą, jei vartojama kartu su REYATAZ (su ritonaviru arba be jo) iki 6 mėnesių.
KINAZĖS INHIBITORIAI		
Fostamatinibas	Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeliamas CYP3A4 slopinimas.	Kartu vartojant fostamatinibą ir REYATAZ (su ritonaviru arba be jo), gali padidėti fostamatinibo aktyviojo metabolito R406 koncentracija plazmoje. Stebėkite, ar dėl R406 ekspozicijos neatsiranda su doze susijusių nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip toksinis poveikis kepenims ir neutropenija. Gali reikėti sumažinti fostamatinibo dozę.
AUGALINIAI PREPARATAI		
Jonažolė (Hypericum perforatum)	Jonažolės preparatų vartojant kartu su REYATAZ, gali žymiai sumažėti atazanaviro koncentracija plazmoje. Tai gali priklausyti nuo CYP3A4 indukcijos. Dėl to gali nepasireikšti terapinis poveikis ir išsivystyti sukėlėjo atsparumas (žr. 4.3 skyrių).	REYATAZ draudžiama vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės.

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolio 25 µg + norgestimatas (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Etinilestradiolio AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Etinilestradiolio C_{max}: ↓16% (↓26% ↓5%) Etinilestradiolio C_{min}: ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimato AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimato C_{max}: ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimato C_{min}: ↑102% (↑77% ↑131%) Nors skiriant vien tik atazanaviro, dėl jo poveikyje pasireiškiančio ir UGT, ir CYP3A4 slopinimo, etinilestradiolio koncentracija padidėjo, tačiau skiriant atazanaviro ir ritonaviro derinio, dėl bendro jų poveikio, etinilestradiolio koncentracija sumažėja (tai pasireiškia dėl indukuojančio ritonaviro poveikio). Dėl padidėjusios progestino ekspozicijos gali pasireikšti susijusių nepageidaujamų poveikių (pvz., rezistentiškumas insulinui, dislipidemija, spuogai bei tepimas) ir dėl to pacientės gali nesilaikyti vaistinio preparato vartojimo režimo.	Jei geriamųjų kontraceptikų vartojama kartu su REYATAZ / ritonaviru, rekomenduojama, kad geriamojo kontraceptiko sudėtyje būtų mažiausiai 30 µg etinilestradiolio ir kad pacientei būtų priminta, jog griežtai laikytis tokio kontraceptiko dozavimo režimo. REYATAZ / ritonaviro vartojimas kartu su kitais hormoniniais kontraceptikais arba geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra kitokių progestogenų nei norgestimato, neiširtas; todėl reikia vengti šių preparatų vartoti kartu. Tokiu atveju rekomenduojama naudoti alternatyvius patikimus kontracepcijos metodus.
Etinilestradiolio 35 µg + noretindronas (400 mg atazanaviro 1 kartą per parą)	Etinilestradiolio AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Etinilestradiolio C_{max}: ↑15% (↓1% ↑32%) Etinilestradiolio C_{min}: ↑91% (↑57% ↑133%) Noretindrono AUC: ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindrono C_{max}: ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindrono C_{min}: ↑262% (↑157% ↑409%) Dėl padidėjusios progestino ekspozicijos gali pasireikšti susijusių nepageidaujamų poveikių (pvz., rezistentiškumas insulinui, dislipidemija, spuogai bei tepimas) ir dėl to pacientės gali nesilaikyti vaistinio preparato vartojimo režimo.	
LIPIDUS MODIFIKUOJANČIOS MEDŽIAGOS		
<i>HMG-CoA reduktazės inhibitoriai</i>		
Simvastatinas Lovastatinas	Simvastatino ir lovastatino metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A4. Todėl šių vaistinių preparatų skiriant kartu su REYATAZ, gali padidėti jų koncentracijos.	Draudžiama skirti simvastatino ar lovastatino kartu su REYATAZ, nes padidėja miopatijos, taip pat ir rabdomiolizės pavojus (žr. 4.3 skyrių).
Atorvastatinas	Vartojant atorvastatino (kurį metabolizuoja CYP3A4) taip pat gali padidėti miopatijos ir rabdomiolizės pasireiškimo rizika.	Nerekomenduojama atorvastatino skirti kartu su REYATAZ. Jeigu neabejotinai būtina vartoti atorvastatino, reikia skirti mažiausią galimą atorvastatino dozę ir atidžiai stebėti dėl su saugumu susijusių reiškinių (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
Pravastatinas Fluvastatinas	Nors sąveika netirta, tačiau kartu su proteazių inhibitoriais vartojant pravastatino arba fluvastatino, gali padidėti pastarųjų ekspozicija. Pravastatino nemetabolizuoja CYP3A4. Fluvastatiną iš dalies metabolizuoja CYP2C9.	Reikia skirti atsargiai.
<i>Kitos lipidus modifikuojančios medžiagos</i>		
Lomitapidas	Lomitapido metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A4 ir jį skiriant kartu su REYATAZ ir ritonaviru, lomitapido koncentracija gali padidėti.	Draudžiama skirti lomitapido kartu su REYATAZ ir ritonaviru, nes reikšmingai padidėja transaminazių aktyvumas ir hepatotoksiškumas (žr. 4.3 skyrių).
INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAI		
Salmeterolis	Skiriant kartu su REYATAZ, gali padidėti salmeterolio koncentracija ir padaugėti su salmeterolio poveikiu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	Salmeterolio vartoti kartu su REYATAZ nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
OPIOIDAI		
Buprenorfino, kartą per parą, stabili palaikomoji dozė (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Buprenorfino AUC: ↑67% Buprenorfino C _{max} : ↑37% Buprenorfino C _{min} : ↑69% Norbuprenorfino AUC: ↑105% Norbuprenorfino C _{max} : ↑61% Norbuprenorfino C _{min} : ↑101% Vaistinių preparatų sąveiką lemia CYP3A4 ir UGT1A1 slopinimas. Kartu vartojant ritonavirą, atazanaviro koncentracija reikšmingai nepakito.	Kartu skiriant REYATAZ su ritonaviru, būtina kliniškai stebėti dėl sedacijos ir kognityvinės disfunkcijos reiškinių. Gali reikėti mažinti buprenorfino dozę.
Metadono, stabili palaikomoji dozė (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Reikšmingos įtakos metadono koncentracijai nenustatyta. Atsižvelgiant į žinomas duomenis, kad nedidelė ritonaviro dozė (po 100 mg du kartus per parą) reikšmingai neveikia metadono koncentracijos, vaistinių preparatų sąveikos neturėtų būti, jei metadono skiriama kartu su REYATAZ.	Metadono skiriant kartu su REYATAZ, dozių koreguoti nereikia.
PLAUČIŲ ARTERINEI HIPERTENZIJAI GYDYTI VARTOJAMI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>FDE5 inhibitoriai</i>		
Sildenafilis	Skiriant kartu su REYATAZ, gali padidėti FDE5 inhibitorių koncentracijos ir padaugėti su FDE5 inhibitoriais susijusių nepageidaujamų reiškinių. Vaistinių preparatų sąveiką lemia atazanaviro ir (arba) ritonaviro sukeltas CYP3A4 slopinimas.	Saugi ir veiksminga sildenafilio dozė plaučių arterinei hipertenzijai gydyti, šio vaistinio preparato skiriant kartu su REYATAZ, nebuvo nustatyta. Draudžiama kartu skirti sildenafilio, kai jo vartojama plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (žr. 4.3 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinį poveikį	Sąveika	Skyrimo kartu rekomendacijos
RAMINAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Benzodiazepinai</i>		
Midazolamas Triazolamas	Midazolamas ir triazolamas daugiausia metabolizuojami CYP3A4. Skiriant kartu su REYATAZ, gali žymiai padidėti šių benzodiazepinų koncentracijos. Benzodiazepinų vartojimo kartu su REYATAZ sąveikos tyrimų neatlikta. Remiantis duomenimis, gautais vartojant kitų CYP3A4 inhibitorių, tikėtina, kad skiriant geriamojo midazolamo, jo koncentracija plazmoje bus žymiai didesnė. Duomenys, gauti skiriant kitų proteazių inhibitorių kartu su parenteriniu midazolamu, rodytų galimą 3-4 kartus padidėjusią pastarojo koncentraciją plazmoje.	REYATAZ draudžiama skirti kartu su triazolamu ar geriamuoju midazolamu (žr. 4.3 skyrių), o kartu su parenteriniu midazolamu REYATAZ reikia skirti atsargiai. Jei REYATAZ vartojama kartu su parenteriniu midazolamu, šį derinį reikia skirti intensyvios terapijos ar panašiam skyriuje, kad būtų užtikrinta, jog paciento būklė bus atidžiai stebima, o pasireiškęs galimas kvėpavimo slopinimas ir (arba) pailgėjusi sedacija bus tinkamai gydomi. Reikia tinkamai koreguoti midazolamo dozę, ypač kai skiriamos kartotinės šio vaistinio preparato dozės.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nedidelis kiekis duomenų (apie 300-1000 nėštumų baigtis) nerodo atazanaviro poveikio apsigimimams. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima svarstyti REYATAZ vartojimą nėštumo metu tik tuo atveju, jeigu galima nauda pateisintų potencialią riziką.

Klinikinio tyrimo AI424-182 metu REYATAZ / ritonaviro (300/100 mg arba 400/100 mg) kartu su zidovudinu / lamivudinu buvo skiriama 41 nėščiai moteriai antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru. Šešioms iš 20 (30%) moterų, kurioms buvo skiriama REYATAZ / ritonaviro 300/100 mg, bei 13 iš 21 (62%) moterų, kurioms buvo skiriama REYATAZ / ritonaviro 400/100 mg, pasireiškė 3-4 laipsnio hiperbilirubinemija. Klinikinio tyrimo AI424-182 metu pieno rūgšties acidozės atvejų nenustatyta.

Tyrimo metu tirta 40 kūdikių, kuriems buvo skirtas profilaktinis gydymas antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (išskyrus REYATAZ) ir kuriems gimdymo metu ir (arba) per pirmuosius 6 mėnesius po gimimo ŽIV-1 DNR nebuvo nustatyta. Trims iš 20 kūdikių (15%), kurių motinos buvo gydytos REYATAZ / ritonaviru 300/100 mg, bei keturiems iš 20 kūdikių (20%), kurių motinos buvo gydytos REYATAZ / ritonaviru 400/100 mg, pasireiškė 3-4 laipsnio hiperbilirubinemija. Patologinės geltos atvejų nenustatyta, o šešiams iš 40 kūdikių šio tyrimo metu buvo skirta fototerapija (ilgiausiai 4 dienas). Nebuvo gauta pranešimų apie naujagimiams pasireiškusių branduolių geltos (kernicterus) atvejus.

Informacija apie dozavimo rekomendacijas pateikiama 4.2 skyriuje, o apie farmakokinetikos duomenis – 5.2 skyriuje.

Nėra žinoma, ar skiriant REYATAZ motinai nėštumo metu sustiprės fiziologinė hiperbilirubinemija ir ar tai sukels naujagimių ir kūdikių branduolių geltą. Reikia apsvarstyti papildomos stebėsenos galimybę priešgimdyvinio laikotarpio metu.

Žindymas

Atazanaviro buvo rasta motinos piene. Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Su žiurkėmis atlikto poveikio vaisingumui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi ikiklinikinio tyrimo duomenimis, dėl atazanaviro vartojimo pakito rujos cikliškumas, tačiau poveikio poravimuisi ir vaisingumui nepasireiškė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientai turi būti informuojami, kad gydant REYATAZ galimas galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

REYATAZ saugumas buvo vertinamas derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 1 806 suaugusieji, kuriems buvo skiriama REYATAZ 400 mg kartą per parą (1 151 pacientas, vidutinė gydymo trukmė buvo 52 savaitės, o didžiausia gydymo trukmė – 152 savaitės) arba REYATAZ 300 mg derinyje su ritonaviro 100 mg doze kartą per parą (655 pacientai, vidutinė gydymo trukmė buvo 96 savaitės, o didžiausia gydymo trukmė – 108 savaitės).

Nepageidaujamos reakcijos atitiko ligonių, vartojusių REYATAZ 400 mg kartą per parą, ir ligonių, vartojusių REYATAZ 300 mg derinyje su ritonaviro 100 mg doze kartą per parą, grupėse.

Tik gelta ir padidėjęs bilirubino kiekis REYATAZ ir ritonaviro derinio grupėje buvo stebėti dažniau.

Pacientų, vartojusių REYATAZ 400 mg kartą per parą arba REYATAZ 300 mg ir 100 mg ritonaviro derinį kartą per parą, grupėse buvo stebėtos tik tokios labai dažnos nepageidaujamos įvairaus sunkumo reakcijos, kurias bent kiek galima sieti su gydymo schemeje esančiu REYATAZ ir vienu ar daugiau NATI: pykinimas (20%), viduriavimas (10%) ir gelta (13%). Ligonų, gydytų REYATAZ 300 mg su ritonaviro 100 mg grupėje, gelta pasireiškė 19% atvejų. Daugeliu atvejų gelta pastebėta nuo gydymo pradžios praėjus kelioms dienoms ar keliems mėnesiams (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniam preparatui patekus į rinką ŽIV infekuotiems pacientams gydytiems atazanaviru, su arba be ritonaviro, buvo stebėta lėtinė inkstų liga. Dideliame prospektyviniame stebėjimo tyrime buvo nustatytas ryšys tarp padažnėjusių lėtinės inkstų ligos atvejų ir kaupiamojo gydymo atazanaviru/ritonaviru poveikio ŽIV sergantiems pacientams su normaliu apskaičiuotu glomerulų filtracijos greičiu (aGFG) tyrimo pradžioje. Šis ryšys buvo stebėtas atskirai nuo tenofoviro dizoproksilio koncentracijos. Pacientų inkstų funkcija turi būti nuolat stebima viso gydymo metu (žr. 4.4 skyrių).

Informacija apie nepageidaujamas reakcijas lentelėje

REYATAZ sukeliamos nepageidaujamos reakcijos įvertintos remiantis klinikinių tyrimų saugumo duomenimis ir vartojimo patirtimi vaistiniui preparatui patekus į rinką. Nepageidaujamo poveikio dažniai nurodyti naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	nedažni: padidėjęs jautrumas.
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	nedažni: sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris, anoreksija, padidėjęs apetitas.
<i>Psichikos sutrikimai</i>	nedažni: depresija, dezorientacija, nerimas, nemiga, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai.
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	dažni: galvos skausmas; nedažni: periferinė neuropatija, sinkopė, amnezija, svaigulys, mieguistumas, sutrikęs skonis.
<i>Akių sutrikimai</i>	dažni: sklerų pageltimas.
<i>Širdies sutrikimai</i>	nedažni: <i>torsades de pointes</i> ^a (dvikryptė daugiaformė skilvelinė tachikardija); reti: pailgėjęs QTc intervalas ^a , edema, palpitacija.
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	nedažni: hipertenzija.
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	nedažni: dusulys.
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	dažni: vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, pykinimas, dispepsija; nedažni: pankreatitas, gastritas, vidurių pūtimas, opinis stomatitas, flatulencija, sausa burna.
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	dažni: gelta; nedažni: hepatitas, tulžies pūslės akmenligė ^a , cholestazė ^a ; reti: hepatosplenomegalija, cholecistitas ^a .
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	dažni: bėrimas; nedažni: daugiaformė eritema ^{a,b} , toksinis odos bėrimas ^{a,b} , su vaistinių preparatų vartojimu susijusio odos bėrimo su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (DRESS) sindromas ^{a,b} , angioneurozinė edema ^a , dilgėlinė, alopecija, niežulys; reti: Stevens-Johnson sindromas ^{a,b} , vezikulobulozinis bėrimas, egzema, vazodilatacija.
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	nedažni: raumenų atrofija, artralgija, mialgija; reti: miopatija.
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	nedažni: inkstų akmenligė, hematurija, proteinurija, dažnas šlapinimasis, intersticinis nefritas, lėtinė inkstų liga ^a ; reti: inkstų skausmas.
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	nedažni: ginekomastija.
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	dažni: nuovargis; nedažni: skausmas krūtinėje, negalavimas, karščiavimas, astenija; reti: sutrikusi eisena.

^a Šios nepageidaujamos reakcijos nustatytos poregistracinio vaistinio preparato saugumo stebėjimo metu, tačiau jų pasireiškimo dažnis įvertintas statistiškai apskaičiuavus ir atsižvelgus į bendrąjį REYATAZ vartojusių pacientų skaičių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų ir kitų žinomų klinikinių tyrimų metu (n = 2321).

^b Išsamiau žr. kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinime.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Odos bėrimas ir su tuo susiję sindromai

Pasireiškiantis odos bėrimas paprastai yra nesunkus ar vidutinio sunkumo makulopapulinis odos išbėrimas, kuris atsiranda per pirmąsias 3 savaites nuo REYATAZ vartojimo pradžios.

REYATAZ vartojantiems pacientams pastebėta Stevens-Johnson sindromo (SJS), daugiaformės eritemos, toksinio odos bėrimo ir su vaistinių preparatų vartojimu susijusio odos bėrimo su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (DRESS) sindromo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinių tyrimų pakitimai

Gydant REYATAZ su vienu ar daugiau NATI, dažniausiai padidėja bendras bilirubinas, daugiausia padidėja netiesioginis [nekonjuguotas] bilirubinas (87% 1, 2, 3 arba 4 laipsnio). 3 arba 4 laipsnio bendro bilirubino padidėjimas buvo atžymėtas 37% atvejų (6% - 4-jo laipsnio). 53% anksčiau jau gydytų ligonių, kuriems skirta REYATAZ 300 mg ir ritonaviro 100 mg derinio kartą per parą vidutiniškai 95 savaites, nustatyta 3-4 laipsnio bendro bilirubino padidėjimas. Tarp anksčiau negydytų ligonių, kuriems skirta REYATAZ 300 mg ir ritonaviro 100 mg derinio kartą per parą vidutiniškai 96 savaites, 48% nustatyta 3-4 laipsnio bendro bilirubino padidėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Kiti žymesni klinikinių laboratorinių tyrimų pakitimai (3-jo arba 4-jo laipsnio) nustatyti $\geq 2\%$ pacientų, gydytų REYATAZ kartu su vienu ar daugiau NATI: kreatinkinazės aktyvumo padidėjimas (7%), alanino aminotransferazės/serumo glutamino-piruvato transaminazės (ALT/SGPT) aktyvumo padidėjimas (5%), neutrofilų kiekio sumažėjimas (5%), aspartataminotransferazės/serumo glutamino-oksaloacto transaminazės (AST/SGOT) aktyvumo padidėjimas (3%) ir lipazės aktyvumo padidėjimas (3%).

Dviem procentams pacientų, gydytų REYATAZ, tuo pačiu metu nustatyta ir 3-4 laipsnio ALT/AST, ir 3-4 laipsnio bendro bilirubino padidėjimas.

Vaikų populiacija

Nuo 3 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus vaikų vidutinė gydymo REYATAZ (vartota arba geriamųjų miltelių, arba kapsulių) trukmė klinikinio tyrimo AI424-020 metu buvo 115 savaičių. Šio tyrimo metu gauti vaistinio preparato saugumo savybių duomenys buvo iš esmės panašūs į suaugusiųjų tyrimų duomenis. Gauta pranešimų apie vaikams pasireiškusių besimptomės pirmojo laipsnio (23%) ir antrojo laipsnio (1%) atrioventrikulinės blokados atvejus. Dažniausiai praneštas laboratorinių tyrimų rodiklių nukrypimas REYATAZ vartojusiems vaikams buvo padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija ($\geq 2,6$ karto virš viršutinės normos ribos, 3-4 sunkumo laipsnio), tai pasireiškė 45% pacientų.

Klinikinių tyrimų AI424-397 ir AI424-451 metu nuo 3 mėnesių iki mažiau kaip 11 metų amžiaus vaikų gydymo REYATAZ geriamaisiais milteliais vidutinė trukmė buvo 80 savaičių. Mirčių atvejų nebuvo. Šių tyrimų metu nustatytos saugumo savybės apskritai atitiko ankstesnių vaikų ir suaugusiųjų tyrimų metu nustatytas savybes. Dažniausiai praneštas laboratorinių tyrimų rodiklių nukrypimas REYATAZ geriamųjų miltelių vartojusiems vaikams buvo padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija ($\geq 2,6$ karto virš viršutinės normos ribos, 3-4 sunkumo laipsnio; 16%) ir padidėjęs amilazės aktyvumas (3-4 sunkumo laipsnio; 33%), paprastai nesusijęs su kasa. Šių tyrimų metu padidėjęs ALT aktyvumas vaikams nustatytas dažniau negu suaugusiesiems.

Kitos ypatingos pacientų grupės

Pacientai, papildomai infekuoti hepatito B ir (arba) hepatito C virusu

Iš 1 151 ligonio, gydyto 400 mg atazanaviro kartą per parą, 177 pacientai dar sirgo lėtiniu B ar C hepatitu. Iš 655 ligonių, gydytų 300 mg atazanaviro ir 100 mg ritonaviro deriniu kartą per parą, 97 pacientai dar sirgo lėtiniu B ar C hepatitu. Tokiems papildomai infekuotiems pacientams pradinis

kepenų transaminazės aktyvumas greičiausiai jau buvo padidėjęs, skirtingai nuo pacientų, nesergančių lėtiniu virusiniu hepatitu. Bilirubino padidėjimo atvejų dažnio skirtumų tarp sergančių ir nesergančių virusiniu hepatitu ligonių nenustatyta. Ūminio hepatito gydymo dažnumas arba transaminazių aktyvumo padidėjimas papildomai infekuotiems pacientams buvo panašus REYATAZ ir palyginamojoje grupėje (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Patirtis apie ūminį REYATAZ perdozavimą yra ribota. Sveiki savanoriai yra vartoję vienkartinės iki 1.200 mg dydžio dozes, tačiau jokių nepalankių poveikių simptomų nebuvo stebėta. Vartojant dideles dozes, padidėja vaistinio preparato ekspozicija, ir dėl to gali atsirasti gelta, dėl netiesioginio (nekonjuguoto) bilirubino kiekio padidėjimo (su tuo susijusių kepenų funkcinių tyrimų pakitimų nestebėta) ar PR intervalo pailgėjimas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Perdozavus REYATAZ gydymui reikia taikyti bendras palaikomąsias priemones, stebėti paciento gyvybines funkcijas, sekti elektrokardiogramą (EKG) ir paciento klinikinę būklę. Jei reikia, galima pašalinti nerezorbuotą atazanavirą, sukeliant vėmimą ar plaunant skrandį. Nerezorbuoto vaistinio preparato dalį galima pašalinti aktyvuota anglimi. Perdozavus REYATAZ nėra specifinio priešnuodžio. Kadangi atazanaviras labiausiai metabolizuojamas kepenyse ir smarkiai jungiasi su baltymais, vargu ar dializė padėtų šalinant šį vaistinį preparatą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai preparatai, proteazių inhibitoriai, ATC kodas – J05AE08.

Veikimo mechanizmas

Atazanaviras yra azapeptidas ŽIV-1 proteazių inhibitorius (PI). Šis junginys selektyviai slopina viruso specifinio Gag-Pol baltymo gamybą ŽIV-1 infekuotose ląstelėse. Taip trukdoma formuotis subrendusiems vibrionams ir infekuoti kitas ląsteles.

Antivirusinis poveikis in vitro. Atazanaviras slopina ŽIV-1 (įskaitant visus ištirtus potipius) ir ŽIV-2 virusus ląstelių kultūrose.

Rezistentiškumas

Antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais negydytiems suaugusiems ligoniams

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems anksčiau antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais negydytiems ligoniams, kuriems buvo skirtas gydymas atazanaviru neskatinant jo farmakokinetikos kitais preparatais, I50L substitucija (kartais kartu su A71V pasikeitimu) yra rezistentiškumo atazanavirui požymis. Rezistentiškumo atazanavirui laipsnis svyravo nuo 3,5 iki 29 kartų, o fenotipinio kryžminio rezistentiškumo kitiems PI preparatams nebuvo stebėta. Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems anksčiau antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais negydytiems ligoniams, kuriems buvo skirtas gydymas atazanaviru skatinant jo farmakokinetiką kitais preparatais, I50L substitucijos nebuvo nustatyta nė vienam pacientui, kai nebuvo ir pradinių rezistentiškumą PI sukeliančių substitucijų. N88S substitucija retai stebima pacientams, kuriems gydymas atazanaviru (kartu su ritonaviru ar be jo) virusologiškai buvo neveiksmingas. Klinikinių tyrimų duomenimis, N88S

substitucija pati savaime nevisada lemia fenotipinį rezistentiškumą atazanavirui ar dėsningai neįtakoja klinikinio veiksmingumo, nors ji gali prisidėti prie sumažėjusio jautrumo atazanavirui, kai pasireiškia kartu su kitomis proteazių substitucijomis.

3 lentelė. Naujai nustatytos substitucijos anksčiau negydytiems pacientams, kuriems gydymas atazanaviru ir ritonaviru yra neveiksmingas (138 tyrimas, 96 savaitių trukmės)

Dažnis	Naujai nustatytos PI substitucijos (n = 26) ^a
> 20%	nenustatyta
10-20%	nenustatyta

^a Pacientų su poriniu genotipu skaičius, kuriems gydymas virusologiškai buvo neveiksmingas (ŽIV RNR $\geq$ 400 kopijų/ml).

M184I/V substitucija nustatyta, atitinkamai, 5 iš 26 REYATAZ / ritonaviru gydytų pacientų ir 7 iš 26 lopinaviru / ritonaviru gydytų pacientų, kuriems gydymas virusologiškai buvo neveiksmingas.

Antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais gydytiems suaugusiems ligoniams

009, 043 ir 045 klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais gydytiems ligoniams, 100 virusinių kultūrų, išskirtų iš pacientų, virusologiškai nereagavusių į gydymą atazanaviru (įskaitant gydymą vienu atazanaviru, atazanaviru su ritonaviru ir atazanaviru su sakvinaviru), buvo nustatytas išsivystęs rezistentiškumas atazanavirui. Iš 60 kultūrų, išskirtų iš ligonių, gydytų atazanaviru arba atazanaviru su ritonaviru, 18 (30%) nustatytas I50L fenotipas (aprašytas anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytiems ligoniams).

4 lentelė. Naujai nustatytos substitucijos anksčiau gydytiems pacientams, kuriems gydymas atazanaviru ir ritonaviru yra neveiksmingas (045 tyrimas, 48 savaitių trukmės)

Dažnis	Naujai nustatytos PI substitucijos (n = 35) ^{a,b}
> 20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

^a Pacientų su poriniu genotipu skaičius, kuriems gydymas virusologiškai buvo neveiksmingas (ŽIV RNR $\geq$ 400 kopijų/ml).

^b Dešimčiai pacientų buvo pradinis fenotipinis rezistentiškumas atazanavirui ir ritonavirui (genų ekspresijos pokytis [fold change – FC] $>$ 5,2). FC jautrumas ląstelių kultūroje, lyginant su įprastai nustatomais virusais, buvo įvertintas naudojant PhenoSense™ metodiką (Monogram Biosciences, Pietų San Franciskas, Kalifornija, JAV).

Vertinant 045 tyrime dalyvavusių anksčiau gydytų pacientų populiaciją, nė viena iš naujai nustatytų substitucijų (žr. 4 lentelę) nėra specifinė atazanavirui, tai gali rodyti paaiškėjusį paslėptą rezistentiškumą atazanavirui ir ritonavirui.

Antiretrovirusiniais preparatais gydytų ligonių rezistentiškumas atsiranda dažniausiai dėl reikšmingų ir nereikšmingų anksčiau aprašytų rezistentiškumą sukeliančių substitucijų susikaupimo, tai turi įtakos ir rezistentiškumui proteazių inhibitoriams.

Klinikiniai rezultatai

Antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais negydytiems suaugusiems ligoniams

138 tyrimas yra tarptautinis, randomizuotas, atviras, daugiacentrinis, prospektyvinis klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 883 antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais anksčiau negydyti pacientai. Tyrimo metu buvo lyginama REYATAZ / ritonaviro (300 mg / 100 mg kartą per parą) derinys su lopinaviro / ritonaviro (po 400 mg / 100 mg du kartus per parą) deriniu; kiekvienas iš šių derinių skirtas kartu su fiksuota tenofoviro dizoproksilio fumarato ir emtricitabino derinio doze (300 mg / 200 mg tabletės kartą per parą). REYATAZ / ritonaviro grupėje nustatytas panašus (neprastesnis) priešvirusinis poveikis, lyginant su lopinaviro / ritonaviro grupe ir vertinant pagal pacientų, kuriems 48 savaitę ŽIV RNR buvo $<$ 50 kopijų/ml, santykį (žr. 5 lentelę).

Duomenų analizė po 96 gydymo savaitių įrodė priešvirusinio poveikio patvarumą (žr. 5 lentelę).

Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 214 ląstelių/mm³ (svyravo nuo 2 iki 810 ląstelių/mm³), o vidutinė pradinė ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje buvo 4,94 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 2,6 iki 5,88 log₁₀ kopijų/ml). REYATAZ / ritonaviro grupėje antivirusinis veiksmingumas buvo panašus (ne blogesnis), palyginti su veiksmingumu lopinaviro / ritonaviro grupėje, vertinant dalį pacientų, kuriems po 48 savaičių ŽIV RNR buvo < 50 kopijų/ml: 78% pacientų REYATAZ / ritonaviro grupėje, palyginti su 76% lopinaviro / ritonaviro grupėje (ATV/RTV-LPV/RTV skirtumo įvertinimas: 1,7% [95% PI, -3,8%, 7,1%] pagal patvirtinto virusologinio atsako apibūdinimą (angl. „Confirmed Virologic Response“, CVR): Nebaigę gydymo = Nesėkmingas gydymas (angl. „Non Completer“ = „Failure“, NC = F).

Pagal protokolinę analizę, į kurią buvo neįtraukti gydymo nebaigę pacientai (t. y. pacientai, kurie gydymą nutraukė prieš 48 savaitės ŽIV RNR vertinimą) ir pacientai, kuriems buvo didelių nukrypimų nuo protokolo, dalis pacientų, kuriems po 48 savaičių ŽIV RNR buvo < 50 kopijų/ml, buvo 86% (338/392) REYATAZ / ritonaviro grupėje ir 89% (332/372) lopinaviro / ritonaviro grupėje (ATV/RTV-LPV/RTV skirtumo įvertinimas: -3% [95% PI, -7,6%, 1,5%]).

5 lentelė. 138 tyrimo veiksmingumo rezultatai ^a

Rodiklis	REYATAZ/ritonaviras ^b (300 mg/100 mg kartą per parą) n = 440		Lopinaviras/ritonaviras ^c (po 400 mg/100 mg du kartus per parą) n = 443	
	48 savaitė	96 savaitė	48 savaitė	96 savaitė
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, %				
Visi pacientai ^d	78	74	76	68
Skirtumo įvertinimas [95% PI] ^d	48 savaitė: 1,7% [-3,8%, 7,1%] 96 savaitė: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analizė pagal protokolą ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Skirtumo įvertinimas ^e [95% PI]	48 savaitė: -3% [-7,6%, 1,5%] 96 savaitė: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, % pagal pradines charakteristikas ^d				
ŽIV RNR < 100 000 kopijų/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopijų/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4 skaičius < 50 ląstelių/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
nuo 50 iki < 100 ląstelių/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
nuo 100 iki < 200 ląstelių/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 ląstelių/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
Vidutinis ŽIV RNR pokytis nuo pradinio, log ₁₀ kopijų/ml				
Visi pacientai	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm ³				
Visi pacientai	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm ³ pagal pradines charakteristikas				
ŽIV RNR < 100 000 kopijų/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopijų/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 214 ląstelių/mm³ (svyravo nuo 2 iki 810 ląstelių/mm³), o vidutinė pradinė ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje buvo 4,94 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 2,6 iki 5,88 log₁₀ kopijų/ml).

^b REYATAZ/RTV su tenofoviro dizoproksilio fumaratu / emtricitabinu (fiksotos dozės 300 mg / 200 mg tabletės kartą per parą).

^c Lopinaviras / RTV su tenofoviro dizoproksilio fumaratu / emtricitabinu (fiksotos dozės 300 mg / 200 mg tabletės kartą per parą).

^d Atrinktų gydyti pacientų (angl. „Intent-to-treat“) analizė, kai trūkstami duomenys priskiriami neveiksmingam gydymui.

^e Analizė pagal protokolą: atmetus pacientų, kurie nebaigė tyrimo ir kuriems nustatyta reikšmingų nukrypimų nuo protokolo, duomenis.

^f Pacientų, kurių duomenys įvertinti, skaičius.

Antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais gydytiems suaugusiems ligoniams

045 tyrimas. Tai randomizuotas daugiacentrinis tyrimas, kuriame palyginamas REYATAZ / ritonaviro (po 300 mg / 100 mg kartą per parą) vartojimas su REYATAZ / sakvinauro (po 400 mg / 1 200 mg kartą per parą) ir su lopinaviro+ritonaviro (400 mg / 100 mg fiksuotos dozės sudėtinio preparato du kartus per parą) vartojimu, kiekvieną iš jų skiriant kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius) ir vienu NATI pacientams, kuriems ankstesnis gydymas dviem ar daugiau gydymo schemomis su mažiausiai vienu PI, NATI ir NNATI virusologiškai buvo neveiksmingas.

Randomizuotiems pacientams vidutinis anksčiau vartotų antiretrovirusinių vaistinių preparatų ekspozicijos laikas buvo 138 savaitės gydytiems PI, 281 savaitė – NATI ir 85 savaitės gydytiems NNATI. Prieš pradedant tyrimą 34% ligonių vartojo PI, o 60% – NNATI. Penkiolikai iš 120 tyrimo dalyvavusių pacientų (13%), vartojusių REYATAZ su ritonaviru, ir 17 iš 123 pacientų (14%), vartojusių lopinaviro su ritonaviru, nustatyta 4 ar daugiau PI substitucijų (L10, M46, I54, V82, I84 ir L90). 32% tyrimo dalyvavusių ligonių išskirtas viruso štamai, turintys mažiau nei dvi NATI substitucijas.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo ŽIV RNR pokyčio nuo pradinio lygio iki 48 savaitės laikinio vidurkinimo skirtumas (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Veiksmingumo rezultatai po 48 savaitių^a ir 96 savaitių (045 tyrimas)

Rodiklis	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg kartą per parą) n = 120		LPV/RTV ^c (po 400 mg/ 100 mg du kartus per parą) n = 123		Laikinio vidurkinimo skirtumas ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% PI ^d]	
	48 savaitė	96 savaitė	48 savaitė	96 savaitė	48 savaitė	96 savaitė
Vidutinis ŽIV RNR pokytis nuo pradinio, log₁₀ kopijų/ml						
Visi pacientai	-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]
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, %^f (pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas ir kurių duomenys buvo įvertinti, santykis)						
Visi pacientai	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml pagal tam tikras prieš pradedant tyrimą nustatytas PI substitucijas,^{f,g} % (pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas ir kurių duomenys buvo įvertinti, santykis)						
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
Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm³						
Visi pacientai	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

^a Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 337 ląstelės/mm³ (svyravo nuo 14 iki 1 543 ląstelių/mm³), o vidutinė pradinė ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje buvo 4,4 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 2,6 iki 5,88 log₁₀ kopijų/ml).

^b ATV/RTV su tenofoviro dizoproksilio fumaratu / emtricitabinu (fiksuotos dozės 300 mg / 200 mg tabletės kartą per parą).

^c LPV/RTV su tenofoviro dizoproksilio fumaratu / emtricitabinu (fiksuotos dozės 300 mg / 200 mg tabletės kartą per parą).

^d Pasikliautinas intervalas.

^e Pacientų, kurių duomenys įvertinti, skaičius.

^f Atrinktų gydyti pacientų (angl. „Intent-to-treat“) analizė, kai trūkstanti duomenys priskiriami neveiksmingam gydymui. LPV/RTV vartojusių pacientų, kurie baigė gydymą iki 96 savaitės ir kuriems gydymas buvo veiksmingas, duomenys neįtraukti į 96 savaitės duomenų analizę. Pacientų, kurių organizme ŽIV RNR buvo < 400 kopijų/ml, dalis po 48 savaitių ir po 96 savaitių buvo, atitinkamai, 53% ir 43% ATV/RTV vartojusiųjų grupėje bei 54% ir 46% LPV/RTV vartojusiųjų grupėje.

^g Tam tikros pasirinktos substitucijos apima bet kokius prieš pradedant tyrimą nustatytus pokyčius L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 ir L90 pozicijose (0-2, 3, 4 ar daugiau substitucijų).

NA – duomenys neaktualūs.

Po 48 gydymo savaitių vidutinis ŽIV RNR kiekio pokytis nuo pradinio REYATAZ su ritonaviru bei lopinaviro su ritonaviru vartojusiųjų grupėse buvo panašus (ne prastesnis). Panašūs rezultatai buvo

gauti ir išanalizavus paskutinius stebėjimo duomenis (laikinio vidurkinimo skirtumas – 0,11, 97,5% pasikliautinas intervalas [–0,15, 0,36]). Atliekant tik gydytų pacientų analizę ir ekskliuduojant trūkstamas reikšmes, ligonių su ŽIV RNR < 400 kopijų/ml (< 50 kopijų/ml) pasiskirstymas buvo: REYATAZ su ritonaviru grupėje – 55% (40%), o lopinaviro su ritonaviru grupėje – 56% (46%).

Po 96 gydymo savaitių vertinant stebėtus pacientus, vidutinis ŽIV RNR kiekio pokytis, lyginant su pradiniu, REYATAZ su ritonaviru bei lopinaviro su ritonaviru vartojusiųjų grupėse atitiko ne blogesnio veiksmingumo kriterijus. Panašūs rezultatai buvo gauti ir išanalizavus paskutinius stebėjimo duomenis. Atliekant tik gydytų pacientų analizę ir ekskliuduojant trūkstamas reikšmes, ligonių su ŽIV RNR < 400 kopijų/ml (< 50 kopijų/ml) pasiskirstymas buvo: REYATAZ su ritonaviru grupėje – 84% (72%), o lopinaviro su ritonaviru grupėje – 82% (72%). Svarbu pastebėti, kad 96-tos gydymo savaitės duomenų vertinimo laikotarpiu tyrime tebedalyvavo 48% visų pacientų.

Rezultatai, gauti REYATAZ ir sakvinaviro derinio grupėje, buvo blogesni nei lopinaviro su ritonaviru grupėje.

Vaikų populiacija

REYATAZ kapsulių tyrimai su vaikais

REYATAZ farmakokinetikos, saugumo, toleravimo ir veiksmingumo vertinimas pagrįstas atlikto atviro, daugiacentrio klinikinio tyrimo AI424-020, kuriame dalyvavo nuo 3 mėnesių iki 21 metų amžiaus pacientai, duomenimis. Šio tyrimo metu iš viso 182 vaikams (81 anksčiau antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais negydytam pacientui ir 101 antiretrovirusinių vaistinių preparatų jau vartojusiam pacientui) buvo skiriama REYATAZ (kapsulių ar miltelių farmacinės formos preparato) kartą per parą, vartojamo derinyje su ritonaviru arba be jo, kartu su dar dviem NATI.

Šio tyrimo metu gautų klinikinių duomenų nepakanka pagrįsti atazanaviro kapsulių (kartu su ritonaviru ar be jo) vartojimą jaunesniems kaip 6 metų vaikams.

7 lentelėje pateikta informacija apie vaistinio preparato veiksmingumą, išanalizavus 41 paciento nuo 6 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus, kurie vartojo REYATAZ kapsulių kartu su ritonaviru, duomenis. Anksčiau negydytiems vaikams vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 344 ląstelės/mm³ (svyravo nuo 2 iki 800 ląstelių/mm³), o vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis buvo 4,67 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 3,70 iki 5,00 log₁₀ kopijų/ml). Anksčiau jau gydytiems vaikams vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 522 ląstelės/mm³ (svyravo nuo 100 iki 1157 ląstelių/mm³), o vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis buvo 4,09 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 3,28 iki 5,00 log₁₀ kopijų/ml).

7 lentelė. Veiksmingumo rezultatai (vaikams nuo 6 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus) po 48 savaitių (tyrimo AI424-020 duomenys)

Rodiklis	Anksčiau negydyti pacientai REYATAZ kapsulės / ritonaviras (300 mg / 100 mg kartą per parą) n = 16	Anksčiau gydyti pacientai REYATAZ kapsulės/ritonaviras (300 mg/100 mg kartą per parą) n = 25
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, %^a		
Visi pacientai	81 (13/16)	24 (6/25)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml, %^a		
Visi pacientai	88 (14/16)	32 (8/25)
Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm³		
Visi pacientai	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)

Rodiklis	Anksčiau negydyti pacientai REYATAZ kapsulės / ritonaviras (300 mg / 100 mg kartą per parą) n = 16	Anksčiau gydyti pacientai REYATAZ kapsulės/ritonaviras (300 mg/100 mg kartą per parą) n = 25
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml pagal tam tikras prieš pradedant tyrimą nustatytas PI substitucijas,^c % (pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas ir kurių duomenys buvo įvertinti, santykis^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Atrinktų gydyti pacientų (Intent-to-treat) analizė, kai trūkstami duomenys priskiriami neveiksmingam gydymui.

^a Pacientų, kurių duomenys įvertinti, skaičius.

^c PI reikšmingos substitucijos: L24I, D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, F53L/Y, I54A/LMSTV, L76V, V82A/FLST, I84V, N88D/S, L90M; PI nereikšmingos substitucijos: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Įskaitant pacientus, kuriems nustatyti rezistentiškumo duomenys prieš pradedant gydymą.

NA – duomenys neaktualūs.

REYATAZ geriamųjų miltelių tyrimai su vaikais

REYATAZ geriamųjų miltelių farmakokinetikos, saugumo, toleravimo ir poveikio virusams vertinimas pagrįstas dviejų atvirų, daugiacentrių klinikinių tyrimų duomenimis.

- AI424-397 (PRINCE I): įtraukti vaikai nuo 3 mėnesių iki mažiau kaip 6 metų amžiaus
- AI424-451 (PRINCE II): įtraukti vaikai nuo 3 mėnesių iki mažiau kaip 11 metų amžiaus

Šių tyrimų metu 155 pacientams (59 anksčiau antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais negydytiems pacientams ir 96 antiretrovirusinių vaistinių preparatų jau vartojusiems pacientams) kartą per parą buvo skiriama REYATAZ geriamųjų miltelių derinyje su ritonaviru kartu su dviem NATI.

Kad būtų įtraukti į abu tyrimus, anksčiau negydytiems pacientams turėjo būti būdingas genotipinis jautrumas REYATAZ ir dviem NATI, o jau gydytiems pacientams atrankos metu turėjo būti dokumentuotas genotipinis ir fenotipinis jautrumas REYATAZ ir mažiausiai dviem 2 NATI. Pacientai, kuriems antiretrovirusinių vaistinių preparatų ekspozicija pasireiškė tik *in utero* ar gimdymo metu, buvo laikomi anksčiau negydytais. Pacientai, kurie REYATAZ ar REYATAZ / ritonaviro vartojo bet kuriuo metu iki įtraukimo į tyrimą arba kurių ankstesnis gydymas dviem ar daugiau proteazių inhibitorių buvo neveiksmingas, taip pat turėję atsparumą proteazės inhibitoriams arba širdies sutrikimus rodančių duomenų, į tyrimus įtraukiami nebuvo. Atsparumas proteazės inhibitoriams buvo apibrėžtas kaip genotipinis atsparumas atazanavirui arba bet kuriam iš vietinių NATI schemų pagrindinių komponentų remiantis šiais kriterijais: 1) nustatyta bet kuri didžioji mutacija (I50L, I84V, N88S), 2) nustatytos ≥ 2 iš šių mažųjų arba kryžminio atsparumo mutacijų: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

Po 48 savaičių veiksmingumas buvo įvertintas 134 vaikams nuo 3 mėnesių iki mažiau kaip 11 metų amžiaus, kurie vartojo REYATAZ geriamųjų miltelių kartu su ritonaviru. Šie duomenys pateikiami 8 lentelėje. Anksčiau negydytiems vaikams vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 930 ląstelių/mm³ (svyravo nuo 46 iki 2 291 ląstelės/mm³), o vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis buvo 4,81 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 3,4 iki 5,9 log₁₀ kopijų/ml). Anksčiau jau gydytiems vaikams vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 1 441 ląstelė/mm³ (svyravo nuo 84 iki 5 703 ląstelių/mm³), o vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis buvo 4,67 log₁₀ kopijų/ml (svyravo nuo 2,0 iki 5,9 log₁₀ kopijų/ml).

8 lentelė. Geriamųjų miltelių veiksmingumo rezultatai (ne jaunesniems kaip 3 mėnesių ir ne mažiau kaip 5 sveriantiems vaikams) po 48 savaičių (tyrimų AI424-397 ir AI424-451 duomenys)

Rodikliai	Anksčiau negydyti pacientai REYATAZ Milteliai/ritonaviras n = 52	Anksčiau gydyti pacientai REYATAZ Milteliai/ritonaviras n = 82
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml, %^a		
Nuo bent 5 iki < 10 kg (REYATAZ 150 ir 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
Nuo bent 10 iki < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
Nuo bent 15 iki < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
Nuo bent 25 iki < 35 kg	-	50,0 (1/2)
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml, %^a		
Nuo bent 5 iki < 10 kg (REYATAZ 150 ir 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
Nuo bent 10 iki < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
Nuo bent 15 iki < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
Nuo bent 25 iki < 35 kg	-	50,0 (1/2)
Vidutinis CD4 skaičiaus pokytis nuo pradinio, ląstelių/mm³		
Nuo bent 5 iki < 10 kg (REYATAZ 150 ir 200 mg)	293 (n = 7)	63 (n = 16)
Nuo bent 10 iki < 15 kg	293 (n = 11)	307 (n = 8)
Nuo bent 15 iki < 25 kg	305 (n = 9)	374 (n = 12)
Nuo bent 25 iki < 35 kg	-	213 (n = 1)

^a Atrinktų gydyti pacientų (Intent-to-treat) analizė, kai trūkstami duomenys priskiriami neveiksmingam gydymui.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija. ŽIV infekuotiems pacientams (n = 33, apibendrinti tyrimų duomenys), vartojusiems kartotines REYATAZ 300 mg kartą per parą su ritonaviro 100 mg kartą per parą dozes su maistu, nustatyta, kad atazanaviro C_{max} geometrinis vidurkis (CV%) buvo 4 466 (42%) ng/ml, o laikas iki pasiekiant C_{max} buvo apytiksliai 2,5 valandos. Atazanaviro C_{min} ir AUC geometriniai vidurkiai (CV%) buvo atitinkamai 654 (76%) ng/ml ir 44 185 (51%) ng•h/ml.

Maisto poveikis: REYATAZ ir ritonaviro skiriant valgio metu optimizuojamas biologinis atazanaviro prieinamumas. Skiriant vienkartinę REYATAZ 300 mg ir ritonaviro 100 mg dozę su lengvu maistu, 33% padidėjo atazanaviro AUC ir 40% padidėjo jo C_{max} bei 24 valandų koncentracija, lyginant su vartojimu nevalgius. Skiriant kartu su riebiu maistu, atazanaviro AUC, lyginant su vartojimu nevalgius, nepakito, o C_{max} buvo 11% vartojimo nevalgius reikšmių ribose. Skiriant kartu su riebiu maistu, 24 valandų koncentracija dėl uždeltos rezorbcijos padidėjo apytiksliai 33%; T_{max} mediana padidėjo nuo 2,0 iki 5,0 valandos. Skiriant REYATAZ ir ritonaviro tiek su lengvu, tiek su riebiu maistu, AUC ir C_{max} variacijos koeficientas sumažėjo maždaug 25%, palyginus su duomenimis, gautais vartojant nevalgius. REYATAZ biologiniam prieinamumui padidinti ir jo farmakokinetinių rodiklių kintamumui sumažinti, jį reikia vartoti su maistu.

Pasiskirstymas. Apie 86% atazanaviro jungiasi su žmogaus serumo baltymais, kai jo koncentracija yra nuo 100 iki 10 000 ng/ml. Atazanaviras vienodai jungiasi ir su alfa-1-rūgšties glikoproteinu (ARG), ir su albuminu (atitinkamai 89% ir 86%, esant 1 000 ng/ml). Kartotinių dozių studijoje ŽIV infekuotiems pacientams, skiriant atazanavirą po 400 mg vieną kartą per parą su lengvu maistu 12 savaičių, atazanaviras buvo aptinkamas galvos ir stuburo smegenų skystyje ir sėkloje.

Biotransformacija. Tyrimais su žmonėmis ir in vitro, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas, buvo nustatyta, kad atazanaviras pagrindinai metabolizuojamas CYP3A4 izofermento iki oksiduotų metabolitų. Tada metabolitai yra išskiriami į tulžį nesurišti arba gliukuronizuoti. Nedidelė dalis

vaistinio preparato metabolizuojama N-dealkilizacija ir hidrolize. Iš šių metabolitų apibūdinti du, randami plazmoje. *In vitro* nėra vienas metabolitas neturėjo antivirusinio poveikio.

Eliminacija. Suvartojus vienkartinę ^{14}C -atazanaviro 400 mg dozę, 79% radioaktyvumo nustatyta išmatose ir 13% – šlapime. 20% suvartotos dozės nepakitusio vaistinio preparato nustatyta išmatose ir 7% - šlapime. Vartojant 800 mg vieną kartą per parą, su šlapimu dar 2 sekančias savaites pasišalindavo 7% nepakitusio vaistinio preparato. ŽIV infekuotiems suaugusiems pacientams ($n = 33$, apibendrinti tyrimų duomenys) vartojant 300 mg atazanaviro kartu su 100 mg ritonaviro kartą per parą su lengvu maistu, vidutinis atazanaviro pusinės eliminacijos periodas tarp dozių buvo 12 val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis. Atazanaviro farmakokinetika buvo tiriama sveikiems savanoriams ir ŽIV infekuotiems pacientams. Tarp šių grupių nustatyta reikšmingų skirtumų. Atazanaviro farmakokinetika nėra linijinė.

Ypatingų grupių pacientai

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų funkcija. Sveikiems žmonėms per inkstus buvo išskiriama maždaug 7% suvartotos dozės nepakitusio atazanaviro. Nėra REYATAZ ir ritonaviro farmakokinetinių duomenų pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu. Kartotinių 400 mg kartą per parą vartojamų REYATAZ (be ritonaviro) dozių poveikis ištirtas suaugusiems pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų nepakankamumas ($n = 20$), įskaitant pacientus, kuriems buvo atliekama hemodializė. Nors šis tyrimas atliktas su kai kuriais trūkumais (t.y. nebuvo tirta laisvos vaistinio preparato frakcijos koncentracija), jo rezultatai rodo, kad pacientų, kuriems atliekama hemodializė, organizme atazanaviro farmakokinetikos rodikliai sumažėjo 30–50%, lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Tokio sumažėjimo mechanizmas nežinomas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų funkcija. Daugiausia atazanaviro metabolizuoja ir eliminuoja kepenys. Sutrikusios kepenų veiklos įtaka atazanaviro 300 mg dozės derinyje su ritonaviru farmakokinetikai nebuvo tirta. Manoma, kad atazanaviro, vartojamo su ritonaviru ar be jo koncentracija gali padidėti pacientams, kuriems yra vidutinis ar didelis kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Amžius/lytis. Atazanaviro farmakokinetikos tyrimas atliktas 59 sveikiems vyrams ir moterims (29 iš jų - jauni, 30 - pagyvenę). Kliniškai svarbių farmakokinetinių skirtumų pagal amžių ar lytį nenustatyta.

Rasė. Farmakokinetinė II fazės klinikinių tyrimų analizė parodė, jog atazanaviro farmakokinetika nepriklauso nuo rasės.

Nėštumo laikotarpis

Vaistinio preparato farmakokinetikos duomenys ŽIV infekuotoms nėščioms moterims, kurioms buvo skiriama REYATAZ kapsulių kartu su ritonaviru, pateikti 9 lentelėje.

9 lentelė. Kartu su ritonaviru skiriamo atazanaviro farmakokinetikos duomenys ŽIV infekuotoms nėščioms moterims, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai (vaistinių preparato vartojant valgio metu)

Farmakokinetikos rodiklis	atazanaviro 300 mg kartu su ritonaviro 100 mg		
	2-asis trimestras ($n = 9$)	3-iasis trimestras ($n = 20$)	po gimdymo ^a ($n = 36$)
$C_{\max}$ ng/ml	3729,09	3291,46	5649,10
Geometrinis vidurkis (CV%)	(39)	(48)	(31)

	atazanaviro 300 mg kartu su ritonaviro 100 mg		
Farmakokinetikos rodiklis	2-asis trimestras (n = 9)	3-iasis trimestras (n = 20)	po gimdymo ^a (n = 36)
AUC ng•h/ml Geometrinis vidurkis (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b Geometrinis vidurkis (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Nustatyta, kad atazanaviro didžiausios koncentracijos ir AUC rodikliai 4-12 savaičių laikotarpiu po gimdymo buvo apytiksliai 26-40% didesni nei anksčiau nustatyti šie rodikliai ŽIV infekuotoms nenėščioms pacientėms. Mažiausioji atazanaviro koncentracija plazmoje buvo apytiksliai 2 kartus didesnė laikotarpiu po gimdymo nei anksčiau nustatyta ši koncentracija ŽIV infekuotoms nenėščioms pacientėms.

^b C_{min} – tai koncentracija, nustatyta praėjus 24 valandoms po vaistinio preparato dozės vartojimo.

Vaikų populiacija

Nustatyta tendencija, kad mažesnių vaikų organizme yra didesnis vaistinio preparato klirensas, jo reikšmės perskaičiavus pagal kūno svorį. Dėl to pastebėtas didesnis santykis tarp didžiausios ir mažiausios vaistinio preparato koncentracijų, tačiau rekomenduojamų dozių sukeltos atazanaviro ekspozicijos rodiklių geometriniai vidurkiai (C_{min}, C_{max} ir AUC) vaikams turėtų būti panašūs kaip suaugusiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pakartotinių dozių toksiškumo tyrimuose, atliktuose su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis atazanaviro toksinis poveikis paprastai apsiribojo kepenimis. Dažniausiai jis pasireiškė minimaliu ar vidutiniu serumo bilirubino ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu, hepatoceliuline vakuolizacija ir hipertrofija ir tik pelių patelėms pasireiškė atskirų kepenų ląstelių nekrozė. Atazanaviro dozės pelėms (patinams), žiurkėms ir šunims, kurios sukėlė kepenų rodiklių pokyčius, buvo bent jau ekvivalentiškos toms, kurios skiriamos žmonėms (400 mg vieną kartą per parą). Pelių patelėms atazanaviro dozės, dėl kurių pasireiškė atskirų ląstelių nekrozė, buvo 12 kartų didesnės už tas, kurias vartojo žmonės (400 mg vieną kartą per parą). Serumo cholesterolis ir gliukozė minimaliai ar vidutiniškai padidėjo žiurkėms, tačiau pelėms ir šunims to nestebėta.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad žmogaus širdies ląstelių klonų kalio kanalai (hERG) buvo slopinami 15%, esant tokiai atazanaviro koncentracijai (30 μM), kuri atitinka 30 kartų didesnę vaistinio preparato koncentraciją nei C_{max} žmonėms. Tiriant triušį Purkinje skaidulas nustatyta, kad panaši atazanaviro koncentracija 13% padidino jo veikimo potencialo trukmę (APD₉₀). Elektrokardiografiniai pokyčiai (sinusinė bradikardija, PR, QT intervalų ir QRS komplekso pailgėjimas) buvo nustatyti tik pirminiame 2 sav. trukmės toksiškumo tyrime, sugirdant vaistinį preparatą šunims. Vėlesni 9 mėn. trukmės toksiškumo, sugirdant vaistinį preparatą šunims, tyrimai parodė, kad su vaistiniu preparatu susijusių EKG pokyčių nėra. Šių ne klinikinių tyrimų duomenų klinikinė reikšmė nežinoma. Negalima atmesti galimo šio vaistinio preparato poveikio širdžiai žmonėms (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Reikia nepamiršti, kad išgėrus per didelę vaistinio preparato dozę, gali pailgėti PR intervalas (žr. 4.9 skyrių).

Vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi tyrime žiurkėms atazanaviras pakeitė rujos ciklą, bet neturėjo įtakos poravimuisi ir vaisingumui. Žiurkėms ir triušiams nestebėta teratogeninio veikimo, skiriant motinai toksiškas dozes. Nėščioms triušėms duodant 2-4 kartus didesnes dozes už tas, kurios buvo skiriamos galutiniame embriono vystymosi tyrime, buvo stebimi dideli skrandžio ir žarnyno pakenkimai pas nudvėsusias ar dvesiančias pateles. Vertinant žiurkių pre- ir postnatalinį išsivystymą, atazanaviras sukėlė laikiną kūno svorio sumažėjimą jaunikliams, kai motinoms buvo skirtos toksiškos dozės. Bendra atazanaviro ekspozicija, skiriant jį triušų patelėms nėštumo metu toksinėmis dozėmis buvo tokia pat ar šiek tiek didesnė negu žmonėms vartojant 400 mg dozę vieną kartą per parą.

Atazanaviras neveikė Ames reversinės mutacijos, bet sukėlė chromosomų aberacijas *in vitro* tiek sužadinus, tiek ir neskatinant metabolizmo. *In vivo* tyrimuose su žiurkėmis atazanaviras nesužadino mikrobranduolių kaulų čiulpuose, taip pat nebuvo stebėta DNR pakenkimo dvylikapirštėje žarnoje.

(*comet* tyrimas) ar nenumatyto kepenų DNR atitaisymo plazmoje. Koncentracijos audiniuose buvo didesnės už klastogenines *in vitro*.

Ilgalaikiuose atazanaviro karcinogeniškumo tyrimuose su pelėmis ir žiurkėmis padidėjęs gerybinių kepenų adenomų atvejų skaičius buvo stebimas pelių patelėms. Panašu, kad padidėjęs gerybinių kepenų adenomų skaičius pelių patelėms buvo antrinis dėl citotoksinių kepenų pokyčių, pasireiškiančių atskirų ląstelių nekroze. Manoma, kad tai nėra susiję su žmonėmis, kai vaistinis preparatas vartojamas numatytomis terapinėmis dozėmis. Tumorogeninių darinių nerasta pas pelių ir žiurkių patinus.

Atazanaviras padidino jaučio ragenos padrumzlėjimą *in vitro* akies sudirginimo tyrime, kas rodo, kad tiesiogiai kontaktuojant su akimi, vaistinis preparatas gali dirginti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Aspartamas (E951)

Sacharozė

Apelsinų ir vanilės kvapo medžiaga

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Po sumaišymo su maistu ar gėrimu mišinį ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje galima laikyti iki 1 valandos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

REYATAZ geriamuosius miltelius laikyti gamintojo paketėlyje, kurį galima atidaryti tik prieš pat vartojimą.

Sumaišyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Poliesterio plėvelės/aliuminio/polietileno sandarinamosios plėvelės paketėlis.

Kiekvienoje dėžutėje yra 30 paketėlių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Vartojimo instrukcijos

REYATAZ geriamųjų miltelių dozė ir reikiamas paketėlių skaičius apskaičiuojami pagal kūno svorį (žr. 4.2 skyrių).

1. Prieš sumaišymą paketėlį reikia patapšnoti, kad milteliai nusėstų. Kiekvienas paketėlis švariomis žirkėmis kerpamas per taškinę liniją.
2. Pasirenkamas tinkamas toliau nurodytas variantas vaistinį preparatą sumaišyti ir vartoti su skystu kūdikių mišiniu, gėrimu ar maistu. Dozės suvartojimui galima vartoti didesnę tūrį ar kiekį

skysto kūdikių mišinio, gėrimo ar maisto. Būtina užtikrinti, kad pacientas suvalgytų ar išgertų visą kūdikių mišinį, gėrimą ar maistą, kuriame yra miltelių.

- A: Rekomenduojamo skaičiaus REYATAZ geriamųjų paketėlių sumaišymas su skystu kūdikių mišiniu mažoje vaistiniams preparatams skirtoje taurelėje ar mažoje talpyklėje ir suvartojimas geriamuoju švirkštu, kuris įsigijamas vaistinėje.
- Reikiamo skaičiaus paketėlių (4 ar 5 paketėlių, priklausomai nuo kūdikio kūno svorio) turinys šaukštu sumaišomas su 10 ml paruošto kūdikių mišinio vaistiniams preparatams skirtoje taurelėje ar mažoje talpyklėje. Visas mišinio kiekis įtraukiamas į geriamąjį švirkštą ir suleidžiamas prie dešinėsios ar kairiosios vidinės kūdikio skruosto dalies. Kiti 10 ml mišinio įpilami į vaistiniams preparatams skirtą taurelę ar mažą talpyklę ir sumaišomi su taurelėje ar talpyklėje likusiais REYATAZ geriamaisiais milteliais. Likęs mišinys įtraukiamas į švirkštą ir suleidžiamas prie dešinėsios ar kairiosios vidinės kūdikio skruosto dalies.
- B: Rekomenduojamo skaičiaus REYATAZ geriamųjų paketėlių sumaišymas su gėrimu, pvz., pienu ar vandeniu, mažame gerti skirtame puodelyje.
- Paketėlių turinys šaukštu sumaišomas su 30 ml gėrimo. Vaikas turi išgerti mišinį. Papildomi 15 ml gėrimo įpilama į gerti skirtą puodelį, atidžiai nuskalaujami puodelio kraštai ir turinys sumaišomas. Vaikas turi išgerti visą likusį mišinį.
 - Jei naudojamas vanduo, tuo pat metu reikia ir valgyti.
- C: Rekomenduojamo skaičiaus REYATAZ geriamųjų paketėlių sumaišymas su maistu, pvz., obuolių tyre ar jogurtu, mažoje talpyklėje.
- Vienas valgomas šaukštas maisto sumaišomas su paketėlių turiniu. Mišinys sumaitinamas kūdikiui arba vaikui. Į mažą talpyklę įdedamas papildomas valgomas šaukštas maisto, milteliai kruopščiai surenkami nuo sienelių ir mišinys sumaišomas. Vaikui reikia sumaitinti visą likusį mišinį.
3. Visa REYATAZ geriamųjų miltelių dozė (mišinys su skystu kūdikių mišiniu, gėrimu ar maistu) suvartojamas per vieną valandą nuo paruošimo (šiuo laikotarpiu mišinys gali likti kambaryje ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje).
 4. Po viso mišinio suvartojimo galima papildomai vartoti kūdikių mišinį, gėrimų ar maisto.
 5. Ritonaviras vartojamas iš karto po REYATAZ miltelių pavartojimo.

Daugiau informacijos apie REYATAZ geriamųjų miltelių ruošimą ir vartojimą pateikiama pakuotės lapelio skyriuje „Vartojimo instrukcijos“.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/267/012

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2004 m. kovo 2 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. vasario 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

▪ Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

▪ Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

TEKSTAS ANT IŠORINĖS KARTONO DĖŽUTĖS (BUTELIUKAMS IR LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS) IR ANT BUTELIUKO ETIKETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REYATAZ 200 mg kietosios kapsulės
atazanaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra 200 mg atazanaviro (atazanaviro sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kartono dėžutė buteliukui (1 buteliukas): 60 kietųjų kapsulių

Kartono dėžutė buteliukams: (3 buteliukai): 3 x 60 kietųjų kapsulių (3 buteliukai po 60 kietųjų kapsulių)

Etiketė buteliukui: 60 kietųjų kapsulių

Lizdinės plokštelės: 60 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Kapsules reikia nuryti jų nekramtant. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**Buteliukai:**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Lizdinės plokštelės:

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**Buteliukai:**

60 kietųjų kapsulių: EU/1/03/267/005

3 x 60 kietųjų kapsulių: EU/1/03/267/011

Lizdinės plokštelės:

60 kietųjų kapsulių: EU/1/03/267/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Išorinė kartono dėžutė: REYATAZ 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REYATAZ 200 mg kietosios kapsulės
atazanaviras

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {MM/YYYY}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

TEKSTAS ANT IŠORINĖS KARTONO DĖŽUTĖS (BUTELIUKAMS IR LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS) IR ANT BUTELIUKO ETIKETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REYATAZ 300 mg kietosios kapsulės
atazanaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra 300 mg atazanaviro (atazanaviro sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kartono dėžutė buteliukui (1 buteliukas): 30 kietųjų kapsulių

Kartono dėžutė buteliukams: (3 buteliukai): (3 buteliukai): 3 x 30 kietųjų kapsulių (3 buteliukai po 30 kietųjų kapsulių)

Etiketė buteliukui: 30 kietųjų kapsulių

Lizdinės plokštelės: 30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Kapsules reikia nuryti jų nekramtant. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliukai:

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Lizdinės plokštelės:

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Buteliukai:

30 kietųjų kapsulių: EU/1/03/267/008

3 x 30 kietųjų kapsulių: EU/1/03/267/010

Lizdinės plokštelės:

30 kietųjų kapsulių: EU/1/03/267/009

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė kartono dėžutė: REYATAZ 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REYATAZ 300 mg kietosios kapsulės
atazanaviras

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {MM/YYYY}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**TEKSTAS ANT IŠORINĖS KARTONO DĖŽUTĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

REYATAZ 50 mg geriamieji milteliai
atazanaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename paketėlyje yra 50 mg atazanaviro (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra aspartamo ir sacharozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamieji milteliai
30 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/267/012

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė kartono dėžutė: REYATAZ 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**REYATAZ 50 MG GERIAMIEJI MILTELIAI - FOLIJS PAKETĖLIS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

REYATAZ 50 mg geriamieji milteliai
atazanaviras
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {MMMM/mm}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

50 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

REYATAZ 200 mg kietosios kapsulės atazanaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima.
- Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra REYATAZ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant REYATAZ
3. Kaip vartoti REYATAZ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti REYATAZ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra REYATAZ ir kam jis vartojamas

REYATAZ yra vaistas nuo virusų (arba nuo retrovirusų). Jis priklauso *proteazių inhibitorių* grupei. Šie vaistai veikia žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją neutralizuodami ŽIV dauginimuisi reikalingus baltymus. Jie sumažina ŽIV Jūsų organizme, o tai savo ruožtu sustiprina imuninę sistemą. Tokiu būdu REYATAZ sumažina ŽIV infekcijos sukeltą ligų išsivystymo riziką.

REYATAZ kapsulės gali būti vartojamos suaugusiems ir 6 metų bei vyresniems vaikams. Gydytojas Jums paskyrė REYATAZ, nes esate užsikrėtęs ŽIV, kuris sukelia įgytą imunodeficito sindromą (AIDS). Jis paprastai yra skiriamas kartu su kitais vaistais nuo ŽIV. Jūsų gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys su REYATAZ yra tinkamiausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant REYATAZ

REYATAZ vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija** atazanavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų sutrikimas;** Jūsų gydytojas ištirs kepenų ligos sunkumą prieš nusprenddamas, ar Jūs galite vartoti REYATAZ;
- **jeigu vartojate bet kuriuos iš šių vaistų** (žr. taip pat *Kiti vaistai ir REYATAZ*):
 - rifampiciną (tuberkuliozei gydyti vartojamą antibiotiką);
 - astemizolą arba terfenadiną (paprastai vartojamus alergijai gydyti, šie vaistai gali būti gaunami be receptų); cisapridą (vartojamą esant gastroezofaginiam refluksui, dar vadinamam rėmeniu); pimozidą (vartojamą šizofrenijai gydyti); chinidiną arba bepridilį (vartojamus širdies ritmui koreguoti); ergotaminą, dihidroergotaminą, ergonoviną, metilergonoviną (vartojamus galvos skausmui malšinti) bei alfuzoziną (vartojamą padidėjusiai prostatai gydyti);
 - kvetiapiną (vartojamą šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiosios depresijos sutrikimui gydyti), lurazidoną (vartojamą šizofrenijai gydyti);
 - vaistus, turinčius jonažolės preparatų (*Hypericum perforatum*);
 - triazolamą ir geriamąjį midazolamą (vartojamus nemigai gydyti ir (ar) nerimui mažinti);

- lomitapidą, simvastatiną ir lovastatiną (vartojamus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- vaistus, kurių sudėtyje yra grazopreviro, įskaitant elbasviro / grazopreviro fiksuotų dozių derinį ir glekapreviro / pibrentasviro fiksuotų dozių derinį (vartojamus lėtinio hepatito C gydymui);
- apalutamidą (vartojamą prostatos vėžio gydymui), enkorafenibą (vartojamą vėžio gydymui), ivosidenibą (vartojamą vėžio gydymui);
- karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną (vartojamus traukulių gydymui).

Kartu su REYATAZ negalima vartoti sildenafilio, kai pastarojo vartojama plaučių arterinei hipertenzijai gydyti. Sildenafilio taip pat vartojama erekcijos sutrikimui gydyti. Pasakykite gydytojui, jeigu erekcijos sutrikimui gydyti vartojate sildenafilio.

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, tuojau pat praneškite savo gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

REYATAZ neišgydo ŽIV infekcijos. Gali ir toliau vystytis infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems REYATAZ, reikia laikytis specialių atsargumo priemonių. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti REYATAZ, įspėkite gydytoją, jeigu:

- sergate hepatitu B arba C;
- atsiranda tulžies akmenligės požymių ar simptomų (skausmas dešinėje pilvo pusėje);
- sergate A arba B tipo hemofilija;
- Jums reikalinga hemodializė.

REYATAZ gali paveikti Jūsų inkstus, kad ir kaip gerai jie veiktų.

REYATAZ vartojantiems pacientams pastebėta inkstų akmenligės atvejų. Jeigu pasireiškia inkstų akmenligės požymių ar simptomų (šono skausmas, kraujo šlapime, skausmas šlapinantis), nedelsdami pasakykite savo gydytojui.

Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, pradėjus gydymą nuo ŽIV, greitai gali pasireikšti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu Jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui. Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pavyzdžiui, raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, greitą širdies plakimą, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

REYATAZ vartojantiems pacientams pasireiškė hiperbilirubinemija (padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje), kurios požymiai gali būti švelni odos ar akių gelta. Jei pastebėsite bet kurį iš šių požymių, pasakykite apie tai savo gydytojui.

REYATAZ vartojantiems pacientams pastebėta sunkių odos bėrimo, įskaitant Stevens-Johnson sindromą, atvejų. Jeigu Jums atsirastų odos bėrimas, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Jei pastebėsite pasikeitusį širdies plakimą (pakitusį širdies susitraukimų ritmą), pasakykite apie tai savo gydytojui. REYATAZ vartojantiems vaikams gali prireikti stebėti jų širdies veiklą. Tai nuspręs Jūsų vaiko gydytojas.

Vaikams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams iki 3 mėnesių ir sveriantiems mažiau kaip 5 kg. Vaikų iki 3 mėnesių ir sveriančių mažiau kaip 5 kg gydymo REYATAZ tyrimų neatlikta dėl sunkių komplikacijų rizikos.

Kiti vaistai ir REYATAZ

REYATAZ negalima vartoti kartu su tam tikrais vaistais. Šie vaistai išvardyti 2 skyriaus pradžioje „REYATAZ vartoti negalima“.

Yra ir kitų vaistų, kurių negalima vartoti kartu su REYATAZ. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Svarbiausia nurodyti šiuos:

- kitus ŽIV infekcijai gydyti skirtus vaistus (pvz., indinavirą, nevirapiną ir efavirenzą);
- sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą (vartojamus lėtinio hepatito C gydymui);
- sildenafilį, vardenafilį arba tadalafilį (vartojamą vyrų impotencijai (erekcijos sutrikimui) gydyti);
- jeigu kartu su REYATAZ nėštumui išvengti vartojate geriamųjų kontraceptikų („**piliulių**“), jų būtinai vartokite tiksliai, kaip nurodė Jūsų gydytojas, bei nepraleiskite nė vienos dozės vartojimo;
- bet kuriuos vaistus, vartojamus su padidėjusiu skrandžio rūgštingumu susijusioms ligoms gydyti (pvz., antacidinius preparatus, kurių būtina vartoti likus 1 valandai iki REYATAZ vartojimo arba praėjus 2 valandoms po jo, H₂ blokatorius, tokius kaip famotidinas, ir protonų siurblio inhibitorius, tokius kaip omeprazolas);
- kraujo spaudimą mažinančius, retinančius pulsą arba širdies ritmą koreguojančius vaistus (amjodaroną, diltiazemą, sisteminio poveikio lidokainą, verapamilį);
- atorvastatiną, pravastatiną ir fluvastatiną (vartojamus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- salmeterolį (vartojamą astmai gydyti);
- ciklosporiną, takrolimužą ir sirolimužą (vaistus, kurie slopina organizmo imuninę sistemą);
- kai kuriuos antibiotikus (rifabutiną, klaritromiciną);
- ketokonazolą, itrakonazolą ir vorikonazolą (nuo grybelio);
- apiksabaną, dabigatraną, edoksabaną, rivaroksabaną, varfariną, klopidoogrelį, prazugrelį ir tikagrelorą (skiriamus kraujo krešumui mažinti);
- lamotriginą (vaistą nuo epilepsijos);
- irinotekaną (vartojamą vėžiui gydyti);
- elagoliką (gonadotropiną atpalaiduojančio hormono receptorių antagonistus, vartojamus stipriam endometriozės sukeltam skausmui gydyti);
- fostamatinibą (vartojamą lėtinei imuninei trombocitopenijai gydyti);
- raminamuosius preparatus (pvz., švirkščiamą midazolamą);
- buprenorfiną (vartojamą priklausomybei nuo opioidų ir skausmui gydyti);
- kortikosteroidus (visi vartojimo būdai; įskaitant deksametazoną).

Kai kurie vaistai gali sąveikauti su ritonaviru, vaistu, vartojamu kartu su REYATAZ. Svarbu įspėti gydytoją, jei vartojate inhaliuojamąjį arba į nosį vartojamą kortikosteroidą, įskaitant flutikazoną ar budezonidą (alergijos simptomams ar astmai gydyti).

REYATAZ vartojimas su maistu ir gėrimais

Svarbu, kad REYATAZ vartotumėte kartu su maistu (valgant ar stipriai užkandžiaujaant), kadangi tuomet organizmui lengviau rezorbuoti vaistą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Veikliosios REYATAZ medžiagos atazanaviro išsiskiria į motinos pieną. REYATAZ vartojimo metu kūdikio žindyti negalima.

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su** gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei jaučiate galvos sukimąsi ar svaigulį, nevairuokite, nevaldykite mechanizmų ir kreipkitės į gydytoją nedelsdami.

REYATAZ sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių (pvz., laktozės), kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti REYATAZ

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Tada būsite tikri, kad šis vaistas yra efektyvus ir bus maža viruso rezistentiškumo jam susidarymo rizika.

Rekomenduojama REYATAZ kapsulių dozė suaugusiems yra 300 mg 1 kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg 1 kartą per parą su maistu, derinant su kitais vaistais nuo ŽIV. Jūsų gydytojas gali pakoreguoti REYATAZ dozę, priklausomai nuo kitų kartu vartojamų vaistų nuo ŽIV.

Vaikams (nuo 6 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus); Jūsų vaiko gydytojas nurodys reikiamą vaisto dozę, remdamasis vaiko kūno svoriu. REYATAZ kapsulių dozė vaikams apskaičiuojama pagal kūno svorį ir vartojama kartą per parą kartu su 100 mg ritonaviro bei kartu su maistu, kaip nurodyta toliau:

Kūno svoris (kg)	REYATAZ dozė kartą per parą (mg)	Ritonaviro dozė* kartą per parą (mg)
Nuo 15 iki mažiau kaip 35	200	100
Mažiausiai 35	300	100

*Gali būti vartojamos ritonaviro kapsulės, tabletės ar geriamasis tirpalas.

Ne jaunesniems kaip 3 mėnesių ir sveriantiems ne mažiau kaip 5 kg vaikams tiekiami REYATAZ geriamieji milteliai. Kai tik pacientas sugeba tinkamai nuryti kapsules, REYATAZ geriamuosius miltelius rekomenduojama pakeisti į REYATAZ kapsules.

Keičiant vieną kitu geriamuosius miltelius ir kapsules, gali reikėti keisti dozę. Gydytojas nustatys tinkamą dozę atsižvelgdamas į Jūsų vaiko kūno svorį.

REYATAZ dozavimo rekomendacijų jaunesniems kaip 3 mėnesių vaikams nėra.

REYATAZ kapsules vartokite kartu su maistu (valgant ar stipriai užkandžiauojant). Nurykite kapsules jų nekratydami. **Neatidarykite kapsulių.**

Ką daryti pavartojus per didelę REYATAZ dozę?

Jei Jūs ar Jūsų vaikas suvartosite per didelę REYATAZ dozę, gali pasireikšti odos ir (arba) akių pageltimas (gelta) ir neįprastas širdies plakimas (QTc intervalo pailgėjimas). Jeigu atsitiktinai išgėrėte daugiau REYATAZ kapsulių, negu rekomendavo Jūsų gydytojas, iš karto kreipkitės į jį arba vykite į artimiausią ligoninę.

Pamiršus pavartoti REYATAZ

Jeigu neišgėrėte vaisto laiku, išgerkite praleistą dozę kuo greičiau kartu su maistu, o kitą gerkite įprastu laiku. Jeigu atėjo laikas gerti kitą dozę, praleistos dozės negerkite. Palaukite ir kitą dozę išgerkite savo laiku. **Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.**

Nustojus vartoti REYATAZ

REYATAZ vartojimo negalima nutraukti, nepasitarus su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gydant ŽIV, ne visada lengva nustatyti, ar šalutinis poveikis sukeltas REYATAZ, ar kitų kartu vartojamų vaistų, ar pačios ŽIV infekcijos. Pasakykite gydytojui apie bet kokius neįprastus savo sveikatos pokyčius.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pasireikš bet kuris toliau paminėtas sunkus šalutinis poveikis.

- Gauta pranešimų apie odos išbėrimą ir niežėjimą, toks poveikis kartais gali būti sunkus. Išbėrimas paprastai išnyksta per 2 savaites nekeičiant gydymo REYATAZ. Gali pasireikšti sunkus su kitais simptomais susijęs išbėrimas, kuris gali būti sunkus. Nedelsdami nutraukite REYATAZ vartojimą ir pasitarkite su savo gydytoju, jei Jums pasireikš sunkus išbėrimas arba išbėrimas kartu su gripą primenančio susirgimo simptomais, pūslėmis, karščiavimu, burnos opomis, raumenų ar sąnarių skausmu, veido patinimu, paraudimą sukeliančiu akių uždegimu (konjunktyvitu) ir skausmingais, karštais ar raudonais gumbais (mazgais).
- Dažnai pranešta apie odos ar baltosios akių dalies pageltimą, kurį sukelia didelis bilirubino kiekis kraujyje. Suaugusiems ir vyresniems kaip 3 mėnesių kūdikiams toks šalutinis poveikis paprastai būna nepavojingas, tačiau tai gali būti sunkaus sutrikimo simptomas. Jei Jūsų oda ar baltoji akių dalis pagelsta, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- Kartais gali atsirasti širdies plakimo pokyčių (širdies ritmo pokyčių). Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireikš svaigulys, galvos sukimasis ar staiga apalpsite. Tai gali būti sunkaus širdies sutrikimo simptomai.
- Nedažnai gali atsirasti kepenų sutrikimų. Gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš gydymą REYATAZ ir jo metu. Jei Jums yra kepenų sutrikimų, įskaitant hepatito B ar C infekciją, jie gali pasunkėti. Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, jei patamsės (taps arbatos spalvos) šlapimas ar pasireikš niežėjimas, odos ar baltosios akių dalies pageltimas, skausmas pilvo srityje, išmatų pašviesėjimas arba pykinimas.

- REYATAZ vartojantiems žmonėms nedažnai atsiranda tulžies pūslės sutrikimų. Galimi tulžies pūslės sutrikimų simptomai yra skausmas dešiniojoje ar vidurinėje viršutinės pilvo sritys dalyje, pykinimas, karščiavimas ir odos ar baltosios akių dalies pageltimas.
- REYATAZ gali paveikti Jūsų inkstus, kad ir kaip gerai jie veiktų.
- REYATAZ vartojantiems žmonėms nedažnai atsiranda inkstų akmenų. Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, jei Jums pasireikš inkstų akmenligės simptomų; galimi simptomai yra skausmas apatinėje nugaros ar pilvo srityje, kraujas šlapime ar skausmas šlapinantis.

Toliau išvardytas kitoks REYATAZ vartojusiems pacientams pasireiškęs šalutinis poveikis.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas (skrandžio skausmas ar diskomfortas), pykinimas, dispepsija (virškinimo sutrikimas);
- stiprus nuovargis.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- periferinė neuropatija (rankų ir kojų tirpimas, silpnumas, dilgčiojimas ar skausmas);
- padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija);
- astenija (neįprastas nuovargis ar silpnumas);
- kūno svorio sumažėjimas ar padidėjimas, anoreksija (apetito netekimas), apetito padidėjimas;
- depresija, nerimas, miego sutrikimas;
- sutrikusi orientacija, amnezija (atminties praradimas), galvos svaigimas, somnolencija (mieguistumas), nenormalūs sapnai;
- sinkopė (nualpimas), hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis);
- dusulys (oro trūkumas);
- pankreatitas (kasos uždegimas), gastritas (skrandžio gleivinės uždegimas), opinis stomatitas (burnos gleivinės išopėjimas ir žaizdos), dizgeuzija (skonio jutimo sutrikimas), meteorizmas (pilvo pūtimas), sausumas burnoje, vidurių pūtimas;
- angioneurozinė edema (stiprus odos ir kitų audinių patinimas, dažniausiai lūpų ar akių srityse);
- alopecija (neįprastas plaukų slinkimas ar silpnėjimas), niežulys (niežėjimas);
- raumenų atrofija (raumenų sumažėjimas), artralgija (sąnarių skausmas), mialgija (raumenų skausmas);
- intersticinis nefritas (inkstų uždegimas), hematurija (kraujo atsiradimas šlapime), proteinurija (padidėjęs baltymo kiekis šlapime), poliakiurija (padažnėjęs šlapinimasis);
- ginekomastija (padidėjusios krūtys vyrams);
- krūtinės skausmas, negalavimas (prasta bendra savijauta), karščiavimas;
- nemiga (negalėjimas užmigti).

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- pusiausvyros sutrikimas (nenormali eisena);
- edema (patinimas);
- hepatosplenomegalija (padidėjusios kepenys ir blužnis);
- miopatija (raumenų gėla, raumenų skausmingumas ar silpnumas, atsiradę ne dėl fizinio krūvio);
- inkstų skausmas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti REYATAZ

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės, dėžutės arba lizdinės plokštelės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

REYATAZ sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra atazanaviras. Kiekvienoje kapsulėje yra 200 mg atazanaviro (atazanaviro sulfato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra krospovidonas, laktozė monohidratas, magnio stearatas. Kapsulės apvalkalo ir spausdinimo rašalo sudėtis: želatina, šelakas, amonio hidroksidas, simetikonas, propilenglikolis, indigokarminas (E132) ir titano dioksidas (E171).

REYATAZ išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kiekvienoje REYATAZ 200 mg kapsulėje yra 200 mg atazanaviro.

Matinė mėlynos spalvos kapsulė, ant kurios baltu rašalu vienoje pusėje užrašyta „BMS 200 mg“, o kitoje – „3631“.

REYATAZ 200 mg kietosios kapsulės tiekiamos buteliukuose po 60 kapsulių. Vienoje kartono dėžutėje yra vienas arba trys buteliukai po 60 kietųjų kapsulių

REYATAZ 200 mg kietosios kapsulės taip pat tiekiamos lizdinėse plokštelėse dėžutėmis po 60 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

REYATAZ 300 mg kietosios kapsulės atazanaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima.
- Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra REYATAZ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant REYATAZ
3. Kaip vartoti REYATAZ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti REYATAZ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra REYATAZ ir kam jis vartojamas

REYATAZ yra vaistas nuo virusų (arba nuo retrovirusų). Jis priklauso *proteazių inhibitorių* grupei. Šie vaistai veikia žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją neutralizuodami ŽIV dauginimuisi reikalingus baltymus. Jie sumažina ŽIV Jūsų organizme, o tai savo ruožtu sustiprina imuninę sistemą. Tokiu būdu REYATAZ sumažina ŽIV infekcijos sukeliamų ligų išsivystymo riziką.

REYATAZ kapsulės gali būti vartojamos suaugusiems ir 6 metų bei vyresniems vaikams. Gydytojas Jums paskyrė REYATAZ, nes esate užsikrėtęs ŽIV, kuris sukelia įgytą imunodeficito sindromą (AIDS). Jis paprastai yra skiriamas kartu su kitais vaistais nuo ŽIV. Jūsų gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys su REYATAZ yra tinkamiausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant REYATAZ

REYATAZ vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija** atazanavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų sutrikimas;** Jūsų gydytojas ištirs kepenų ligos sunkumą prieš nusprenddamas, ar Jūs galite vartoti REYATAZ;
- **jeigu vartojate bet kuriuos iš šių vaistų** (žr. taip pat *Kiti vaistai ir REYATAZ*):
 - rifampiciną (tuberkuliozei gydyti vartojamą antibiotiką);
 - astemizolą arba terfenadiną (paprastai vartojamus alergijai gydyti, šie vaistai gali būti gaunami be receptų); cisapridą (vartojamą esant gastroezofaginiam refluksui, dar vadinamam rėmeniui); pimozidą (vartojamą šizofrenijai gydyti); chinidiną arba bepridilį (vartojamus širdies ritmui koreguoti); ergotaminą, dihidroergotaminą, ergonoviną, metilergonoviną (vartojamus galvos skausmui malšinti) bei alfuzoziną (vartojamą padidėjusiai prostatai gydyti);
 - kvetiapiną (vartojamą šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiosios depresijos sutrikimui gydyti), lurazidoną (vartojamą šizofrenijai gydyti);
 - vaistus, turinčius jonažolės preparatų (*Hypericum perforatum*);
 - triazolamą ir geriamąjį midazolamą (vartojamus nemigai gydyti ir (ar) nerimui mažinti);
 - lomitapidą, simvastatiną ir lovastatiną (vartojamus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);

- vaistus, kurių sudėtyje yra grazopreviro, įskaitant elbasviro / grazopreviro fiksuotų dozių derinį ir glekapreviro / pibrentasviro fiksuotų dozių derinį (vartojamus lėtinio hepatito C gydymui);
- apalutamidą (vartojamą prostatos vėžio gydymui), enkorafenibą (vartojamą vėžio gydymui), ivosidenibą (vartojamą vėžio gydymui);
- karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną (vartojamus traukulių gydymui).

Kartu su REYATAZ negalima vartoti sildenafilio, kai pastarojo vartojama plaučių arterinei hipertenzijai gydyti. Sildenafilio taip pat vartojama erekcijos sutrikimui gydyti. Pasakykite gydytojui, jeigu erekcijos sutrikimui gydyti vartojate sildenafilio.

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, tuojau pat praneškite savo gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

REYATAZ neišgydo ŽIV infekcijos. Gali ir toliau vystytis infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems REYATAZ, reikia laikytis specialių atsargumo priemonių. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti REYATAZ, išpėkite gydytoją, jeigu:

- sergate hepatitu B arba C;
- atsiranda tulžies akmenligės požymių ar simptomų (skausmas dešinėje pilvo pusėje);
- sergate A arba B tipo hemofilija;
- Jums reikalinga hemodializė.

REYATAZ gali paveikti Jūsų inkstus, kad ir kaip gerai jie veiktų.

REYATAZ vartojantiems pacientams pastebėta inkstų akmenligės atvejų. Jeigu pasireiškia inkstų akmenligės požymių ar simptomų (šono skausmas, kraujo šlapime, skausmas šlapinantis), nedelsdami pasakykite savo gydytojui.

Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, pradėjus gydymą nuo ŽIV, greitai gali pasireikšti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu Jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui. Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuneinei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pavyzdžiui, raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, greitą širdies plakimą, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

REYATAZ vartojantiems pacientams pasireiškė hiperbilirubinemija (padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje), kurios požymiai gali būti švelni odos ar akių gelta. Jei pastebėsite bet kurį iš šių požymių, pasakykite apie tai savo gydytojui

REYATAZ vartojantiems pacientams pastebėta sunkių odos bėrimo, įskaitant Stevens-Johnson sindromą, atvejų. Jeigu Jums atsirastų odos bėrimas, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Jei pastebėsite pasikeitusį širdies plakimą (pakitusį širdies susitraukimų ritmą), pasakykite apie tai savo gydytojui. REYATAZ vartojantiems vaikams gali prireikti stebėti jų širdies veiklą. Tai nuspręs Jūsų vaiko gydytojas.

Vaikams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams iki 3 mėnesių ir sveriantiems mažiau kaip 5 kg. Vaikų iki 3 mėnesių ir sveriančių mažiau kaip 5 kg gydymo REYATAZ tyrimų neatlikta dėl sunkių komplikacijų rizikos.

Kiti vaistai ir REYATAZ

REYATAZ negalima vartoti kartu su tam tikrais vaistais. Šie vaistai išvardyti 2 skyriaus pradžioje „REYATAZ vartoti negalima“.

Yra ir kitų vaistų, kurių negalima vartoti kartu su REYATAZ. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Svarbiausia nurodyti šiuos:

- kitus ŽIV infekcijai gydyti skirtus vaistus (pvz., indinavirą, nevirapiną ir efavirenzą);
- sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą (vartojamus lėtinio hepatito C gydymui);
- sildenafilį, vardenafilį arba tadalafilį (vartojamą vyrų impotencijai (erekcijos sutrikimui) gydyti);
- jeigu kartu su REYATAZ nėštumui išvengti vartojate geriamųjų kontraceptikų („piliulių“), jų būtinai vartokite tiksliai, kaip nurodė Jūsų gydytojas, bei nepraleiskite nė vienos dozės vartojimo;
- bet kuriuos vaistus, vartojamus su padidėjusiu skrandžio rūgštingumu susijusioms ligoms gydyti (pvz., antacidinius preparatus, kurių būtina vartoti likus 1 valandai iki REYATAZ vartojimo arba praėjus 2 valandoms po jo, H₂ blokatorius, tokius kaip famotidinas, ir protonų siurblio inhibitorius, tokius kaip omeprazolas);
- kraujo spaudimą mažinančius, retinančius pulsą arba širdies ritmą koreguojančius vaistus (amjodaroną, diltiazemą, sisteminio poveikio lidokainą, verapamilį);
- atorvastatiną, pravastatiną ir fluvastatiną (vartojamus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- salmeterolį (vartojamą astmai gydyti);
- ciklosporiną, takrolimužą ir sirolimužą (vaistus, kurie slopina organizmo imuninę sistemą);
- kai kuriuos antibiotikus (rifabutiną, klaritromiciną);
- ketokonazolą, itrakonazolą ir vorikonazolą (nuo grybelio);
- apiksabaną, dabigatraną, edoksabaną, rivaroksabaną, varfariną, klopidoogrelį, prazugrelį ir tikagrelorą (skiriamus kraujo krešumui mažinti);
- lamotriginą (vaistą nuo epilepsijos);
- irinotekaną (vartojamą vėžiui gydyti);
- elagoliksą (gonadotropiną atpalaiduojančio hormono receptorių antagonistus, vartojamus stipriam endometriozei sukeltam skausmui gydyti);
- fostamatinibą (vartojamą lėtinei imuninei trombocitopenijai gydyti);
- raminamuosius preparatus (pvz., švirkščiamą midazolamą);
- buprenorfiną (vartojamą priklausomybei nuo opioidų ir skausmui gydyti);
- kortikosteroidus (visi vartojimo būdai; įskaitant deksametazoną).

Kai kurie vaistai gali sąveikauti su ritonaviru, vaistu, vartojamu kartu su REYATAZ. Svarbu įspėti gydytoją, jei vartojate inhaliuojamąjį arba į nosį vartojamą kortikosteroidą, įskaitant flutikazoną ar budezonidą (alergijos simptomams ar astmai gydyti).

REYATAZ vartojimas su maistu ir gėrimais

Svarbu, kad REYATAZ vartotumėte kartu su maistu (valgant ar stipriai užkandžiaujaant), kadangi tuomet organizmui lengviau rezorbuoti vaistą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Veikliosios REYATAZ medžiagos atazanaviro išsiskiria į motinos pieną. REYATAZ vartojimo metu kūdikio žindyti negalima.

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su** gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei jaučiate galvos sukimąsi ar svaigulį, nevairuokite, nevaldykite mechanizmų ir kreipkitės į gydytoją nedelsdami.

REYATAZ sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių (pvz., laktozės), kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti REYATAZ

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Tada būsite tikri, kad šis vaistas yra efektyvus ir bus maža viruso rezistentiškumo jam susidarymo rizika.

Rekomenduojama REYATAZ kapsulių dozė suaugusiems yra 300 mg 1 kartą per parą kartu su ritonaviro 100 mg 1 kartą per parą su maistu, derinant su kitais vaistais nuo ŽIV. Jūsų gydytojas gali pakoreguoti REYATAZ dozę, priklausomai nuo kitų kartu vartojamų vaistų nuo ŽIV.

Vaikams (nuo 6 metų iki mažiau kaip 18 metų amžiaus); Jūsų vaiko gydytojas nurodys reikiamą vaisto dozę, remdamasis vaiko kūno svoriu. REYATAZ kapsulių dozė vaikams apskaičiuojama pagal kūno svorį ir vartojama kartą per parą kartu su 100 mg ritonaviro bei kartu su maistu, kaip nurodyta toliau:

Kūno svoris (kg)	REYATAZ dozė kartą per parą (mg)	Ritonaviro dozė* kartą per parą (mg)
Nuo 15 iki mažiau kaip 35	200	100
Mažiausiai 35	300	100

*Gali būti vartojamos ritonaviro kapsulės, tabletės ar geriamasis tirpalas.

Ne jaunesniems kaip 3 mėnesių ir sveriantiems ne mažiau kaip 5 kg vaikams tiekiami REYATAZ geriamieji milteliai. Kai tik pacientas sugeba tinkamai nuryti kapsules, REYATAZ geriamuosius miltelius rekomenduojama pakeisti į REYATAZ kapsules.

Keičiant vieną kitu geriamuosius miltelius ir kapsules, gali reikėti keisti dozę. Gydytojas nustatys tinkamą dozę atsižvelgdamas į Jūsų vaiko kūno svorį.

REYATAZ dozavimo rekomendacijų jaunesniems kaip 3 mėnesių vaikams nėra.

REYATAZ kapsules vartokite kartu su maistu (valgant ar stipriai užkandžiauojant). Nurykite kapsules jų nekratydami. **Neatidarykite kapsulių.**

Ką daryti pavartojus per didelę REYATAZ dozę?

Jei Jūs ar Jūsų vaikas suvartosite per didelę REYATAZ dozę, gali pasireikšti odos ir (arba) akių pageltimas (gelta) ir neįprastas širdies plakimas (QTc intervalo pailgėjimas). Jeigu atsitiktinai išgėrėte daugiau REYATAZ kapsulių, negu rekomendavo Jūsų gydytojas, iš karto kreipkitės į jį arba vykite į artimiausią ligoninę.

Pamiršus pavartoti REYATAZ

Jeigu neišgėrėte vaisto laiku, išgerkite praleistą dozę kuo greičiau kartu su maistu, o kitą gerkite įprastu laiku. Jeigu atėjo laikas gerti kitą dozę, praleistos dozės negerkite. Palaukite ir kitą dozę išgerkite savo laiku. **Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.**

Nustojus vartoti REYATAZ

REYATAZ vartojimo negalima nutraukti, nepasitarus su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gydant ŽIV, ne visada lengva nustatyti, ar šalutinis poveikis sukeltas REYATAZ, ar kitų kartu vartojamų vaistų, ar pačios ŽIV infekcijos. Pasakykite gydytojui apie bet kokius neįprastus savo sveikatos pokyčius.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pasireikš bet kuris toliau paminėtas sunkus šalutinis poveikis.

- Gauta pranešimų apie odos išbėrimą ir niežėjimą, toks poveikis kartais gali būti sunkus. Išbėrimas paprastai išnyksta per 2 savaites nekeičiant gydymo REYATAZ. Gali pasireikšti sunkus su kitais simptomais susijęs išbėrimas, kuris gali būti sunkus. Nedelsdami nutraukite REYATAZ vartojimą ir pasitarkite su savo gydytoju, jei Jums pasireikš sunkus išbėrimas arba išbėrimas kartu su gripą primenančio susirgimo simptomais, pūslėmis, karščiavimu, burnos opomis, raumenų ar sąnarių skausmu, veido patinimu, paraudimą sukeliančiu akių uždegimu (konjunktyvitu) ir skausmingais, karštais ar raudonais gumbais (mazgais).
- Dažnai pranešta apie odos ar baltosios akių dalies pageltimą, kurį sukelia didelis bilirubino kiekis kraujyje. Suaugusiems ir vyresniems kaip 3 mėnesių kūdikiams toks šalutinis poveikis paprastai būna nepavojingas, tačiau tai gali būti sunkaus sutrikimo simptomas. Jei Jūsų oda ar baltoji akių dalis pagelsta, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- Kartais gali atsirasti širdies plakimo pokyčių (širdies ritmo pokyčių). Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireikš svaigulys, galvos sukimasis ar staiga apalpsite. Tai gali būti sunkaus širdies sutrikimo simptomai.
- Nedažnai gali atsirasti kepenų sutrikimų. Gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš gydymą REYATAZ ir jo metu. Jei Jums yra kepenų sutrikimų, įskaitant hepatito B ar C infekciją, jie gali pasunkėti. Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, jei patamsės (taps arbatos spalvos) šlapimas ar pasireikš niežėjimas, odos ar baltosios akių dalies pageltimas, skausmas pilvo srityje, išmatų pašviesėjimas arba pykinimas.

- REYATAZ vartojantiems žmonėms nedažnai atsiranda tulžies pūslės sutrikimų. Galimi tulžies pūslės sutrikimų simptomai yra skausmas dešiniojoje ar vidurinėje viršutinės pilvo srities dalyje, pykinimas, karščiavimas ir odos ar baltosios akių dalies pageltimas.
- REYATAZ gali paveikti Jūsų inkstus, kad ir kaip gerai jie veiktų.
- REYATAZ vartojantiems žmonėms nedažnai atsiranda inkstų akmenų. Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, jei Jums pasireikš inkstų akmenligės simptomų; galimi simptomai yra skausmas apatinėje nugaros ar pilvo srityje, kraujas šlapime ar skausmas šlapinantis.

Toliau išvardytas kitoks REYATAZ vartojusiems pacientams pasireiškęs šalutinis poveikis.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas (skrandžio skausmas ar diskomfortas), pykinimas, dispepsija (virškinimo sutrikimas);
- stiprus nuovargis.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- periferinė neuropatija (rankų ir kojų tirpimas, silpnumas, dilgčiojimas ar skausmas);
- padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija);
- astenija (neįprastas nuovargis ar silpnumas);
- kūno svorio sumažėjimas ar padidėjimas, anoreksija (apetito netekimas), apetito padidėjimas;
- depresija, nerimas, miego sutrikimas;
- sutrikusi orientacija, amnezija (atminties praradimas), galvos svaigimas, somnolencija (mieguistumas), nenormalūs sapnai;
- sinkopė (nualpimas), hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis);
- dusulys (oro trūkumas);
- pankreatitas (kasos uždegimas), gastritas (skrandžio gleivinės uždegimas), opinis stomatitas (burnos gleivinės išopėjimas ir žaizdos), dizgeuzija (skonio jutimo sutrikimas), meteorizmas (pilvo pūtimas), sausumas burnoje, vidurių pūtimas;
- angioneurozinė edema (stiprus odos ir kitų audinių patinimas, dažniausiai lūpų ar akių srityse);
- alopecija (neįprastas plaukų slinkimas ar silpnėjimas), niežulys (niežėjimas);
- raumenų atrofija (raumenų sumažėjimas), artralgija (sąnarių skausmas), mialgija (raumenų skausmas);
- intersticinis nefritas (inkstų uždegimas), hematurija (kraujo atsiradimas šlapime), proteinurija (padidėjęs baltymo kiekis šlapime), poliakiurija (padažnėjęs šlapinimasis);
- ginekomastija (padidėjusios krūtys vyrams);
- krūtinės skausmas, negalavimas (prasta bendra savijauta), karščiavimas;
- nemiga (negalėjimas užmigti).

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- pusiausvyros sutrikimas (nenormali eisena);
- edema (patinimas);
- hepatosplenomegalija (padidėjusios kepenys ir blužnis);
- miopatija (raumenų gėla, raumenų skausmingumas ar silpnumas, atsiradę ne dėl fizinio krūvio);
- inkstų skausmas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti REYATAZ

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės, dėžutės arba lizdinės plokštelės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

REYATAZ sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra atazanaviras. Kiekvienoje kapsulėje yra 300 mg atazanaviro (atazanaviro sulfato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra krosopovidonas, laktozė monohidratas, magnio stearatas. Kapsulės apvalkalo ir spausdinimo rašalo sudėtis: želatina, šelakas, amonio hidroksidas, simetikonas, raudonasis geležies oksidas, juodasis geležies oksidas, geltonasis geležies oksidas, propilenglikolis, indigokarminas (E132) ir titano dioksidas (E171).

REYATAZ išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kiekvienoje REYATAZ 300 mg kapsulėje yra 300 mg atazanaviro.

Matinė raudonos ir mėlynos spalvos kapsulė, ant kurios baltu rašalu vienoje pusėje užrašyta „BMS 300 mg“, o kitoje – „3622“.

REYATAZ 300 mg kietosios kapsulės tiekiamos buteliukuose po 30 kapsulių. Vienoje kartono dėžutėje yra vienas arba trys buteliukai po 30 kietų kapsulių.

REYATAZ 300 mg kietosios kapsulės taip pat tiekiamos lizdinėse plokštelėse dėžutėmis po 30 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

REYATAZ 50 mg geriamieji milteliai atazanaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima.
- Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra REYATAZ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant REYATAZ
3. Kaip vartoti REYATAZ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti REYATAZ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra REYATAZ ir kam jis vartojamas

REYATAZ yra vaistas nuo virusų (arba nuo retrovirusų). Jis priklauso *proteazių inhibitorių* grupei. Šie vaistai veikia žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją neutralizuodami ŽIV dauginimuisi reikalingus baltymus. Jie sumažina ŽIV Jūsų organizme, o tai savo ruožtu sustiprina imuninę sistemą. Tokiu būdu REYATAZ sumažina ŽIV infekcijos sukeltą ligų išsivystymo riziką.

REYATAZ geriamieji milteliai gali būti vartojami ne jaunesniems kaip 3 mėnesių ir ne mažiau kaip 5 kg sveriantiems vaikams (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti REYATAZ“). Gydytojas Jums paskyrė REYATAZ, nes esate užsikrėtęs ŽIV, kuris sukelia įgytą imunodeficito sindromą (AIDS). REYATAZ visada turi būti vartojamas kartu su maža ritonaviro doze ir kitais vaistais nuo ŽIV. Jūsų gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys su REYATAZ yra tinkamiausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant REYATAZ

REYATAZ vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija** atazanavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų sutrikimas;** Jūsų gydytojas ištirs kepenų ligos sunkumą prieš nuspręsdamas, ar Jūs galite vartoti REYATAZ;
- **jeigu vartojate bet kuriuos iš šių vaistų** (žr. taip pat *Kiti vaistai ir REYATAZ*):
 - rifampiciną (tuberkuliozei gydyti vartojamą antibiotiką);
 - astemizolą arba terfenadiną (paprastai vartojamus alergijai gydyti, šie vaistai gali būti gaunami be receptų); cisapridą (vartojamą esant gastroezofaginiam refluksui, dar vadinamam rėmeniu); pimozidą (vartojamą šizofrenijai gydyti); chinidiną arba bepridilį (vartojamus širdies ritmui koreguoti); ergotaminą, dihidroergotaminą, ergonovinę, metilergonovinę (vartojamus galvos skausmui malšinti) bei alfuzoziną (vartojamą padidėjusiai prostatai gydyti);
 - kvetiapiną (vartojamą šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiosios depresijos sutrikimui gydyti), lurazidoną (vartojamą šizofrenijai gydyti);
 - vaistus, turinčius jonažolės preparatų (*Hypericum perforatum*);

- triazolamą ir geriamąjį midazolamą (vartojamus nemigai gydyti ir (ar) nerimui mažinti);
- lomitapidą, simvastatiną ir lovastatiną (vartojamus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- vaistus, kurių sudėtyje yra grazopreviro, įskaitant elbasviro / grazopreviro fiksuotų dozių derinį ir glekapreviro / pibrentasviro fiksuotų dozių derinį (vartojamus lėtinio hepatito C gydymui);
- apalutamidą (vartojamą prostatos vėžio gydymui), enkorafenibą (vartojamą vėžio gydymui), ivosidenibą (vartojamą vėžio gydymui);
- karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną (vartojamus traukulių gydymui).

Kartu su REYATAZ negalima vartoti sildenafilio, kai pastarojo vartojama plaučių arterinei hipertenzijai gydyti. Sildenafilio taip pat vartojama erekcijos sutrikimui gydyti. Pasakykite gydytojui, jeigu erekcijos sutrikimui gydyti vartojate sildenafilio.

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, tuojau pat praneškite savo gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

REYATAZ neišgydo ŽIV infekcijos. Gali ir toliau vystytis infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems REYATAZ, reikia laikytis specialių atsargumo priemonių. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti REYATAZ, įspėkite gydytoją, jeigu:

- sergate hepatitu B arba C;
- atsiranda tulžies akmenligės požymių ar simptomų (skausmas dešinėje pilvo pusėje);
- sergate A arba B tipo hemofilija;
- Jums reikalinga hemodializė.

REYATAZ gali paveikti Jūsų inkstus, kad ir kaip gerai jie veiktų.

REYATAZ vartojantiems pacientams pastebėta inkstų akmenligės atvejų. Jeigu pasireiškia inkstų akmenligės požymių ar simptomų (šono skausmas, kraujo šlapime, skausmas šlapinantis), nedelsdami pasakykite savo gydytojui.

Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, pradėjus gydymą nuo ŽIV, greitai gali pasireikšti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu Jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui. Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pavyzdžiui, raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, greitą širdies plakimą, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

REYATAZ vartojantiems pacientams pasireiškė hiperbilirubinemija (padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje), kurios požymiai gali būti švelni odos ar akių gelta. Jei pastebėsite bet kurį iš šių požymių, pasakykite apie tai savo gydytojui.

REYATAZ vartojantiems pacientams pastebėta sunkių odos bėrimo, įskaitant Stevens-Johnson sindromą, atvejų. Jeigu Jums atsirastų odos bėrimas, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Jei pastebėsite pasikeitusį širdies plakimą (pakitusį širdies susitraukimų ritmą), pasakykite apie tai savo gydytojui. REYATAZ vartojantiems vaikams gali prireikti stebėti jų širdies veiklą. Tai nuspręs Jūsų vaiko gydytojas.

Vaikams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams iki 3 mėnesių ir sveriantiems mažiau kaip 5 kg. Vaikų iki 3 mėnesių ir sveriančių mažiau kaip 5 kg gydymo REYATAZ tyrimų neatlikta dėl sunkių komplikacijų rizikos.

Kiti vaistai ir REYATAZ

REYATAZ negalima vartoti kartu su tam tikrais vaistais. Šie vaistai išvardyti 2 skyriaus pradžioje „REYATAZ vartoti negalima“.

Yra ir kitų vaistų, kurių negalima vartoti kartu su REYATAZ. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Svarbiausia nurodyti šiuos:

- kitus ŽIV infekcijai gydyti skirtus vaistus (pvz., indinavirą, nevirapiną ir efavirenzą);
- sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą (vartojamus lėtinio hepatito C gydymui);
- sildenafilį, vardenafilį arba tadalafilį (vartojamą vyrų impotencijai (erekcijos sutrikimui) gydyti);
- jeigu kartu su REYATAZ nėštumui išvengti vartojate geriamųjų kontraceptikų („piliulių“), jų būtinai vartokite tiksliai, kaip nurodė Jūsų gydytojas, bei nepraleiskite nė vienos dozės vartojimo;
- bet kuriuos vaistus, vartojamus su padidėjusiu skrandžio rūgštingumu susijusioms ligoms gydyti (pvz., antacidinius preparatus, kurių būtina vartoti likus 1 valandai iki REYATAZ vartojimo arba praėjus 2 valandoms po jo, H₂ blokatorius, tokius kaip famotidinas, ir protonų siurblio inhibitorius, tokius kaip omeprazolas);
- kraujo spaudimą mažinančius, retinančius pulsą arba širdies ritmą koreguojančius vaistus (amjodaroną, diltiazemą, sisteminio poveikio lidokainą, verapamilį);
- atorvastatiną, pravastatiną ir fluvastatiną (vartojamus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- salmeterolį (vartojamą astmai gydyti);
- ciklosporiną, takrolimužą ir sirolimužą (vaistus, kurie slopina organizmo imuninę sistemą);
- kai kuriuos antibiotikus (rifabutiną, klaritromiciną);
- ketokonazolą, itrakonazolą ir vorikonazolą (nuo grybelio);
- apiksabaną, dabigatraną, edoksabaną, rivaroksabaną, varfariną, klopidoogrelį, prazugrelį ir tikagrelorą (skiriamus kraujo krešumui mažinti);
- lamotriginą (vaistą nuo epilepsijos);
- irinotekaną (vartojamą vėžiui gydyti);
- elagoliką (gonadotropiną atpalaiduojančio hormono receptorių antagonistus, vartojamus stipriam endometriozei sukeltam skausmui gydyti);
- fostamatinibą (vartojamą lėtinei imuninei trombocitopenijai gydyti);
- raminamuosius preparatus (pvz., švirkščiamą midazolamą);
- buprenorfiną (vartojamą priklausomybei nuo opioidų ir skausmui gydyti);
- kortikosteroidus (visi vartojimo būdai; įskaitant deksametazoną).

Kai kurie vaistai gali sąveikauti su ritonaviru, vaistu, vartojamu kartu su REYATAZ. Svarbu įspėti gydytoją, jei vartojate inhaliuojamąjį arba į nosį vartojamą kortikosteroidą, įskaitant flutikazoną ar budezonidą (alergijos simptomams ar astmai gydyti).

REYATAZ vartojimas su maistu ir gėrimais

Žr. 3 skyrių „Kaip vartoti REYATAZ“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Veikliosios REYATAZ medžiagos atazanaviro išsiskiria į motinos pieną. REYATAZ vartojimo metu kūdikio žindyti negalima.

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su** gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei jaučiate galvos sukimąsi ar svaigulį, nevairuokite, nevaldykite mechanizmų ir kreipkitės į gydytoją nedelsdami.

REYATAZ geriamųjų miltelių sudėtyje yra:

- Paketėlyje yra 63 mg aspartamo. Aspartamas yra fenilalanino šaltinis. Jis gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija, reta genetinė liga, kuria sergant fenilalaninas kaupiasi organizme, nes organizmas negali jo tinkamai pašalinti.
- sacharozės (1,3 g paketėlyje). Būtina atsižvelgti cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Gali pažeisti dantis. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad Jūsų vaikas netoleruoja kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdant vaikui vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti REYATAZ

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Tada būsite tikri, kad šis vaistas yra efektyvus ir bus maža viruso rezistentiškumo jam susidarymo rizika.

Vaikams (ne jaunesniems kaip 3 mėnesių ir sveriantiems ne mažiau kaip 5 kg): Jūsų vaiko gydytojas nurodys reikiamą vaisto dozę, remdamasis vaiko kūno svoriu. REYATAZ geriamųjų miltelių dozė vaikams apskaičiuojama pagal kūno svorį ir vartojama kartą per parą kartu su maistu ir ritonaviru, kaip nurodyta toliau:

Kūno svoris (kg)	REYATAZ dozė kartą per parą (mg)	Ritonaviro dozė kartą per parą (mg)
Ne mažiau kaip 5, bet mažiau kaip 15	200 mg (4 paketėliai ^a)	80 mg ^b
Ne mažiau kaip 15, bet mažiau kaip 35	250 mg (5 paketėliai ^a)	80 mg ^b
Ne mažiau kaip 35	300 mg (6 paketėliai ^a)	100 mg ^c

^a Kiekviename paketėlyje yra 50 mg REYATAZ

^b Ritonaviro geriamasis tirpalas

^c Ritonaviro geriamasis tirpalas arba kapsulės ar tabletės

Ne jaunesniems kaip 6 metų vaikams, kurie gali nuryti kapsules ir sveria ne mažiau kaip 15 kg, tiekiamos REYATAZ kapsulės. Kai tik pacientas sugeba tinkamai nuryti kapsules, REYATAZ geriamuosius miltelius rekomenduojama pakeisti į REYATAZ kapsules.

Keičiant vieną kitu geriamuosius miltelius ir kapsules, gali reikėti keisti dozę. Gydytojas nustatys tinkamą dozę atsižvelgdamas į Jūsų vaiko kūno svorį.

REYATAZ dozavimo rekomendacijų jaunesniems kaip 3 mėnesių vaikams nėra.

REYATAZ geriamųjų miltelių vartojimo instrukcijos

- Vaikams, kurie gali gerti iš taurelės, REYATAZ geriamųjų miltelių reikia vartoti su maistu arba gėrimu. Jei REYATAZ geriamieji milteliai maišomi su vandeniu, tuo pat metu būtina ir valgyti.
- Jei vaikas negali valgyti kieto maisto arba gerti iš taurelės, REYATAZ geriamuosius miltelius būtina sumaišyti su kūdikių mišiniu ir vartoti geriamuoju švirkštu. Geriamojo švirkšto paprašykite vaistininko. Nenaudokite kūdikių buteliukų REYATAZ sumaišyti su kūdikių mišiniu.
- Žr. „Vartojimo instrukcijos“ pakuotės lapelio pabaigoje, kur pateikiama informacijos, kaip paruošti ir vartoti REYATAZ geriamuosius miltelius.
- REYATAZ geriamuosius miltelius po sumaišymo būtina suvartoti per 60 minučių.

Ką daryti pavartojus per didelę REYATAZ dozę?

Jei Jūs ar Jūsų vaikas suvartosite per didelę REYATAZ dozę, gali pasireikšti odos ir (arba) akių pageltimas (gelta) ir neįprastas širdies plakimas (QTc intervalo pailgėjimas).

Jeigu atsitiktinai išgėrėte daugiau REYATAZ geriamųjų miltelių, negu rekomendavo Jūsų gydytojas, iš karto kreipkitės į jį arba vykite į artimiausią ligoninę.

Pamiršus pavartoti REYATAZ

Jeigu nesuvartojote arba vaikas nesuvartojo vaisto laiku, praleistą dozę suvartokite kuo greičiau kartu su maistu, o kitą vartokite įprastu laiku. Jeigu Jums ar Jūsų vaikui jau beveik atėjo laikas vartoti kitą dozę, praleistos dozės nevartokite. Palaukite ir kitą dozę vartokite savo laiku. **Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.**

Nustojus vartoti REYATAZ

REYATAZ vartojimo negalima nutraukti, nepasitarus su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gydant ŽIV, ne visada lengva nustatyti, ar šalutinis poveikis sukeltas REYATAZ, ar kitų kartu vartojamų vaistų, ar pačios ŽIV infekcijos. Pasakykite gydytojui apie bet kokius neįprastus savo sveikatos pokyčius.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pasireikš bet kuris toliau paminėtas sunkus šalutinis poveikis.

- Gauta pranešimų apie odos išbėrimą ir niežėjimą, toks poveikis kartais gali būti sunkus. Išbėrimas paprastai išnyksta per 2 savaites nekeičiant gydymo REYATAZ. Gali pasireikšti sunkus su kitais simptomais susijęs išbėrimas, kuris gali būti sunkus. Nedelsdami nutraukite REYATAZ vartojimą ir pasitarkite su savo gydytoju, jei Jums pasireikš sunkus išbėrimas arba

išbėrimas kartu su gripą primenančio susirgimo simptomais, pūslėmis, karščiavimu, burnos opomis, raumenų ar sąnarių skausmu, veido patinimu, paraudimą sukeliančiu akių uždegimu (konjunktyvitu) ir skausmingais, karštais ar raudonais gumbais (mazgais).

- Dažnai pranešta apie odos ar baltosios akių dalies pageltimą, kurį sukelia didelis bilirubino kiekis kraujyje. Suaugusiesiems ir vyresniems kaip 3 mėnesių kūdikiams toks šalutinis poveikis paprastai būna nepavojingas, tačiau tai gali būti sunkaus sutrikimo simptomas. Jei Jūsų oda ar baltoji akių dalis pagelsta, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.
- Kartais gali atsirasti širdies plakimo pokyčių (širdies ritmo pokyčių). Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireikš svaigulys, galvos sukimasis ar staiga apalpsite. Tai gali būti sunkaus širdies sutrikimo simptomai.
- Nedažnai gali atsirasti kepenų sutrikimų. Gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš gydymą REYATAZ ir jo metu. Jei Jums yra kepenų sutrikimų, įskaitant hepatito B ar C infekciją, jie gali pasunkėti. Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, jei patamsės (taps arbatos spalvos) šlapimas ar pasireikš niežėjimas, odos ar baltosios akių dalies pageltimas, skausmas pilvo srityje, išmatų pašviesėjimas arba pykinimas.
- REYATAZ vartojantiems žmonėms nedažnai atsiranda tulžies pūslės sutrikimų. Galimi tulžies pūslės sutrikimų simptomai yra skausmas dešiniojoje ar vidurinėje viršutinės pilvo srities dalyje, pykinimas, karščiavimas ir odos ar baltosios akių dalies pageltimas.
- REYATAZ gali paveikti Jūsų inkstus, kad ir kaip gerai jie veiktų.
- REYATAZ vartojantiems žmonėms nedažnai atsiranda inkstų akmenų. Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, jei Jums pasireikš inkstų akmenligės simptomų; galimi simptomai yra skausmas apatinėje nugaros ar pilvo srityje, kraujas šlapime ar skausmas šlapinantis.

Toliau išvardytas kitoks REYATAZ vartojusiems pacientams pasireiškęs šalutinis poveikis.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas (skrandžio skausmas ar diskomfortas), pykinimas, dispepsija (virškinimo sutrikimas);
- stiprus nuovargis.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- periferinė neuropatija (rankų ir kojų tirpimas, silpnumas, dilgčiojimas ar skausmas);
- padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija);
- astenija (neįprastas nuovargis ar silpnumas);
- kūno svorio sumažėjimas ar padidėjimas, anoreksija (apetito netekimas), apetito padidėjimas;
- depresija, nerimas, miego sutrikimas;
- sutrikusi orientacija, amnezija (atminties praradimas), galvos svaigimas, somnolencija (mieguistumas), nenormalūs sapnai;
- sinkopė (nualpimas), hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis);
- dusulys (oro trūkumas);
- pankreatitas (kasos uždegimas), gastritas (skrandžio gleivinės uždegimas), opinis stomatitas (burnos gleivinės išopėjimas ir žaizdos), dizgeuzija (skonio jutimo sutrikimas), meteorizmas (pilvo pūtimas), sausumas burnoje, vidurių pūtimas;
- angioneurozinė edema (stiprus odos ir kitų audinių patinimas, dažniausiai lūpų ar akių srityse);
- alopecija (neįprastas plaukų slinkimas ar silpnėjimas), niežulys (niežėjimas);
- raumenų atrofija (raumenų sumažėjimas), artralgija (sąnarių skausmas), mialgija (raumenų skausmas);
- intersticinis nefritas (inkstų uždegimas), hematurija (kraujo atsiradimas šlapime), proteinurija (padidėjęs baltymo kiekis šlapime), poliakiurija (padažnėjęs šlapinimasis);
- ginekomastija (padidėjusios krūtys vyrams);
- krūtinės skausmas, negalavimas (prasta bendra savijauta), karščiavimas;
- nemiga (negalėjimas užmigti).

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- pusiausvyros sutrikimas (nenormali eisena);
- edema (patinimas);

- hepatosplenomegalija (padidėjusios kepenys ir blužnis);
- miopatija (raumenų gėla, raumenų skausmingumas ar silpnumas, atsiradę ne dėl fizinio krūvio);
- inkstų skausmas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti REYATAZ

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės arba paketėlio nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia. Paketėlį galima atidaryti tik prieš pat vartojimą.

Po sumaišymo su maistu ar gėrimu mišinį kambario (ne aukštesnėje kaip 30 °C) temperatūroje galima laikyti iki 1 valandos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

REYATAZ sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra atazanaviras. Kiekviename paketėlyje yra 50 mg atazanaviro (sulfato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra aspartamas (E951), sacharozė bei apelsinų ir vanilės kvapo medžiaga.

REYATAZ išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kiekviename REYATAZ 50 mg geriamųjų miltelių paketėlyje yra 50 mg atazanaviro.

Tiekiamos vieno dydžio pakuotės: 1 dėžutė, kurioje yra 30 paketėlių.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Vartojimo instrukcijos

Šiose instrukcijose nurodoma, kaip paruošti ir vartoti REYATAZ geriamųjų miltelių dozę. Šias instrukcijas turite perskaityti ir suprasti prieš Jūsų vaiko gydymo šiuo vaistu pradžią. Jūs vaiko gydytojas, atsižvelgdamas į vaiko amžių ir kūno svorį, nuspręš, kokia dozė yra tinkama.

Po sumaišymo vaikas dozę visada turi suvartoti 60 minučių laikotarpiu.

Prieš vartojant vaistą

1. Nustatykite reikiamą dozę ir REYATAZ geriamųjų miltelių paketėlių skaičių (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti REYATAZ“).
2. Prieš sumaišymą paketėlį patapšnokite. Kiekvieną paketėlį perkirpkite per taškinę liniją.
3. Pasirinkite tinkamą toliau nurodytą variantą, kaip Jūsų vaikas vartos REYATAZ geriamųjų miltelių. Dozės suvartojimui galima vartoti didesnį tūrį ar kiekį skysto kūdikių mišinio, gėrimo ar maisto. Būtina užtikrinti, kad pacientas suvalgytų ar išgertų visą kūdikių mišinį, gėrimą ar maistą, kuriame yra vaisto.

Paruošimas ir vartojimas su skystu kūdikių mišiniu, panaudojant mažą vaistams skirtą taurelę ar mažą talpyklę ir geriamąjį švirkštą (geriamojo švirkšto paprašykite vaistininko):

1. Paimkite vaistams skirtą taurelę ar mažą talpyklę ir į ją supilkite paketėlių turinį.
2. Įpilkite 10 ml paruošto skysto kūdikių mišinio ir sumaišykite šaukštu.
3. Geriamojo švirkšto galiuką pamerkite į mišinį ir atitraukite stūmoklį, kol bus įtrauktas visas kūdikių mišinys.
4. Įkiškite švirkštą į vaiko burną prie skruosto ir sustumkite stūmoklį, kad išsiskirtų vaistas.
5. Į taurelę ar talpyklę įpilkite dar 10 ml paruošto skysto kūdikių mišinio ir sumaišykite su taurelėje ar talpyklėje likusiais milteliais.
6. Geriamojo švirkšto galiuką pamerkite į mišinį ir atitraukite stūmoklį, kol bus įtrauktas visas kūdikių mišinys.
7. Įkiškite švirkštą į vaiko burną prie skruosto ir sustumkite stūmoklį, kad išsiskirtų vaistas.
8. Po REYATAZ geriamųjų miltelių suvartojimo vaikas nedelsdamas turi suvartoti rekomenduojamą ritonaviro dozę.

Vaisto paruošimas ir vartojimas su gėrimais

1. Paketėlio turinį supilkite į mažą gerti skirtą puodelį.
2. Įpilkite 30 ml gėrimo ir sumaišykite šaukštu.
3. Mišinį sugirdykite vaikui.
4. Įpilkite dar 15 ml gėrimo, sumaišykite ir mišinį sugirdykite vaikui.
5. Jei naudojamas vanduo, tuo pat metu reikia ir valgyti.

Vaisto paruošimas ir vartojimas su maistu

1. Paketėlio turinį supilkite į mažą talpyklę.
2. Įdėkite ne mažiau kaip vieną valgomąjį šaukštą maisto ir sumaišykite.
3. Mišinį sumaitinkite vaikui.
4. Į talpyklę įdėkite papildomą valgomąjį šaukštą su maistu, sumaišykite ir vėl sumaitinkite vaikui.

Jei kiltų bet kokių klausimų dėl REYATAZ geriamųjų miltelių dozės paruošimo ar vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.