

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

REYATAZ 200 mg cietās kapsulas

REYATAZ 300 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

REYATAZ 200 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur 200 mg atazanavīra (sulfāta veidā) (Atazanavir).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: 109,57 mg laktozes katrā kapsulā.

REYATAZ 300 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur 300 mg atazanavīra (sulfāta veidā) (Atazanavir).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: 164,36 mg laktozes katrā kapsulā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

REYATAZ 200 mg cietās kapsulas

Kapsulas ir tumši zilas. Uz tām ar balto pārtikas tinti uz vienas puses uzdrukāts "BMS 200 mg" un uz otras puses "3631".

REYATAZ 300 mg cietās kapsulas

Kapsulas ir tumši sarkanas un zilas. Uz tām ar balto pārtikas tinti uz vienas puses uzdrukāts "BMS 300 mg" un uz otras puses "3622".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

REYATAZ kapsulas, lietotas kopā ar mazās devās nozīmētu ritonavīru, ir indicētas HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem un pediatrijas pacientiem no 6 gadu vecuma kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pamatojoties uz pieejamiem viroloģiskiem un klīniskiem datiem par pieaugušiem pacientiem, nevar sagaidīt guvumu slimniekiem, kam ir rezistenti celmi pret vairākiem proteāzes inhibitoriem (≥ 4 PI mutācijas).

REYATAZ izvēli pieaugušiem un pediatrijas pacientiem, kuri agrāk jau saņēmuši terapiju, jāpamato ar individuāliem rezistences izmeklēšanas datiem un slimnieka ārstēšanas anamnēzi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju uzsāk ārsts, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Pieaugušajiem

REYATAZ kapsulu ieteicamā deva ir 300 mg vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā ar ēdienu. Ritonavīrs tiek izmantots atazanavīra farmakokinētikas sekmēšanai (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). (Skatīt arī 4.4. apakšpunktā Ritonavīra izņemšana no lietošanas shēmas tikai saskaņā ar stingriem nosacījumiem).

Pediatrijas pacientiem (vecumā no 6 līdz 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg)

Atazanavīra kapsulu deva pediatrijas pacientiem ir atkarīga no ķermeņa masas, kā parādīts 1. tabulā un nedrīkst pārsniegt ieteicamo devu pieaugušajiem. REYATAZ kapsulas jālieto kopā ar ritonavīru un ēdienu.

1. tabula: REYATAZ kapsulu devas pediatrijas pacientiem (vecumā no 6 līdz 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg) kopā ar ritonavīru

Ķermeņa masa (kg)	REYATAZ deva vienreiz dienā	ritonavīra deva vienreiz dienā ^a
15 līdz 35	200 mg	100 mg
vismaz 35	300 mg	100 mg

^a Ritonavīra kapsulas, tabletes vai šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Pediatriski pacienti (vismaz trīs mēnešus veci, kuru ķermeņa masa ir vismaz 5 kg): Vismaz trīs mēnešus veciem pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 5 kg var lietot REYATAZ pulveri iekšķīgai lietošanai (skatīt REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera zāļu aprakstu). Ieteicams REYATAZ pulveri iekšķīgai lietošanai aizstāt ar REYATAZ kapsulām, tiklīdz pacienti spēj norīt kapsulas.

Vienu zāļu formu aizstājot ar citu, var būt nepieciešams nomainīt devu. Skatīt tabulu par attiecīgās zāļu formas devām (skatīt REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera zāļu aprakstu).

Īpašās grupas

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama. REYATAZ ar ritonavīru nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem veic hemodialīzi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

REYATAZ ar ritonavīru nav pētīts slimniekiem ar aknu darbības traucējumiem. Slimniekiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem REYATAZ ar ritonavīru jālieto piesardzīgi. Slimniekiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem REYATAZ ar ritonavīru nedrīkst lietot (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gadījumos, ja ritonavīrs tiek izņemts no sākotnējās ieteicamās ritonavīra pastiprinātās lietošanas shēmas (skatīt 4.4. apakšpunktu), REYATAZ nepastiprinātā veidā varētu atstāt pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem 400 mg devā, un pacienti, kuriem attīstījušies vidēji smagi aknu darbības traucējumi, to var lietot ar samazinātu devu 300 mg vienreiz dienā kopā ar ēdienu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nepastiprinātu REYATAZ nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī

300 mg REYATAZ kopā ar 100 mg ritonavīra var nenodrošināt pietiekamu atazanavīra iedarbības intensitāti, īpaši tad, kad atazanavīra aktivitāti vai visas shēmas efektivitāti var mazināt rezistence pret zālēm. Tā kā pieejamo datu apjoms ir ierobežots un grūtniecības laikā preparāta iedarbība uz dažādām pacientēm atšķiras, var būt jāapsver nepieciešamība izmantot zāļu terapeitiskās efektivitātes kontroles metodes, lai nodrošinātu atbilstošu iedarbības intensitāti.

Kad atazanavīrs tiek lietots vienlaikus ar zālēm, par kurām zināms, ka tās vājina atazanavīra iedarbības intensitāti (piemēram, tenofovīra dizoproksilu vai H₂-receptoru antagonistiem), ir iespējams, ka tā iedarbība būs vēl vājāka.

- Ja jālieto tenofovīra dizoproksils vai H₂ receptoru antagonists, var apsvērt iespēju REYATAZ devu palielināt līdz 400 mg, to lietojot kopā ar 100 mg ritonavīra, vienlaikus kontrolējot zāļu terapeitisko efektivitāti (skatīt 4.6. un 5.2. apakšpunktu).
- Lietot REYATAZ un ritonavīra kombināciju pacientēm, kuras jau saņem gan tenofovīra dizoproksilu, gan H₂ receptoru antagonistu, nav ieteicams.

(Skatīt 4.4. apakšpunktā Ritonavīra izņemšana no lietošanas shēmas tikai saskaņā ar stingriem nosacījumiem).

Pēcdzemdību periodā

Pēc otrajā un trešajā trimestrī iespējamās atazanavīra iedarbības intensitātes samazināšanās pirmajos divos mēnešos pēc dzemdībām atazanavīra iedarbības intensitāte var palielināties (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ pacientes tūlīt pēc dzemdībām rūpīgi jānovēro attiecībā uz iespējamām blakusparādībām.

- Šajā laikā uz pacientēm, kurām nesen bijušas dzemdības, attiecas tie paši ieteikumi par devām, kas uz sievietēm, kuras nav bijušas grūtnieces, tostarp tām, kuras vienlaikus ir lietojušas zāles, par kurām zināms, ka tās ietekmē atazanavīra iedarbības intensitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediatriski pacienti līdz triju mēnešu vecumam

Drošības dēļ REYATAZ nedrīkst lietot triju mēnešu vecumu nesasniegušiem bērniem, īpaši tādēļ, ka ir iespējams kernikteruss.

Lietošanas veids

Iekšķīgi. Kapsulas jānorij veselas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

REYATAZ ir kontrindicēts pacientiem ar smagu aknu mazspēju (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). REYATAZ ar ritonavīru ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar simvastatīnu vai lovastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kombinācijā ar PDE5 inhibitoru sildenafilu (tikai tad, ja tas tiek lietots plaušu artēriju hipertensijas (PAH) ārstēšanai; skatīt 4.5. apakšpunktu). Informāciju par sildenafilu kombinācijas izmantošanu erektilās disfunkcijas ārstēšanai skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktā.

Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir citohroma P450 CYP3A4 izoformas substrāti un kam ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs (piemēram, kvetiapīns, lurazidons, alfuzosīns, astemizols, terfenadīns, cisapīds, pimoīds, hinidīns, bepridils, triazolāms, midazolāms perorāli (par piesardzību lietojot midazolāmu parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktu), lomītapīds un melnā rudzu grauda alkaloīdi, sevišķi ergotamīns, dihidroergotamīns, ergonovīns, metilergonovīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A4 inducētāji, terapeitiskā efekta potenciāla zuduma un iespējamās rezistences attīstības dēļ (piemēram, rifampicīns, asinszāles preparāti, apalutamīds, enkorafenībs, ivosidenībs, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar grazoprevīru saturošām zālēm, tostarp elbasvīra/grazoprevīra fiksētas devas kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

REYATAZ vienlaikus lietošana ar ritonavīra devu virs 100 mg vienreiz dienā nav klīniski pētīta. Ritonavīra lielāku devu lietošana var mainīt atazanavīra drošumu (kardiāli efekti, hiperbilirubinēmija), tāpēc nav ieteicams to darīt. Tikai tad, kad atazanavīrs ar ritonavīru tiek nozīmēti vienlaicīgi ar efavirenzu, var apdomāt jautājumu par ritonavīra devas palielināšanu līdz 200 mg vienreiz dienā. Šādā gadījumā jānodrošina rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt zemāk "Mijiedarbība ar citām zālēm").

Pacientiem ar blakus slimībām

Aknu darbības traucējumi: atazanavīrs tiek metabolizēts galvenokārt aknās, paaugstinātu koncentrāciju plazmā novēroja pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). REYATAZ lietošanas drošums un efektivitāte nav noskaidrota pacientiem ar izteiktiem aknu funkcijas traucējumiem. Paaugstināts smagu un potenciāli fatālu aknu blakusparādību risks ir pacientiem ar hronisku hepatītu B vai C, kuri saņem kombinētu antiretrovīrālu terapiju. Gadījumā, ja pacients saņem vienlaikus arī antivīrālu terapiju pret hepatītu B vai C, ir jāņem vērā svarīgā informācija arī šajos zāļu aprakstos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar jau esošiem aknu funkcijas traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, biežāk novēro aknu funkcijas traucējumus kombinētas antiretrovīrālas terapijas laikā un jāveic aknu funkciju kontrole atbilstoši pieņemtām prakses prasībām. Ja šādiem slimniekiem novēro aknu slimības pasliktināšanos, nepieciešams apsvērt preparāta lietošanas pārtraukšanu vai atcelšanu.

Nieru darbības traucējumi: devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tomēr pacientiem, kuriem veic hemodialīzi, REYATAZ nav ieteicams lietot (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās: klīniskos pētījumos ar REYATAZ tika novērota devas atkarīga asimptomātiska PR intervāla pagarināšanās. Jāievēro piesardzība ar zālēm, par kurām zināms, ka tās izraisa PR intervāla pagarināšanos. Slimniekiem ar jau esošiem sirds vadīšanas traucējumiem (II pakāpes vai augstāku atriointrikulāro vai kompleksu Hisa kūlīša blokādi), REYATAZ jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja ieguvums atsvēr risku (skatīt 5.1. apakšpunktu). Jāievēro īpaša piesardzība, izrakstot REYATAZ kombinācijā ar zālēm, kuras potenciāli var pagarināt QT intervālu un/vai pacientiem ar esošiem riska faktoriem (bradikardija, iedzimts pagarināts QT, elektrolītu disbalanss (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu)).

Pacienti ar hemofiliju: ziņots par asiņošanas pastiprināšanos, tostarp spontānām ādas hematomām un hemartrozēm, A un B tipa hemofilijas slimniekiem, ko ārstēja ar proteāzes inhibitoriem. Dažiem pacientiem tika dots papildus VIII faktors. Vairāk nekā pusei šo gadījumu ārstēšanu ar proteāzes inhibitoriem turpināja vai atsāka, ja ārstēšana bija pārtraukta. Ir doma par cēlonisku sakarību, lai gan šādas iedarbes mehānisms nav izpētīts. Hemofilijas slimniekiem jāzina, ka iespējama asiņošanas pastiprināšanās.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Klīniskos pētījumos novērots, ka REYATAZ ar ritonavīru rada mazāk izteiktus lipīdu vielmaiņas traucējumus nekā lopinavīrs ar ritonavīru gan pacientiem bez iepriekšējas terapijas (pētījums 138), gan pacientiem ar iepriekšēju terapiju (pētījums 045) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hiperbilirubinēmija

Slimniekiem, kas saņēma REYATAZ, novērota pārejoša netiešā (nekonjugētā) bilirubīna paaugstināšanās sakarā ar UDP-glikuronoziltransferāzes (UGT) inhibīciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu transferāžu paaugstināšanās gadījumos līdz ar bilirubīna paaugstināšanos slimniekiem, kuri saņem REYATAZ, jādomā arī par iespējamu alternatīvu etioloģiju. Ja pacients nevar samierināties ar dzelti vai sklēru dzelti, jādomā par alternatīvu antiretrovīrālu terapiju REYATAZ vietā. Nav ieteicams samazināt atazanavīra devas, jo tādēļ var zust terapeitiskā efektivitāte un attīstīties rezistence.

Arī indinavīra terapija ir saistīta ar netiešā (nekonjugētā) bilirubīna paaugstināšanos sakarā ar UGT inhibīciju. REYATAZ un indinavīra kombinēta terapija nav pētīta un tos ordinēt vienlaikus nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ritonavīra izņemšana no shēmas tikai saskaņā ar stingriem nosacījumiem

Ieteicamā standarta terapija ir ar ritonavīru pastiprināta REYATAZ lietošana, nodrošinot optimālus farmakokinētiskos parametrus un viroloģiskās supresijas līmeni.

Ritonavīra izņemšana no REYATAZ pastiprinātās lietošanas shēmas nav ieteicama, bet to var apsvērt pieaugušiem pacientiem ar 400 mg devu vienreiz dienā ar ēdienu tikai šādos kombinētos ierobežojošos apstākļos:

- ja iepriekš nav bijušas viroloģiskās neveiksmes,
- ja ir nenosakāma virālā slodze pēdējo 6 mēnešu laikā, lietojot pašreizējo shēmu
- ja vīrusa celmi nenodrošina HIV rezistenci, kas saistās ar mutācijām (RAMS), lietojot pašreizējo shēmu.

REYATAZ lietošana bez ritonavīra nebūtu jāapsver pacientiem, kas tiek ārstēti ar pamatshēmu, kura sastāv no tenofovīra dizoproksila un citām vienlaikus lietotām zālēm, kas samazina atazanavīra biopieejamību (skatīt 4.5. apakšpunktā Ritonavīra izņemšana no ieteicamās atazanavīra pastiprinātās shēmas), vai potenciāli sarežģītas līdzestības gadījumā.

REYATAZ bez ritonavīra nedrīkst lietot grūtnieces, ņemot vērā pamatotās aizdomas par suboptimālu ietekmi uz mātes infekciju un vertikālo transmisiju.

Holelitiāze

Slimniekiem, kas saņēma REYATAZ, novērota holelitiāze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažiem pacientiem bija nepieciešama hospitalizācija, lai veiktu papildu ārstēšanu, un dažiem bija komplikācijas. Ja parādās holelitiāzes pazīmes vai simptomi, jāapsver ārstēšanas pagaidu pārtraukšana vai izbeigšana.

Hroniska nieru slimība

Pēcreģistrācijas novērošanas laikā ziņots par hronisku nieru slimību HIV inficētiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar atazanavīru vienlaikus ar ritonavīru vai bez tā. Plašs prospektīvs novērošanas pētījums liecina par saistību starp hroniskas nieru slimības biežuma pieaugumu un atazanavīra/ritonavīra saturošas terapijas lietošanas kumulatīvo iedarbību HIV inficētiem pacientiem ar sākotnēji normālu eGFR. Šī saistība tika novērota neatkarīgi no tenofovīra dizoproksila iedarbības. Visā terapijas laikā pacientiem jāveic pastāvīga nieru funkcijas kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nefrolitiāze

Slimniekiem, kas saņēma REYATAZ, novērota nefrolitiāze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažiem pacientiem bija nepieciešama hospitalizācija, lai veiktu papildu ārstēšanu, un dažiem bija komplikācijas. Dažos gadījumos nefrolitiāze tika saistīta ar akūtiem nieru darbības traucējumiem vai nieru mazspēju. Ja parādās nefrolitiāzes pazīmes vai simptomi, jāapsver ārstēšanas pagaidu pārtraukšana vai izbeigšana.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (combination antiretroviral therapy - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Graves slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (combination antiretroviral therapy - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Izsitumi un saistītie sindromi

Izsitumi parasti ir viegli līdz vidēji smagi makulopapulāri izsitumi uz ādas, kas rodas pirmajās 3 nedēļās pēc REYATAZ terapijas sākuma.

Ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), erythema multiforme, toksiskiem izsitumiem uz ādas un ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu sindromu, kas norit ar eozinofiliju un sistēmiskajiem simptomiem (DRESS sindroms), pacientiem, kuri lietojuši REYATAZ. Pacienti jāinformē par ādas reakciju pazīmēm un simptomiem, un viņi rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas ādas reakcijas. Ja rodas smagi izsitumi, REYATAZ lietošana jāpārtrauc.

Labākos rezultātus šādu reakciju ārstēšanā ļauj sasniegt agrīna diagnostika un visu aizdomas radošo zāļu lietošanas pārtraukšana. Ja pacientam saistībā ar REYATAZ lietošanu radies SDŽS vai DRESS, REYATAZ lietošanu nedrīkst atsākt.

Mijiedarbība ar citām zālēm

REYATAZ kombinēta lietošana ar atorvastatīnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

REYATAZ kombinēta lietošana ar nevirapīnu vai efavirenzu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja nepieciešama REYATAZ vienlaicīga lietošana ar NNRTI, jāizvērtē gan REYATAZ, gan ritonavīra devas palielināšana uz attiecīgi 400 mg un 200 mg kombinācijā ar efavirenzu, nodrošinot rūpīgu klīnisku uzraudzību.

Atazanavīru metabolizē galvenokārt CYP3A4. REYATAZ kombinēt ar zālēm, kas inducē CYP3A4, nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

PDE5 inhibitori, kurus lieto erektilās disfunkcijas ārstēšanai: īpaša piesardzība jāievēro, nozīmējot PDE5 inhibitorus (sildenafilu, tadalafilu vai vardenafilu) erektilās disfunkcijas ārstēšanai pacientiem, kuri saņem REYATAZ. REYATAZ lietošana kombinācijā ar šīm zālēm var ievērojami palielināt to koncentrāciju, kā rezultātā var rasties tādas ar PDE5 saistītas blakusparādības kā hipotensija, redzes izmaiņas un priapisms (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vorikonazola un REYATAZ kombinēta lietošana ar ritonavīru nav ieteicama, ja vien ieguvuma/riska izvērtējums nepamato vorikonazola lietošanu.

Vairumam pacientu ir paredzama vorikonazola un atazanavīra iedarbības intensitātes samazināšanās. Nelielam skaitam pacientu bez funkcionējošas CYP2C19 alēles ir paredzams, ka ievērojami palielināsies vorikonazola iedarbības intensitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaikus lietot REYATAZ/ritonavīru un flutikazonu vai citus glikokortikoidus, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais guvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga REYATAZ un salmeterola lietošana var izraisīt ar salmeterola lietošanu saistīto kardiovaskulāro blakusparādību pieaugumu. Nav ieteicams vienlaikus lietot REYATAZ un salmeterolu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atazanavīra absorbcija var samazināties gadījumos, kad kuņģa pH līmenis, neatkarīgi no iemesla, ir palielināts.

Vienlaicīga REYATAZ un protonu sūkņa inhibitoru lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja REYATAZ nozīmēšana kopā ar protonu sūkņa inhibitoriem ir neizbēgama, ir ieteicama rūpīga pacientu uzraudzīšana kombinācijā ar REYATAZ devas palielināšanu līdz 400 mg kopā ar 100 mg ritonavīra; protonu sūkņa inhibitoru deva nedrīkst pārsniegt devu salīdzināmu ar 20 mg omeprazola.

REYATAZ kombinēta lietošana ar citiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem vai progestogēnu saturošiem orāliem kontracepcijas līdzekļiem, izņemot norgestimātu vai noretindronu, nav pētīta, tādēļ no tās jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Drošums

Asimptomātiska PR intervāla pagarināšanās bija biežāk sastopama pediatrijas pacientiem nekā pieaugušajiem. Ir ziņojumi par asimptomātisku I un II pakāpes atrioventrikulāro blokādi pediatrijas pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, lietojot zāles, kuras izraisa PR intervāla pagarināšanos. Pediatrijas pacientiem ar jau esošiem sirds vadīšanas traucējumiem (II pakāpes vai augstāku atrioventrikulāro vai kompleksu Hisa kūlīša blokādi), REYATAZ jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja ieguvums atsver risku. Balstoties uz iegūtajiem klīniskajiem datiem (piem., bradikardija), ieteicams uzraudzīt pacientu sirds darbību.

Efektivitāte

Atazanavīrs/ritonavīrs nav efektīvs vīrusu celmos, kuriem ir vairākas rezistences mutācijas.

Palīgviela

Laktoze

Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ja REYATAZ lieto vienlaikus ar ritonavīru, dominē ritonavīra metabolisko mijiedarbību raksturojums, jo tas ir spēcīgāks CYP3A4 inhibitors nekā atazanavīrs. Pirms REYATAZ un ritonavīra terapijas uzsākšanas jāiepazīstas ar ritonavīra zāļu aprakstu.

Atazanavīrs tiek metabolizēts aknās ar CYP3A4. Tas inhibē CYP3A4. Tāpēc REYATAZ lietošana ir kontrindicēta vienlaikus ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums: kvetiapīns, lurazidons, alfuzosīns, astemizols, terfenadīns, cisapīds, pimoīds, hinidīns, bepridils, triazolāms, perorāli lietots midazolāms, lomitapīds un melnā rudzu grauda alkaloīdi, sevišķi ergotamīns un dihidroergotamīns (skatīt 4.3. apakšpunktu).

REYATAZ lietošana vienlaikus ar zālēm, kas satur grazoprevīru, tostarp elbasvīra/grazoprevīra fiksētas devas kombināciju, ir kontrindicēta, ņemot vērā grazoprevīra un elbasvīra koncentrācijas plazmā palielināšanos un iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu, kas saistīts ar grazoprevīra koncentrācijas palielināšanos (skatīt 4.3. apakšpunktu). REYATAZ lietošana vienlaikus ar glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju ir kontrindicēta, ņemot vērā iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu, kas saistīts ar glekaprevīra un pibrentasvīra koncentrācijas plazmā nozīmīgu palielināšanos (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība starp atazanavīru un citām zālēm uzskaitīta nākamajā tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar “↑”, samazināšanās ar “↓”, bez izmaiņām ar “↔”). Iekavās norādīts 90 % ticamības intervāls (CI), ja piemērojams. 2. tabulā atspoguļotos pētījumus veica ar veselīgiem subjektiem, ja vien nav norādīts citādi. Svarīgi pieminēt, ka daudzus pētījumus veica ar nepastiprinātu atazanavīru, kas nav ieteicamajā atazanavīra terapijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ritonavīra izņemšana no shēmas ir ar stingriem nosacījumiem medicīniski pamatota (skatīt 4.4. apakšpunktu), īpaša uzmanība jāpievērš atazanavīra mijiedarbībai, kas var atšķirties, ja netiek lietots ritonavīrs (skatīt informāciju zemāk 2. tabulā).

Mijiedarbība starp atazanavīru un citām zālēm, tostarp ar tām, kuru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, uzskaitīta zemāk tabulā.

2. tabula: REYATAZ un citu medikamentu mijiedarbība

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
ANTI-HCV LĪDZEKĻI		
Grazoprevīrs 200 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg/ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs AUC: ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atazanavīrs C _{max} : ↑12 % (↑1 % ↑24 %) Atazanavīrs C _{min} : ↑23 % (↑13 % ↑34 %) Grazoprevīrs AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) Grazoprevīrs C _{max} : ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Grazoprevīrs C _{min} : ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %) Lietojot vienlaikus ar atazanavīru/ritonavīru, grazoprevīra koncentrācija ievērojami palielinās.	REYATAZ lietošana vienlaicīgi ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta, ņemot vērā ievērojamo grazoprevīra koncentrācijas plazmā palielināšanos un ar to saistīto iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Elbasvīrs 50 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg / ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs AUC: ↑ 7 % (↓ 2 % ↑ 17 %) Atazanavīrs C_{max}: ↑ 2 % (↓ 4 % ↑ 8 %) Atazanavīrs C_{min}: ↑ 15 % (↑ 2 % ↑ 29 %) Elbasvīrs AUC: ↑ 376 % (↑ 307 % ↑ 456 %) Elbasvīra C_{max}: ↑ 315 % (↑ 246 % ↑ 397 %) Elbasvīrs C_{min}: ↑ 545 % (↑ 451 % ↑ 654 %) Lietojot vienlaikus ar atazanavīru/ritonavīru, elbasvīra koncentrācija palielinājās.	
Sofosbuvīrs 400 mg / velpatasvīrs 100 mg /voksilaprevīrs 100 mg reizes deva* (atazanavīrs 300 mg / ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	Sofosbuvīra AUC: ↑ 40 % (↑ 25 % ↑ 57 %) Sofosbuvīrs C_{max} ↑ 29 % (↓ 9 % ↑ 52 %) Velpatasvīra AUC: ↑ 93 % (↑ 58 % ↑ 136 %) Velpatasvīrs C_{max} : ↑ 29 % (↑ 7 % ↑ 56 %) Voksilaprevīrs AUC : ↑ 331 % (↑ 276 % ↑ 393 %) Voksilaprevīrs C_{max} : ↑ 342 % (↑ 265 % ↑ 435 %) *Nekonstatē farmakokinētisko mijiedarbību 70-143 % robežās. Ietekme uz atazanavīra un ritonavīra iedarbību nav pētīta. Sagaidāms: ↔ Atazanavīrs ↔ Ritonavīrs REYATAZ/ritonavīra un sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra mijiedarbības mehānisms ir OATP1B, P-gp, un CYP3A inhibīcija.	Ir sagaidāms, ka REYATAZ vienlaicīga lietošana ar voksilaprevīru saturošām zālēm paaugstinās voksilaprevīra koncentrāciju. REYATAZ vienlaikus lietošana ar voksilaprevīru saturošu terapiju nav ieteicama.
Glekaprevīrs 300 mg / pibrentasvīrs 120 mg reizi dienā (atazanavīrs 300 mg / ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā*)	Glekaprevīra AUC : ↑ 553% (↑ 424 % ↑ 714 %) Glekaprevīrs C_{max} : ↑ 306% (↑ 215 % ↑ 423 %) Glekaprevīrs C_{min} : ↑ 1330% (↑ 885 % ↑ 1970 %) Pibrentasvīra AUC : ↑ 64% (↑ 48 % ↑ 82 %) Pibrentasvīrs C_{max} : ↑ 29 % (↑ 15 % ↑ 45 %) Pibrentasvīrs C_{min}: ↑ 129% (↑ 95 % ↑ 168 %) *Ziņots par atazanavīra un ritonavīra ietekmi uz glekaprevīra un pibrentasvīra pirmo devu.	REYATAZ lietošana vienlaicīgi ar glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju ir kontrindicēta, ņemot vērā iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu, kas saistīts ar glekaprevīra un pibrentasvīra koncentrācijas plazmā nozīmīgu palielināšanos (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
ANTIAGREGANTI		
Tikagrelors	Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	REYATAZ lietošana vienlaicīgi ar tikagreloru nav ieteicama, ņemot vērā iespējamu tikagrelora antiagreganta aktivitātes paaugstināšanos.
Klopidogrels	Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	REYATAZ lietošana vienlaicīgi ar klopidogrelu nav ieteicama, ņemot vērā iespējamu klopidogrela antiagreganta aktivitātes samazināšanos.
Prazugrels	Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Lietojot prazugrelu vienlaicīgi ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā), devas pielāgošana nav nepieciešama.
PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI		
<i>Proteāzes inhibitori:</i> Kombinācija REYATAZ ar ritonavīru un citiem proteāzes inhibitoriem nav pētīta, bet sagaidāms, ka iedarbība ar citiem proteāzes inhibitoriem paaugstināsies. Tāpēc šāda kombinācija nav ieteicama.		
Ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā) Pētījumi veikti ar HIV inficētiem pacientiem.	Atazanavīrs AUC: ↑ 250% (↑144 % ↑403 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↑ 120% (↑56 % ↑211 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↑ 713% (↑359 % ↑1339 %)* *Kombinētā analīzē atazanavīru 300 mg un ritonavīru 100 mg (n = 33) salīdzināja ar atazanavīru 400 mg bez ritonavīra (n = 28). Atazanavīra un ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Ritonavīru 100 mg vienreiz dienā lieto atazanavīra farmakokinētikas pastiprināšanai.
Indinavīrs	Indinavīra terapija ir arī saistīta ar netiešā (nekonjugētā) bilirubīna paaugstināšanos sakarā ar UGT inhibīciju.	REYATAZ un indinavīra kombinēta terapija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i>		
Lamivudīns 150 mg divreiz dienā + zidovudīns 300 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Būtisku ietekmi uz lamivudīna un zidovudīna koncentrāciju nenovēroja.	Pamatojoties uz šiem datiem un to, ka ritonavīrs nevarētu nozīmīgi ietekmēt NRTI, nav gaidāms, ka REYATAZ lietošana kopā ar minētiem preparātiem varētu nozīmīgi mainīt iedarbību ar vienlaikus lietotām zālēm.
Abakavīrs	Nav gaidāms, ka abakavīra un REYATAZ vienlaicīga lietošana varētu nozīmīgi mainīt abakavīra iedarbību.	

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Didanozīns (buferētās tabletes) 200 mg/stavudīns 40 mg, abas vienas reizes devas (atazanavīrs 400 mg vienas reizes deva)	Atazanavīrs, vienlaicīgi ar ddI+d4T (tukšā dūšā) Atazanavīrs AUC: ↓ 87 % (↓ 92 % ↓ 79 %) Atazanavīrs C_{max}: ↓ 89 % (↓ 94 % ↓ 82 %) Atazanavīrs C_{min}: ↓ 84 % (↓ 90 % ↓ 73 %) Atazanavīrs, ieņemot 1 h pēc ddI+d4T (tukšā dūšā) Atazanavīrs AUC: ↔ 3 % (↓ 36 % ↑ 67 %) Atazanavīrs C_{max}: ↑ 12 % (↓ 33 % ↑ 18 %) Atazanavīrs C_{min}: ↔ 3 % (↓ 39 % ↑ 73 %) Atazanavīra koncentrācija ievērojami samazinājās, kad to lietoja kopā ar didanozīnu (buferētās tabletes) un stavudīnu. Mijiedarbības mehānisma pamatā ir samazināta atazanavīra šķīdība ar paaugstinātu pH, kas saistīta ar skābi neitralizējošas vielas klātbūtni didanozīna buferētās tabletēs. Būtisku ietekmi uz didanozīna un stavudīna koncentrāciju nenovēroja.	Didanozīnu jāieņem tukšā dūšā 2 stundas pēc REYATAZ lietošanas ar uzturu. Nav gaidāms, ka stavudīna un REYATAZ vienlaicīga lietošana varētu nozīmīgi mainīt stavudīna iedarbību.
Didanozīns (zarnās šķīstošās kapsulas) 400 mg reizes deva (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Didanozīns (ar uzturu) Didanozīns AUC: ↓ 34 % (↓ 41 % ↓ 27 %) Didanozīns C_{max}: ↓ 38 % (↓ 48 % ↓ 26 %) Didanozīns C_{min}: ↑ 25 % (↓ 8 % ↑ 69 %) Būtisku ietekmi uz atazanavīra koncentrāciju nenovēroja, lietojot to ar zarnās šķīstošo didanozīnu, bet lietošana kopā ar uzturu samazināja didanozīna koncentrāciju.	
Tenofovīra dizoproksilfumarāts 300 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā) 300 mg tenofovīra dizoproksilfumarāts ir ekvivalents 245 mg tenofovīra dizoproksila. Pētījumi veikti ar HIV inficētiem pacientiem.	Atazanavīrs AUC: ↓ 22 % (↓ 35 % ↓ 6 %)* Atazanavīrs C_{max}: ↓ 16 % (↓ 30 % ↔ 0 %)* Atazanavīrs C_{min}: ↓ 23 % (↓ 43 % ↑ 2 %)* * Kombinētā vairāku klīnisko pētījumu analīzē atazanavīru/ritonavīru 300/100 mg, lietojot vienlaicīgi ar tenofovīra dizoproksilfumarātu 300 mg (n = 39), salīdzināja ar atazanavīru/ritonavīru 300/100 mg (n = 33). REYATAZ un ritonavīra kombinācijas ar tenofovīra dizoproksila fumarātu efektivitāte pacientiem ar iepriekšēju terapiju tika parādīta pētījumā 045 un pacientiem bez iepriekšējas terapijas - pētījumā 138 (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Atazanavīra un tenofovīra dizoproksila fumarāta mijiedarbības mehānisms nav zināms.	Ja vienlaicīgi lieto tenofovīra dizoproksila fumarātu, ieteicams REYATAZ 300 mg lietot kopā ar 100 mg ritonavīru un 300 mg tenofovīra dizoproksila fumarātu (visus vienreizējas devas veidā kopā ar ēdienu).

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Tenofovīra dizoproksilfumarāts 300 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā) 300 mg tenofovīra dizoproksilfumarāts ir ekvivalents 245 mg tenofovīra dizoproksila.	Tenofovīra dizoproksilfumarāts AUC: ↑37 % (↑30 % ↑45 %) Tenofovīra dizoproksilfumarāts C _{max} : ↑34 % (↑20 % ↑51 %) Tenofovīra dizoproksilfumarāts C _{min} : ↑29 % (↑21 % ↑36 %)	Pacienti rūpīgi jānovēro saistībā ar tenofovīra dizoproksila fumarāta izraisītām blakusparādībām, ieskaitot nieru funkcijas traucējumus.
Ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)		
Efavirens 600 mg vienreiz dienā Efavirens 600 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs (vakarā): lietojot ar uzturu Atazanavīrs AUC: ↔0 % (↓9 % ↑10 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↑17 % (↑8 % ↑27 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↓42 % (↓51 % ↓31 %)*	REYATAZ un efavirensa vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Efavirens 600 mg vienreiz dienā Efavirens 600 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 200 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs (vakarā): lietojot ar uzturu Atazanavīrs AUC: ↔6 % (↓10 % ↑26 %)*/** Atazanavīrs C _{max} : ↔9 % (↓5 % ↑26 %)*/** Atazanavīrs C _{min} : ↔12 % (↓16 % ↑49 %)*/** *Salīdzinot ar REYATAZ 300 mg/ritonavīru 100 mg vienreiz dienā vakarā bez efavirensa. Šis atazanavīra C _{min} samazinājums var negatīvi ietekmēt atazanavīra efektivitāti. Efavirensa/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 indukcija. **balstoties uz vēsturisku salīdzinājumu.	
Nevirapīns 200 mg divreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā) Pētījums veikts ar HIV inficētiem pacientiem	Nevirapīns AUC: ↑26 % (↑17 % ↑36 %) Nevirapīns C _{max} : ↑21 % (↑11 % ↑32 %) Nevirapīns C _{min} : ↑35 % (↑25 % ↑47 %) Atazanavīrs AUC: ↓19 % (↓35 % ↑2 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↔2 % (↓15 % ↑24 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↓59 % (↓73 % ↓40 %)* *Salīdzinot ar REYATAZ 300 mg/ritonavīru 100 mg bez nevirapīna. Šis atazanavīra C _{min} samazinājums var negatīvi ietekmēt atazanavīra efektivitāti. Nevirapīna/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 indukcija.	
Integrāzes inhibitori		
Raltegravīrs 400 mg divreiz dienā (atazanavīrs/ritonavīrs)	Raltegravīrs AUC: ↑41 % Raltegravīrs C _{max} : ↑24 % Raltegravīrs C _{12hr} : ↑77 % Darbības mehānisms ir UGT1A1 inhibēšana.	Raltegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
ANTIBIOTIKAS		
Klaritromicīns 500 mg divreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Klaritromicīns AUC: ↑94 % (↑75 % ↑116 %) Klaritromicīns C_{max}: ↑50 % (↑32 % ↑71 %) Klaritromicīns C_{min}: ↑160 % (↑135 % ↑188 %) 14-OH klaritromicīns 14-OH klaritromicīns AUC: ↓70 % (↓74 % ↓66 %) 14-OH klaritromicīns C_{max}: ↓72 % (↓76 % ↓67 %) 14-OH klaritromicīns C_{min}: ↓62 % (↓66 % ↓58 %) Atazanavīrs AUC: ↑28 % (↑16 % ↑43 %) Atazanavīrs C_{max}: ↔6 % (↓7 % ↑20 %) Atazanavīrs C_{min}: ↑91 % (↑66 % ↑121 %) Klaritromicīna devas samazināšana var izraisīt subterapeitisku 14-OH klaritromicīna koncentrāciju. Klaritromicīna/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 indukcija.	Devas samazināšanu ieteikt nevar, tādēļ, vienlaicīgi lietojot REYATAZ un klaritromicīnu, jāievēro piesardzība.
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Ketokonazols 200 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Būtisku ietekmi uz atazanavīra koncentrāciju nenovēroja.	Ketokonazolu un itraconazolu, vienlaicīgi ar REYATAZ/ritonavīru, jālieto piesardzīgi, lielas ketokonazola un itraconazola devas (> 200 mg/dienā) nav ieteicamas.
Itrakonazols	Itrakonazols, līdzīgi kā ketokonazols, ir spēcīgs inhibitors un CYP3A4 substrāts.	
	Balstoties uz datiem, kas iegūti no citiem stiprinātiem PI un ketokonazola, kur ketokonazola AUC palielinājās 3 reizes, gaidāms, ka REYATAZ/ritonavīrs palielinās ketokonazola vai itraconazola koncentrāciju.	

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Vorikonazols 200 mg divreiz dienā (atazanavīrs 300 mg/ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā) Personām ar vismaz vienu funkcionējošu CYP2C19 alēli.	Vorikonazola AUC: ↓33 % (↓42 % ↓22 %) Vorikonazola C _{max} : ↓10 % (↓22 % ↓4 %) Vorikonazola C _{min} : ↓39 % (↓49 % ↓28 %) Atazanavīra AUC: ↓12 % (↓18 % ↓5 %) Atazanavīra C _{max} : ↓13 % (↓20 % ↓4 %) Atazanavīra C _{min} : ↓20 % (↓28 % ↓10 %) Ritonavīra AUC: ↓12 % (↓17 % ↓7 %) Ritonavīra C _{max} : ↓9 % (↓17 % ↔0 %) Ritonavīra C _{min} : ↓25 % (↓35 % ↓14 %) Vairumam pacientu ar vismaz vienu funkcionējošu CYP2C19 alēli ir paredzama vorikonazola un atazanavīra iedarbības intensitātes samazināšanās.	Vorikonazola un REYATAZ ar ritonavīru vienlaicīga lietošana nav ieteicama, ja vien vorikonazola lietošanu neattaisno pacienta ieguvumu/risku novērtējums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kad nepieciešama ārstēšana ar vorikonazolu, vēlams noteikt pacienta CYP2C19 genotipu, ja iespējams. Tādēļ gadījumos, kad nav iespējams izvairīties no kombinētas lietošanas, atkarībā no CYP2C19 statusa jāievēro šādi ieteikumi: - pacientiem ar vismaz vienu funkcionējošu CYP2C19 alēli ieteicama rūpīga klīniskā kontrole attiecībā uz vorikonazola un atazanavīra efektivitātes samazināšanos (jākontrolē attiecīgi klīniskās pazīmes un viroloģiskā atbildreakcija); - pacientiem bez funkcionējošas CYP2C19 alēles ieteicama rūpīga klīniska un laboratoriska kontrole attiecībā uz vorikonazola izraisītām nevēlamām blakusparādībām. Ja nav iespējams noteikt genotipu, nepieciešama pilnvērtīga drošuma un efektivitātes uzraudzība.
Vorikonazols 50 mg divreiz dienā (atazanavīrs 300 mg/ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā) Personām, kam nav funkcionējošas CYP2C19 alēles.	Vorikonazola AUC: ↑561 % (↑451 % ↑699 %) Vorikonazola C _{max} : ↑438 % (↑355 % ↑539 %) Vorikonazola C _{min} : ↑765 % (↑571 % ↑1020 %) Atazanavīra AUC: ↓20 % (↓35 % ↓3 %) Atazanavīra C _{max} : ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) Atazanavīra C _{min} : ↓31 % (↓46 % ↓13 %) Ritonavīra AUC: ↓11 % (↓20 % ↓1 %) Ritonavīra C _{max} : ↓11 % (↓24 % ↑4 %) Ritonavīra C _{min} : ↓19 % (↓35 % ↑1 %) Nelielam skaitam pacientu bez funkcionējošas CYP2C19 alēles ir paredzams, ka ievērojami palielināsies vorikonazola iedarbības intensitāte.	(Šī daļa ir turpinājums no iepriekšējās tabulas un satur tādu pašu saturu)
Flukonazols 200 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg un ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	Lietojot REYATAZ/ritonavīru vienlaicīgi ar flukonazolu, atazanavīra un flukonazola koncentrācija būtiski neizmainījās.	Flukonazolam un REYATAZ nav nepieciešama devas piemērošana.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
LĪDZEKĻI PRET TUBERKULOZES MIKOBAKTĒRIJĀM		
Rifabutīns 150 mg divreiz nedēļā (atazanavīrs 300 mg un ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	Rifabutīns AUC: ↑48 % (↑19 % ↑84 %)** Rifabutīns C_{max}: ↑149 % (↑103 % ↑206 %)** Rifabutīns C_{min}: ↑40 % (↑5 % ↑87 %)** 25-O-dezacetil-rifabutīns AUC: ↑990 % (↑714 % ↑1361 %)** 25-O-dezacetil-rifabutīns C_{max}: ↑677 % (↑513 % ↑883 %)** 25-O-dezacetil-rifabutīns C_{min}: ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %)** **Salīdzinot ar rifabutīnu 150 mg vienreiz dienā. Kopējais rifabutīna un 25-O-dezacetil-rifabutīna AUC: ↑119 % (↑78 % ↑169 %). Iepriekšējos pētījumos rifabutīns neizmainīja atazanavīra farmakokinētiku.	Lietojot vienlaicīgi ar REYATAZ, ieteicamā rifabutīna deva ir 150 mg 3 reizes nedēļā noteiktās dienās (piemēram, pirmdien-trešdien-piektdien). Jānodrošina pastiprināta ar rifabutīnu saistīto blakusparādību, ieskaitot neitropēniju un uveītu, novērošana, jo paredzams ekspozīcijas pret rifabutīnu pieaugums. Pacientiem, kuri nepanes 150 mg devu 3 reizes nedēļā, ieteicams rifabutīna devu samazināt līdz 150 mg divas reizes nedēļā noteiktās dienās. Jāatceras, ka 150 mg deva divreiz nedēļā var nesniegt optimālo ekspozīciju pret rifabutīnu, tādējādi var būt rifampicīna rezistences risks un neveiksmīga terapija. Nav nepieciešama REYATAZ devas pielāgošana.
Rifampicīns	Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 induktors un ierosina atazanavīra AUC samazināšanos par 72%, kas var izsaukt viroloģiskus defektus un rezistences attīstību. Mēģinot pārvarēt samazināto ekspozīciju, palielinot REYATAZ vai citu ritonavīru saturošo proteāžu inhibitoru devas, ļoti bieži novēro aknu reakcijas.	Rifampicīna un REYATAZ kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
ANTIPSIHOTISKIE LĪDZEKĻI		
Kvetiapīns	Tā kā REYATAZ inhibē CYP3A4, ir paredzams, ka palielināsies kvetiapīna koncentrācija.	Kvetiapīna vienlaicīga lietošana ar REYATAZ ir kontrindicēta, jo REYATAZ var pastiprināt ar kvetiapīnu saistīto toksicitāti. Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā var izraisīt komu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Lurazidons	REYATAZ CYP3A4 inhibīcijas dēļ var paaugstināt lurazidona koncentrāciju plazmā.	Lurazidona vienlaicīga lietošana ar REYATAZ ir kontrindicēta, jo tas var pastiprināt ar lurazidonu saistīto toksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās jomas		Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
SKĀBI SAMAZINOŠIE LĪDZEKĻI			
<i>H₂-receptoru antagonisti</i>			
Bez tenofovīra			
HIV inficētiem pacientiem, lietojot atazanavīra/ ritonavīra ieteicamo devu 300/100 mg vienreiz dienā			Pacientiem, kuri nelieto tenofovīru , ja REYATAZ 300 mg ar ritonavīru 100 mg jālieto kopā ar H ₂ -receptoru antagonistu, nevajadzētu pārsniegt devu, kas ekvivalenta famotidīna 20 mg divreiz dienā. Ja nepieciešama lielāka H ₂ -receptoru antagonista deva (piem., famotidīns 40 mg divreiz dienā vai tā ekvivalents), jāapsver iespēja palielināt REYATAZ/ritonavīra devu no 300/100 mg uz 400/100 mg.
Famotidīns 20 mg divreiz dienā	Atazanavīrs AUC: ↓18 % (↓25 % ↑1 %) Atazanavīra C _{max} : ↓20 % (↓32 % ↓7 %) Atazanavīrs C _{min} : ↔1 % (↓16 % ↑18 %)		
Famotidīns 40 mg divreiz dienā	Atazanavīrs AUC: ↓23 % (↓32 % ↓14 %) Atazanavīra C _{max} : ↓23 % (↓33 % ↓12 %) Atazanavīrs C _{min} : ↓20 % (↓31 % ↓8 %)		
Veseliem brīvprātīgajiem, lietojot atazanavīra/ritonavīra devu 400/100 mg vienreiz dienā			
Famotidīns 40 mg divreiz dienā	Atazanavīrs AUC: ↔3 % (↓14 % ↑22 %) Atazanavīrs C _{max} : ↔2 % (↓13 % ↑8 %) Atazanavīrs C _{min} : ↓14 % (↓32 % ↑8 %)		
Ar tenofovīra dizoproksila fumarātu 300 mg vienreiz dienā (kas ekvivalents 245 mg tenofovīra dizoproksila)			
HIV inficētiem pacientiem, lietojot atazanavīra/ ritonavīra ieteicamo devu 300/100 mg vienreiz dienā			Pacientiem, kuri lieto tenofovīra dizoproksila fumarātu , ja REYATAZ/ritonavīru lieto vienlaicīgi ar tenofovīra dizoproksila fumarātu un H ₂ -receptoru antagonistu, ieteicams palielināt REYATAZ devu uz 400 mg, lietojot kopā ar 100 mg ritonavīra. Nedrīkst pārsniegt devu, kas atbilst 40 mg famotidīna divreiz dienā.
Famotidīns 20 mg divreiz dienā	Atazanavīrs AUC: ↓21 % (↓34 % ↓4 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↓21 % (↓36 % ↓4 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↓19 % (↓37 % ↑5 %)*		
Famotidīns 40 mg divreiz dienā	Atazanavīrs AUC: ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↓23 % (↓36 % ↓8 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↓25 % (↓47 % ↑7 %)*		
HIV inficētiem pacientiem, lietojot atazanavīra/ritonavīra palielinātu devu 400/100 mg vienreiz dienā			
Famotidīns 20 mg divreiz dienā	Atazanavīrs AUC: ↑18 % (↑6,5 % ↑30 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↑18 % (↑6,7 % ↑31 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↑24 % (↑10 % ↑39 %)*		
Famotidīns 40 mg divreiz dienā	Atazanavīrs AUC: ↔2,3 % (↓13 % ↑10 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↔5 % (↓17 % ↑8,4 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↔1,3 % (↓10 % ↑15 %)*		
	*Salīdzinot ar atazanavīru 300 mg vienreiz dienā, ritonavīru 100 mg vienreiz dienā un tenofovīra dizoproksilfumarātu 300 mg, kurus lieto vienā devā kopā ar ēdienu. Salīdzinot ar atazanavīra 300 mg un ritonavīra 100 mg <i>bez tenofovīra dizoproksila fumarāta</i> , atazanavīra koncentrācija varētu būt samazinājusies par 20 %. Mijiedarbības mehānisms ir atazanavīra šķīdības samazināšanās, jo kuņģa pH līmenis H ₂ -blokatoru ietekmē palielinās.		

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Protonu sūkņa inhibitori		
Omeprazols 40 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs (no rīta): 2 h pēc omeprazola Atazanavīrs AUC: ↓61 % (↓65 % ↓55 %) Atazanavīra C _{max} : ↓66 % (↓62 % ↓49 %) Atazanavīrs C _{min} : ↓65 % (↓71 % ↓59 %)	REYATAZ vienlaicīga lietošana ar protonu sūkņa inhibitoriem un ritonavīru nav ieteicama. Ja no kombinācijas izvairīties nevar, tad klīniskie rādītāji rūpīgi jāuzrauga, palielinot REYATAZ devu līdz 400 mg un ritonavīra līdz 100 mg, protonu sūkņa inhibitoru devas nedrīkst pārsniegt devas, salīdzināmas ar omeprazola 20 mg devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Omeprazols 20 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs (no rīta): 1 h pēc omeprazola Atazanavīrs AUC: ↓30 % (↓43 % ↓14 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↓31 % (↓42 % ↓17 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↓31 % (↓46 % ↓12 %)* *Salīdzinot ar atazanavīru 300 mg vienreiz dienā un ritonavīru 100 mg vienreiz dienā. AUC, C _{max} un C _{min} samazināšanās nemazinājās, kad paaugstināto REYATAZ un ritonavīra devu (400/100 mg vienreiz dienā) 12 stundas lietoja bez omeprazola. Lai gan tas nav pētīts, līdzīgu ietekmi var radīt citi protonu sūkņa inhibitori. Šī samazinātā atazanavīra ekspozīcija var negatīvi ietekmēt atazanavīra iedarbību. Mijiedarbības mehānisms ir atazanavīra šķīdības samazināšanās, jo kuņģa pH līmenis protonu sūkņa inhibitoru ietekmē palielinās.	
Antacīdi		
Antacīdi un bufera šķīdumu saturošas zāles	Atazanavīra koncentrācija plazmā var būt pazemināta sakarā ar kuņģa pH paaugstināšanos, ja antacīdus, tostarp bufera šķīdumu saturošas zāles, lieto kopā ar REYATAZ.	REYATAZ jāiedzer 2 stundas pirms vai 1 stundu pēc bufera šķīdumu saturošām zālēm.
ALFA 1-ADRENORECEPTORU ANTAGONISTI		
Alfuzosīns	Iespējama alfuzosīna koncentrācijas paaugstināšanās, kā rezultātā var rasties hipotensija. REYATAZ un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Alfuzosīna un REYATAZ vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
ANTIKOAGULANTI		
Tiešas iedarbības perorālie antikoagulanti (TOAK)		
Apiksabāns Rivaroksabāns	Iespējama apiksabāna un rivaroksabāna koncentrācijas paaugstināšanās, kā rezultātā var palielināties asiņošanas risks. Mijiedarbības mehānisms ir REYATAZ/ritonavīra CYP3A4 / un P-gp inhibēšana. Ritonavīrs ir spēcīgs CYP3A4 un P-gp inhibitors. REYATAZ ir CYP3A4 inhibitors. REYATAZ iespējamā P-gp inhibīcija nav zināma, un to nevar izslēgt.	Apiksabāna vai rivaroksabāna un REYATAZ ar ritonavīru vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Dabigatrāns	Iespējama dabigatrāna koncentrācijas paaugstināšanās, kā rezultātā var palielināties asiņošanas risks. Mijiedarbības mehānisms ir P-gp inhibēšana. Ritonavīrs ir spēcīgs P-gp inhibitors. REYATAZ iespējamā P-gp inhibēšana nav zināma, un to nevar izslēgt.	Dabigatrāna un REYATAZ ar ritonavīru vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Edoksabāns	Iespējama edoksabāna koncentrācijas paaugstināšanās, kā rezultātā var palielināties asiņošanas risks. REYATAZ/ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir P-gp inhibēšana. Ritonavīrs ir spēcīgs P-gp inhibitors. REYATAZ iespējamā P-gp inhibēšana nav zināma, un to nevar izslēgt.	Jāievēro piesardzība, lietojot edoksabānu kopā ar REYATAZ. Norādījumus par edoksabāna devām, lietojot vienlaikus ar P-gp inhibitoriem, lūdzu, skatīt zāļu apraksta 4.2. un 4.5. apakšpunktā.
<i>K vitamīna antagonisti</i>		
Varfarīns	Vienlaikus lietošana ar REYATAZ var palielināt vai samazināt varfarīna koncentrāciju.	REYATAZ terapijas laikā ieteicams rūpīgi monitorēt Starptautisko standartizēto koeficientu (INR), sevišķi, terapiju uzsākot.
PRETEPILEPSIJAS LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns	REYATAZ CYP3A4 inhibīcijas dēļ var paaugstināt karbamazepīna koncentrāciju plazmā. Karbamazepīna inducējošās iedarbības dēļ nevar izslēgt REYATAZ iedarbības intensitātes samazināšanās iespējamību.	Karbamazepīns kombinācijā ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) ir kontrindicēts, jo pastāv viroloģiskās atbildreakcijas zuduma un rezistences attīstības risks (skatīt 4.3. apakšpunktu). Rūpīgi jākontrolē pacienta viroloģiskā atbildreakcija.
Fenitoīns, fenobarbitāls	Ritonavīrs CYP2C9 un CYP2C19 indukcijas dēļ plazmā var pazemināt fenitoīna un/vai karbamazepīna koncentrāciju. Fenitoīna/fenobarbitāla inducējošās iedarbības dēļ nevar izslēgt REYATAZ iedarbības intensitātes samazināšanās iespējamību.	Fenobarbitāls un fenitoīns kombinācijā ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) ir kontrindicēts, jo pastāv viroloģiskās atbildreakcijas zuduma un rezistences attīstības risks (skatīt 4.3. apakšpunktu). Rūpīgi jākontrolē pacienta viroloģiskā atbildreakcija.
Lamotrigīns	Lamotrigīna lietošana vienlaikus ar REYATAZ/ritonavīru UGT1A4 indukcijas dēļ var pazemināt lamotrigīna koncentrāciju plazmā.	Lamotrigīna un REYATAZ/ritonavīra kombinācija jālieto piesardzīgi. Ja nepieciešams, jākontrolē lamotrigīna koncentrācija un atbilstoši jāpielāgo deva.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
PRETVĒŽA LĪDZEKĻI UN IMŪNSUPRESANTI		
<i>Pretvēža līdzekļi</i>		
Apalutamīds	Apalutamīda mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inducēšana un atazanavīra/ritonavīra CYP3A4 inhibēšana.	Vienlaicīga lietošana ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) ir kontrindicēta, ņemot vērā atazanavīra un ritonavīra koncentrācijas plazmā iespējamu pazemināšanos ar sekojošu viroloģiskās atbildreakcijas zudumu un iespējamu rezistenci pret proteāzes inhibitoru grupas zālēm (skatīt 4.3. apakšpunktu). Turklāt, apalutamīda koncentrācija serumā var palielināties, ja to lieto vienlaicīgi ar atazanavīru/ritonavīru, kas var izraisīt nopietnas blakusparādības, tostarp krampjus.
Enkorafenibs	Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Enkorafeniba vienlaicīga lietošana ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) ir kontrindicēta, jo ir iespējams viroloģiskās atbildreakcijas zuduma un rezistences attīstības risks, var palielināties enkorafeniba koncentrācija plazmā un sekojošs nopietnu nevēlamu blakusparādību risks, piemēram, QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Ivosidenibs	Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Ivosideniba vienlaicīga lietošana ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) ir kontrindicēta, jo ir iespējams viroloģiskās atbildreakcijas zuduma un rezistences attīstības risks, ivosideniba koncentrācijas palielināšanās plazmā un sekojošs nopietnu nevēlamu blakusparādību risks, piemēram, QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Irinotekāns	Atazanavīrs inhibē UGT un var ietekmēt irinotekāna metabolismu, paaugstinot tā toksiskumu.	Vienlaicīgi lietojot REYATAZ un irinotekānu, pacienti rūpīgi jāuzrauga ar irinotekāna lietošanu saistīto blakusparādību dēļ.
<i>Imūnsupresanti</i>		
Ciklosporīns Takrolīms Sirolīms	Ja šos imūnsupresantus lieto vienlaicīgi ar REYATAZ, to koncentrācija var paaugstināties CYP3A4 inhibēšanas dēļ.	Šo zāļu koncentrācijas pārbaudes jāveic biežāk, kamēr līmenis plazmā stabilizējas.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
KARDIOVASKULĀRIE LĪDZEKĻI		
<i>Antiaritmiskie līdzekļi</i>		
Amiodarons, sistēmiski lietots lidokaīns, hinidīns	Šo antiaritmisko līdzekļu koncentrācija var būt paaugstināta, ja tos kombinē ar REYATAZ. Amiodarona un sistēmiski lietota lidokaīna/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A inhibēšana. Hinidīnam ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs un tas ir kontrindicēts, jo, lietojot ar REYATAZ, tas spēcīgi inhibē CYP3A.	Jāievēro piesardzība un, ja iespējams, ieteicams kontrolēt to koncentrāciju. Lietošana vienlaikus ar hinidīnu kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Kalcija kanālu blokatori</i>		
Bepridils	REYATAZ nedrīkst kombinēt ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un kuriem ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs.	Bepridila lietošana vienlaicīgi ar REYATAZ ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Diltiazems 180 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Diltiazems AUC: ↑125 % (↑109 % ↑141 %) Diltiazems C_{max}: ↑98 % (↑78 % ↑119 %) Diltiazems C_{min}: ↑142 % (↑114 % ↑173 %) Dezacetil-diltiazems AUC: ↑165 % (↑145 % ↑187 %) Dezacetil-diltiazems C_{max}: ↑172 % (↑144 % ↑203 %) Dezacetil-diltiazems C_{min}: ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Būtisku ietekmi uz atazanavīra koncentrāciju nenovēroja. Novēroja maksimālā PR intervāla palielināšanos, salīdzinot ar atazanavīru vienu pašu. Nav pētīta diltiazema kombinēta lietošana ar REYATAZ un ritonavīru. Diltiazema/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Diltiazema sākotnējo devu ieteicams samazināt par 50 %, ja nepieciešams, vēlāk titrējot un veicot EKG monitorēšanu.
Verapamils	Verapamila koncentrācija serumā var paaugstināties, lietojot to kombinācijā ar REYATAZ, jo tiek inhibēts CYP3A4.	Lietojot verapamilu vienlaicīgi ar REYATAZ, jāievēro piesardzība.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
KORTIKOSTEROĪDI		
Deksametazons un citi kortikosteroīdi (visi ievadīšanas veidi)	Vienlaicīga lietošana ar deksametonu vai citiem kortikosteroīdiem, kuri ir CYP3A induktori, var izraisīt REYATAZ terapeitiskā efekta zudumu un rezistences attīstību pret atazanavīru un/vai ritonavīru. Jāapsver alternatīvu kortikosteroīdu lietošana. Mijiedarbības mehānisms ir deksametazona CYP3A4 indukcija un atazanavīra un/vai ritonavīra CYP3A4 inhibēšana.	Vienlaicīga lietošana ar kortikosteroīdiem (visi ievadīšanas veidi), kurus metabolizē CYP3A, īpaši, lietojot ilgstoši, var palielināt sistēmiskas kortikosteroīdu iedarbības, tostarp Kušinga sindroma un virsnieru darbības nomākuma, attīstības risku. Jāapsver sistēmiskas kortikosteroīdu iedarbības iespējamais terapeitiskais ieguvums un risks. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā sīkāku informāciju par stāvokļiem vai lietošanas veidiem, kuri sekmē pret CYP3A inhibīciju jutīgu uz ādas lietojamu kortikosteroīdu sistēmisku uzsūkšanos, skatīt kortikosteroīdu zāļu aprakstā.
Flutikazona propionāts 50 µg intranazāli 4 reizes dienā 7 dienas (ritonavīra 100 mg kapsulas divreiz dienā) un inhalējami/intranazāli kortikosteroīdi	Flutikazona propionāta līmenis plazmā nozīmīgi palielinājās, bet endogēnā kortizola līmenis pazeminājās apmēram par 86 % (90 % ticamības intervāls 82-89 %). Lielāku ietekmi var sagaidīt pēc flutikazona propionātu inhalēšanas. Ziņots par sistēmiskiem kortikosteroīdu efektiem, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu pacientiem, kas vienlaicīgi lietoja ritonavīru un inhalējamu vai intranazālu flutikazona propionāta zāļu formu. To var novērot arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A, piemēram, budezonīdu. Flutikazona lielas sistēmiskas iedarbības efekts uz ritonavīra koncentrāciju plazmā pagaidām nav zināms. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana. Sagaidāms, ka tāds pats efekts tiks panākts, lietojot REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) vienlaicīgi ar citiem inhalējamiem/intranazāliem kortikosteroīdiem.	Vienlaicīgi lietot REYATAZ/ritonavīru un šos glikokortikoīdus, ko metabolizē CYP3A4, nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad potenciālā terapeitiskā lietderība pārsniedz kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības iespējamo risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jādomā par glikokortikoīda devas mazināšanu un jāvēro, vai neparādās lokāli vai sistēmiski efekti, vai jāpāriet uz glikokortikoīdu, kurš nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazons). Bez tam, atceļot glikokortikoīdus, devas samazināšana būtu jāveic pakāpeniski ilgākā periodā. Vienlaicīga inhalējamo/intranazālo kortikosteroīdu lietošana ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) var palielināt inhalējamo/intranazālo kortikosteroīdu koncentrāciju plazmā. Lietot ar piesardzību. Jāapsver alternatīvu zāļu lietošana inhalējamo/intranazālo kortikosteroīdu vietā, īpaši ilgtermiņā.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
EREKTĪLĀ DISFUNKCIJA		
<i>PDE5 inhibitori</i>		
Sildenafilis, tadalafilis, vardenafilis	Sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu metabolizē CYP3A4. Lietošana vienlaikus ar REYATAZ var radīt PDE5 inhibitoru koncentrācijas paaugstināšanos un ar PDE5 saistīto blakusparādību, tostarp hipotensijas, redzes pārmaiņu un priapisma pastiprināšanos. Šīs mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Pacientus vajag brīdināt par šīm iespējamām blakusparādībām, ja PDE5 inhibitorus lieto vienlaicīgi ar REYATAZ erektilās disfunkcijas ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vairāk informācijas par REYATAZ lietošanu kombinācijā ar sildenafilu skatīt tabulas turpinājumā PLAUSU ARTERIĀLĀ HIPERTENSIJA.
GONADOTROPĪNU ATBRĪVOJOŠĀ HORMONA (GnRH) RECEPTORU ANTAGONISTI		
Elagolikss	Mijiedarbības mehānisms ir elagoliksa koncentrācijas iespējama paaugstināšanās, kas saistīta ar atazanavīra un/vai ritonavīra izraisītu CYP3A4 inhibīciju.	Nav ieteicams lietot 200 mg elagoliksa divreiz dienā vienlaicīgi ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) ilgāk par 1 mēnesi, ņemot vērā iespējamu nevēlamu blakusparādību, piemēram, kaulaudu zuduma un aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās, risku. Vienlaicīga elagoliksa 150 mg vienreiz dienā lietošana ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) jāierobežo līdz 6 mēnešiem.
KINĀZES INHIBITORI		
Fostamatinibs	Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Vienlaicīga fostamatinība un REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) lietošana var paaugstināt fostamatinība aktīvā metabolīta R406 koncentrāciju plazmā. Pacienti jākontrolē, vai neparādās ar R406 iedarbību saistītā toksicitāte, kas izpaužas kā ar devu saistītas nevēlamas blakusparādības, piemēram, hepatotoksicitāte un neitropēnija. Var būt nepieciešama fostamatinība devas samazināšana.
AUGU VALSTS PRODUKTI		
Asinszāles preparāti (Hypericum perforatum)	Vienlaicīgi lietojot REYATAZ un asinszāles preparātus, sagaidāma atazanavīra koncentrācijas nozīmīga samazināšanās plazmā. Šis efekts varbūt saistīts ar CYP3A4 indukciju. Ir risks, ka var zust terapeitiskā iedarbība un attīstīties rezistence (skatīt 4.3. apakšpunktu).	REYATAZ nedrīkst lietot kombinācijā ar asinszāles preparātiem.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
HORMONĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols 25 µg + norgestimāts (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Etinilestradiols AUC: ↓19 % (↓25 % ↓13 %) Etinilestradiols C_{max}: ↓16 % (↓26 % ↓5 %) Etinilestradiols C_{min}: ↓37 % (↓45 % ↓29 %) Norgestimāts AUC: ↑85 % (↑67 % ↑105 %) Norgestimāts C_{max}: ↑68 % (↑51 % ↑88 %) Norgestimāts C_{min}: ↑102 % (↑77 % ↑131 %) Lietojot tikai atazanavīru, etinilestradiola koncentrācija palielinājās UGT un CYP3A4 inhibēšanas dēļ, bet, lietojot atazanavīru/ritonavīru kombinācijā, etinilestradiola līmenis pazeminājās ritonavīra inducējošās iedarbības rezultātā. Progestīna iedarbības palielināšanās var izraisīt saistītas blakusparādības (piem., insulīna rezistence, dislipidēmija, acne un pūtītes), tādējādi, iespējams, ietekmējot līdzestību.	Ja perorālais kontraceptīvais līdzeklis ir nozīmēts ar REYATAZ/ritonavīru, ieteicams lietot tādu perorālo kontraceptīvo līdzekli, kurš satur vismaz 30 µg etinilestradiola, un pacientei jāatgādina precīzi ievērot šo kontraceptīvā līdzekļa lietošanas režīmu. REYATAZ/ritonavīra kombinēta lietošana ar citiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem vai progestogēnu saturošiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, izņemot norgestimātu, nav pētīta, tādēļ no tās jāizvairās. Ieteicama alternatīva droša kontracepcijas metode.
Etinilestradiols 35 µg + noretindrons (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Etinilestradiols AUC: ↑48 % (↑31 % ↑68 %) Etinilestradiols C_{max}: ↑15 % (↓1% ↑32 %) Etinilestradiols C_{min}: ↑91 % (↑57 % ↑133 %) Noretindrons AUC: ↑110 % (↑68 % ↑162 %) Noretindrons C_{max}: ↑67 % (↑42 % ↑196 %) Noretindrons C_{min}: ↑262 % (↑157 % ↑409 %) Progestīna iedarbības palielināšanās var izraisīt saistītas blakusparādības (piem., insulīna rezistence, dislipidēmija, acne un pūtītes), tādējādi, iespējams, ietekmējot līdzestību.	
LIPĪDU LĪMENI MODIFICĒJOŠI MEDIKAMENTI		
<i>HMG-CoA reduktāzes inhibitori</i>		
Simvastatīns Lovastatīns	Simvastatīna un lovastatīna metabolisms ir ļoti atkarīgs no CYP3A4 un vienlaikus lietošana ar REYATAZ var paaugstināt to koncentrāciju.	Simvastatīna vai lovastatīna un REYATAZ vienlaicīga lietošana sakarā ar paaugstinātu miopātijas rašanās risku, ieskaitot rabdomiolīzi, ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Atorvastatīns	Miopātijas risku, ieskaitot rabdomiolīzi, var paaugstināt arī atorvastatīns, ko arī metabolizē CYP3A4.	Atorvastatīna un REYATAZ vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja atorvastatīna lietošanu uzskata par absolūti nepieciešamu, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva un rūpīgi jākontrolē drošums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Pravastatīns Fluvastatīns	Lai gan pētījumi nav veikti, gadījumā, ja pravastatīnu vai fluvastatīnu lieto vienlaikus ar proteāzes inhibitoriem, var pastiprināties pravastatīna vai fluvastatīna iedarbība. Pravastatīnu nemetabolizē CYP3A4. Fluvastatīnu daļēji metabolizē CYP2C9.	Jāievēro piesardzība.
<i>Citi lipīdu līmeni modificējoši medikamenti</i>		
Lomitapīds	Lomitapīda metabolisms ir ļoti atkarīgs no CYP3A4 un vienlaicīga REYATAZ/ritonavīra lietošana var paaugstināt tā koncentrāciju.	Lomitapīda un REYATAZ ar ritonavīru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta sakarā ar iespējamu transamināžu līmeņa ievērojamas paaugstināšanās un hepatotoksicitātes risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).
INHALĒJAMIE BĒTA AGONISTI		
Salmeterols	Lietošana vienlaikus ar REYATAZ var radīt salmeterola koncentrācijas paaugstināšanos un ar salmeterola lietošanu saistīto blakusparādību pastiprināšanos. Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	REYATAZ nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar salmeterolu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
OPIOĪDI		
Buprenorfīns, vienreiz dienā, stabila uzturošā deva (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Buprenorfīns AUC: ↑67 % Buprenorfīns C _{max} : ↑37 % Buprenorfīns C _{min} : ↑69 % Norbuprenorfīns AUC: ↑105 % Norbuprenorfīns C _{max} : ↑61 % Norbuprenorfīns C _{min} : ↑101 % Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 un UGT1A1 inhibēšana. Atazanavīra koncentrācija (ja lieto ar ritonavīru) būtiski neizmainījās.	Vienlaicīgi lietojot REYATAZ kopā ar ritonavīru, klīniski jāuzrauga sedācija un kognitīvās funkcijas. Jāapsver buprenorfīna devas samazināšana.
Metadons, stabila uzturošā deva (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Būtisku ietekmi uz metadona koncentrāciju nenovēroja. Pamatojoties uz datiem, ka ritonavīrs mazās devās (100 mg divreiz dienā) būtiski neietekmē metadona koncentrāciju, nav sagaidāma mijiedarbība, ja metadonu lieto kopā ar REYATAZ.	Devas piemērošana nav nepieciešama, ja metadonu lieto kopā ar REYATAZ.
PLAUŠU ARTERIĀLĀ HIPERTENSIJA		
<i>PDE5 inhibitori</i>		
Sildenafil	Lietošana vienlaikus ar REYATAZ var radīt PDE5 inhibitoru koncentrācijas paaugstināšanos un ar PDE5 inhibitoru lietošanu saistīto blakusparādību pastiprināšanos. Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Lietojošiem sildenafilu plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai, droša un efektīva tā deva kombinācijā ar REYATAZ nav noskaidrota. Sildenafil, ja to lieto plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai, ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
SEDATĪVIE LĪDZEKĻI		
<i>Benzodiazepīni</i>		
Midazolāms Triazolāms	Midazolāms un triazolāms tiek metabolizēts caur CYP3A4. Vienlaicīga lietošana ar REYATAZ var izraisīt šo benzodiazepīnu ievērojamu koncentrācijas paaugstināšanos. Nav veikti pētījumi par REYATAZ un benzodiazepīnu mijiedarbību. Dati, kas iegūti pētījumos ar citiem CYP3A4 inhibitoriem, liecina, ka, lietojot midazolāmu perorāli, šī koncentrācijas paaugstināšanās ir sagaidāma daudz izteiktāk. Dati par vienlaicīgu midazolāma un citu proteāžu inhibitoru lietošanu liecina par iespējamu plazmas midazolāma koncentrācijas 3-4 kārtīgu paaugstināšanos.	REYATAZ vienlaicīga lietošana ar triazolāmu vai midazolāmu perorāli ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), savukārt lietojot vienlaicīgi ar midazolāmu parenterāli, jāievēro piesardzība. Ja REYATAZ tiek lietots vienlaicīgi ar midazolāmu parenterāli, tas jāveic intensīvās terapijas blokā vai līdzīgā vietā, kur var nodrošināt rūpīgu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisku palīdzību elpošanas nomākuma un/ vai pagarināta sedācijas ilguma gadījumā. Jāapsver midazolāma devas korekcija, jo sevišķi, ja ir nozīmēta vairāk nekā viena midazolāma deva.

Ritonavīra izņemšana no ieteicamās atazanavīra pastiprinātās shēmas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tie paši ieteikumi par zāļu mijiedarbību tiek piemēroti, izņemot to, ka:

- nav ieteicama vienlaikus lietošana ar tenofovīru, protonu sūkņa inhibitoriem un buprenorfinu, un kontrindicēta lietošana ar karbamazepīnu, fenitoīnu un fenobarbitālu;
- nav ieteicama vienlaikus lietošana ar famotidīnu, bet, ja nepieciešams, atazanavīru bez ritonavīra jālieto vai nu 2 stundas pēc famotidīna lietošanas vai 12 stundas pirms tam. Atsevišķa famotidīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg, un kopējā famotidīna dienas deva nedrīkst pārsniegt 40 mg;
- jāņem vērā, ka:
 - apiksabāna, dabigatrāna vai rivaroksabāna un REYATAZ bez ritonavīra vienlaicīga lietošana var ietekmēt apiksabāna, dabigatrāna vai rivaroksabāna koncentrāciju;
 - vorikonazola un REYATAZ bez ritonavīra vienlaicīga lietošana var ietekmēt atazanavīra koncentrāciju;
 - flutikonazola un REYATAZ bez ritonavīra vienlaicīga lietošana var palielināt flutikazona koncentrāciju, salīdzinot, ja flutikonazolu lieto vienu pašu,
 - ja iekšķīgi lieto kontracepcijas līdzekļus ar REYATAZ bez ritonavīra, ieteicams, ka iekšķīgi lietotie kontracepcijas līdzekļi satur ne vairāk kā 30 mikrogrami etinilestradiola,
 - nav nepieciešama lamotrigīna devas pielāgošana.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lielu skaitu (vairāk kā 2 000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neliecina par atazanavīra toksicitātes un malformāciju veidošanās pieaugumu. Pētījumu rezultāti ar dzīvniekiem arī neliecina par toksisku ietekmi uz reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja nepieciešams, var apsvērt REYATAZ lietošanu grūtniecības laikā.

Klīniskā pētījuma AI424-182 gaitā 41 grūtniece, daļa no kurām bija otrajā un daļa trešajā grūtniecības trimestrī, saņēma (300/100 mg vai 400/100 mg) REYATAZ/ritonavīru kombinācijā ar zidovudīnu/lamivudīnu. Sešām no 20 (30 %) sievietēm, kuras saņēma 300/100 mg REYATAZ/ritonavīra, un 13 sievietēm no 21 (62 %), kuras saņēma 400/100 mg

REYATAZ/ritonavīra, novēroja 3. vai 4. pakāpes hiperbilirubinēmiju. Klīniskajā pētījumā AI424-182 netika novēroti laktacidozes gadījumi.

Pētījumā tika izvērtēti 40 zīdaiņi, kuri saņēma antiretrovirālu profilakses terapiju (neiekļaujot REYATAZ) un kuru HIV-1 DNS testa rezultāti dzemdību laikā un/vai pirmo 6 mēnešu laikā bija negatīvi. Trim no 20 zīdaiņiem (15 %), kuri bija dzimuši sievietēm, kuras saņēma 300/100 mg REYATAZ/ritonavīru, un četriem no 20 zīdaiņiem (20 %), kuri bija dzimuši sievietēm, kuras saņēma 400/100 mg REYATAZ/ritonavīra, novēroja 3.-4. pakāpes bilirubinēmiju. Patoloģiska dzelte netika novērota, un seši no 40 zīdaiņiem šajā pētījumā maksimāli 4 dienas saņēma fototerapiju. Par bilirubīna encefalopātiju jaundzimušajiem netika ziņots.

Ieteicamās devas un datus par farmakokinētiku skatīt attiecīgi 4.2. un 5.2. apakšpunktā.

Nav zināms, vai REYATAZ ar ritonavīru lietošana grūtniecības laikā var paasināt fizioloģisko hiperbilirubinēmiju un izraisīt jaundzimušo un zīdaiņu bilirubīna encefalopātiju. Pirmsdzemdību periodā jādomā par papildus novērošanu.

Barošana ar krūti

Ir atklāts, ka atazanavīrs izdalās mātes pienā. Lai izvairītos no HIV pārnesanas zīdainim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Fertilitātes un agrīnas embrionālās attīstības pētījumā ar žurkām atazanavīrs izmainīja meklēšanas ciklu, neietekmējot pārošanos vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti jāinformē, ka ir ziņots par reiboņiem slimniekiem, kas saņēma kompleksu terapiju, kurā iekļauts REYATAZ (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu pārskats

REYATAZ drošums pētīts kombinētā terapijā ar citiem antiretrovirāliem preparātiem kontrolētos klīniskos pētījumos ar 1 806 pacientiem, kas saņēma REYATAZ 400 mg vienreiz dienā (1 151 pacienti, vidējais ārstēšanas ilgums 52 nedēļas un maksimālais ārstēšanas ilgums 152 nedēļas) vai REYATAZ 300 mg ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā (655 pacienti, vidējais ārstēšanas ilgums 96 nedēļas un maksimālais ārstēšanas ilgums 108 nedēļas).

Blakusparādības pacientiem, kas saņēma REYATAZ 400 mg vienreiz dienā, un pacientiem, kas saņēma REYATAZ 300 mg ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, bija konsekventas, izņemot dzelti un kopējā bilirubīna paaugstināšanos, par ko tika ziņots biežāk pēc REYATAZ un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas.

Pacientiem, kas saņēma REYATAZ 400 mg vienreiz dienā vai REYATAZ 300 mg ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, vienīgās nevēlamās dažāda smaguma blakusparādības, par kurām tika ziņots ļoti bieži un kam bija vismaz varbūtēja saistība ar REYATAZ un vienu vai vairākus NRTI saturošu terapijas režīmu, bija slikta dūša (20 %), caureja (10 %) un dzelte (13 %). Pacientiem, kas saņēma 300 mg REYATAZ ar 100 mg ritonavīra, dzelte bija 19 %. Vairumā gadījumā par dzelti bija ziņojumi dažu dienu līdz dažu mēnešu laikā kopš terapijas sākuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas novērošanas laikā ziņots par hronisku nieru slimību HIV inficētiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar atazanavīru vienlaikus ar ritonavīru vai bez tā. Plašs prospektīvs novērošanas pētījums liecina par saistību starp hroniskas nieru slimības biežuma pieaugumu un atazanavīra/ritonavīra

saturošas terapijas lietošanas kumulatīvo iedarbību HIV inficētiem pacientiem ar sākotnēji normālu eGFR. Šī saistība tika novērota neatkarīgi no tenofovīra dizoproksila iedarbības. Visā terapijas laikā pacientiem jāveic pastāvīga nieru funkcijas kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

REYATAZ lietošanas izraisīto nevēlamo blakusparādību vērtējumu pamato klīnisko pētījumu laikā iegūtie drošuma dati un pēcreģistrācijas periodā iegūtā pieredze. Blakusparādību biežums uzskaitīts atbilstoši vispārpieņemtai vērtēšanai: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	retāk: hipersensitivitāte
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	retāk: ķermeņa masas samazināšanās vai palielināšanās, anoreksija, apetītes palielināšanās
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	retāk: depresija, dezorientācija, trauksme, bezmiegs, miega traucējumi, murgaini sapņi
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	bieži: galvassāpes, retāk: perifēra neiropātija, sinkope, amnēzija, reibonis, miegainība, disgeizija
<i>Acu bojājumi:</i>	bieži: acu dzelte
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	retāk: torsades de pointes ^a ; reti: QTc intervāla pagarināšanās ^a , tūska, sirdsklauves
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	retāk: hipertensija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	retāk: dispnoja
<i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi:</i>	bieži: vemšana, caureja, sāpes vēderā, slikta dūša, dispepsija; retāk: pankreatīts, gastrīts, vēdera uzpūšanās, aftozs stomatīts, flatulence, sausums mutē
<i>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	bieži: dzelte; retāk: hepatīts, holecistīts ^a , holestāze ^a ; reti: hepatosplenomegālija, holecistīts ^a
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	bieži: izsitumi; retāk: <i>erythema multiforme</i> ^{a,b} , toksiski izsitumi uz ādas ^{a,b} , ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu sindroms, kas norit ar eozinofiliju un sistēmiskajiem simptomiem (DRESS) ^{a,b} , angioedēma ^a , nātrene, alopecija, nieze; reti: Stīvensa-Džonsona sindroms ^{a,b} , vezikulobullozi izsitumi, ekzēma, vazodilatācija
<i>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	retāk: muskuļu atrofija, artralģija, mialģija; reti: miopātija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	retāk: nierakmeņi, hematūrija, proteinūrija, polakiūrija, intersticiāls nefrīts, hroniska nieru slimība ^a ; reti: sāpes nierēs
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	retāk: ginekomastija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	bieži: nogurums; retāk: sāpes krūtīs, savārgums, drudzis, astēnija; reti: gaitas traucējumi

^a Šīs nevēlamās blakusparādības ir konstatētas, veicot uzraudzību pēc zāļu reģistrācijas, taču biežuma kategorija prognozēta pēc statistiskajiem aprēķiniem, pamatojoties uz tādu pacientu kopējo skaitu, kuri bijuši pakļauti REYATAZ iedarbībai nejaušinātos kontrolētos un citos pieejamos klīniskajos pētījumos (n = 2321).

^b Sīkākai informācijai skatīt atsevišķu blakusparādību aprakstu.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir smags imūndeficīts, kombinēta pretretrovīrusu terapija sākumā (combination antiretroviral therapy - CART), var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem

vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Graves slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izsitumi un saistītie sindromi

Izsitumi parasti ir viegli līdz vidēji smagi makulopapulāri izsitumi uz ādas, kas rodas pirmajās 3 nedēļās pēc REYATAZ terapijas sākuma.

Saistībā ar REYATAZ lietošanu ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), erythema multiforme, toksiskiem izsitumiem uz ādas un ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu sindromu, kas norit ar eozinofiliju un sistēmiskajiem simptomiem (DRESS sindroms) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratorisko testu novirzes

Visbiežākā minētā laboratoriskā novirze slimniekiem, kas saņēma REYATAZ un vienu vai vairākus NRTI terapijas, bija kopējā bilirubīna paaugstināšanās, ziņots galvenokārt par netiešo [nekonjugēto] bilirubīnu (87% 1., 2., 3. vai 4. pakāpes). 3. vai 4. pakāpes kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās tika minēta 37 % (6 % 4. pakāpes). 53 % agrāk ārstētu pacientu, kuri tika ārstēti ar 300 mg REYATAZ vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, ar ārstēšanās ilguma mediānu 95 nedēļas, bija 3.-4. pakāpes kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. 48 % iepriekš neārstētu pacientu, kuri saņēma REYATAZ 300 mg vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, ar ārstēšanās ilguma mediānu 96 nedēļas, bija 3.-4. pakāpes kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas klīniski nozīmīgas laboratoriskās novirzes (3. vai 4. pakāpe) ≥ 2 % slimniekiem, kas saņēma REYATAZ un vienu vai vairākas NRTI terapijas bija: kreatīnkināzes paaugstināšanās (7 %), alanīnaminotransferāzes / seruma glutamāta-piruvāta transamināzes (ALT/SGPT) paaugstināšanās (5 %), neitrofilo leukocītu samazināšanās (5 %), aspartātaminotransferāzes/seruma glutamāta-oksālāta transamināzes (ASAT/SGOT) paaugstināšanās (3 %), un lipāzes paaugstināšanās (3 %).

Diviem procentiem no slimniekiem, kas tika ārstēti ar REYATAZ, reizē bija 3.-4. pakāpes ALT/ASAT un 3.-4. pakāpes kopējā bilirubīna paaugstināšanās.

Pediatriskā populācija

Klīniskajā pētījumā AI424-020 trīs mēnešus līdz < 18 gadus veco pediatrisku pacientu, kas REYATAZ saņēma iekšķīgi lietojama pulvera vai kapsulu formā, vidējais ārstēšanas ilgums bija 115 nedēļas. Šajā pētījumā novērotās drošuma īpašības kopumā neatšķīrās no tām, kas novērotas pieaugušajiem. Ir ziņojumi gan par asimptomātisku I pakāpes (23 %) un II pakāpes (1 %) atrioventrikulāro blokādi pediatrijas pacientiem. Visbiežākā minētā laboratoriskā novirze pediatrijas slimniekiem, kas saņēma REYATAZ, bija kopējā bilirubīna paaugstināšanās ($\geq 2,6$ virs normas augšējās robežas, 3.-4. pakāpe), kuru konstatēja 45 % pacientu.

Klīniskajā pētījumā AI424-397 un AI424-451 trīs mēnešus līdz < 11 gadus vecu pediatrisku pacientu vidējais ārstēšanas ilgums, lietojot REYATAZ iekšķīgi lietojamo pulveri, bija 80 nedēļas. Par nāves gadījumiem nav ziņots. Šajā pētījumā novērotās drošuma īpašības kopumā bija līdzīgas tām, kas novērotas jau notikušajos pētījumos ar pieaugušajiem un bērniem. REYATAZ iekšķīgi lietojamo pulveri saņēmušiem pediatriskiem pacientiem visbiežāk novērotās laboratoriskās novirzes bija kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās ($\geq 2,6$ NAR, 3.-4. pakāpes 16 % gadījumu) un amilāzes līmeņa paaugstināšanās (3.-4. pakāpes 33 % gadījumu). Minētās parādības parasti nebija saistītas ar aizkuņģa

dziedzeri. Šajos pētījumos biežāk ziņots par ALAT līmeņa paaugstināšanos pediatrijas pacientiem nekā pieaugušiem.

Citas īpašas populācijas

Pacienti, kas papildus inficēti ar B un/vai C hepatīta vīrusu

No 1151 pacientiem, kas saņēma 400 mg atazanavīra vienreiz dienā, 177 bija inficēti arī ar hronisku hepatītu B vai C, bet no 655 pacientiem, kas saņēma 300 mg atazanavīra vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, ar hronisku hepatītu B vai C bija inficēti 97 slimnieki. Papildus inficētiem bija lielāka nosliece uzrādīt sākotnēju aknu transamināžu paaugstinātu līmeni salīdzinot ar slimniekiem bez hroniska vīrusu hepatīta. Nebija atšķirību bilirubīna paaugstināšanās biežuma ziņā starp pacientiem ar vīrusu hepatītu vai bez tā. Pacientiem, kas papildus inficēti ar B un/vai C hepatīta vīrusu, ārstēšanas laikā radušās hepatīta biežuma un transamināžu paaugstināšanās REYATAZ grupā un salīdzināmā grupā bija līdzīga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto **nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze ar akūtu REYATAZ pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota. Atsevišķā deva līdz 1200 mg veselīgiem brīvprātīgajiem neizraisa nevēlamas blakusparādības. Augstas devas, kas rada lielu iedarbību ar zālēm, var izraisīt dzelti sakarā ar netiešo (nekonjugēto) hiperbilirubinēmiju (bez aknu funkciju testu pārmaiņām) vai PR intervāla pagarināšanos (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

REYATAZ akūtas pārdozēšanas ārstēšanā jāiekļauj vispārēji uzturēšanas pasākumi, tostarp vitālo funkciju un elektrokardiogrammas (EKG) monitorings, un slimnieka klīniskā stāvokļa novērošana. Ja ir indikācijas, neabsorbēto atazanavīru var izvadīt no organisma ar kuņģa skalošanas palīdzību vai izraisot vemšanu. Var lietot arī aktivēto ogli, lai veicinātu neuzsūkušās zāļu vielas elimināciju. Nav specifiska antidota, ko lietot REYATAZ pārdozēšanas gadījumā. Atazanavīrs lielā mērā tiek metabolizēts aknās un stipri saistās ar proteīniem, tāpēc maz ticams, ka dialīze varētu dot nozīmīgu labumu šo zāļu eliminācijā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, proteāzes inhibitori, ATĶ kods J05AE08

Darbības mehānisms

Atazanavīrs ir azapeptīds, HIV-1 proteāzes inhibitors (PI). Šis savienojums specifiski inhibē vīrusam specifiskā vīrusa Gag-Pol proteīnu HIV-1 inficētās šūnās, tādējādi aizkavējot nobriedušu virionu veidošanos un citu šūnu inficēšanu.

In vitro antivirālā aktivitāte: šūnu kultūrās atazanavīram piemīt anti-HIV-1 aktivitāte (tostarp arī pret visiem testētajiem radniecīgajiem celmiem) un anti-HIV-2 aktivitāte.

Rezistence

Pieauguši pacienti, kas nav saņēmuši antiretrovirālu terapiju

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kas nav saņēmuši antiretrovirālu terapiju un ārstēti ar atazanavīru bez papildu preparātiem, I50L substitūcija, dažreiz kombinācijā ar A71V pārmaiņu, ir rezistenci izraisoša substitūcija pret atazanavīru. Rezistence pret atazanavīru bija 3,5 līdz 29 reizes bez pierādījumiem par fenotipam raksturīgu krustenisku rezistenci pret citiem PI. Klīniskajos pētījumos ar antiretrovirālu terapiju nesaņēmušiem pacientiem, kas ārstēti ar atazanavīru kopā ar papildu preparātiem, I50L substitūcija neparādījās nevienam pacientam bez sākotnējām PI substitūcijām. N88S substitūciju reti novēroja pacientiem ar viroloģisku atazanavīra terapijas neveiksmi (lietojot kopā ar ritonavīru vai bez tā). Lai gan šī substitūcija, kombinācijā ar citām proteāzes substitūcijām, var veicināt pazeminātu jutīgumu pret atazanavīru, klīniskos pētījumos N88S ne vienmēr izraisīja fenotipisku rezistenci pret atazanavīru, kā arī neradīja pastāvīgu ietekmi uz klīnisko efektivitāti.

3. tabula: De novo substitūcijas terapiju nesaņēmušiem pacientiem pēc nesekmīgas terapijas ar atazanavīru + ritonavīru (138. pētījums, pēc 96 nedēļām)

Biežums	de novo PI substitūcija (n = 26) ^a
> 20 %	Nav
10 - 20 %	Nav

^a Pacientu ar genotipu pāriem, kas klasificēti kā viroloģiska neveiksme (HIV RNS $\geq$ 400 kopijas/ml), skaits.

M184I/V substitūcija pēc viroloģiskas neveiksmes radās 5/26 un 7/26 attiecīgi ar REYATAZ/ritonavīru un lopinavīru/ritonavīru ārstētiem pacientiem.

Pieauguši pacienti, kas ir saņēmuši antiretrovirālu terapiju

100 izolāti no pacientiem ar iepriekšēju antiretrovirālu ārstēšanu pētījumos 009, 043 un 045, kas tika novērtēti kā viroloģiska neveiksme pret terapiju, kas saturēja atazanavīru, atazanavīru + ritonavīru vai atazanavīru + sakvinavīru, tika atzīti kā rezistenti pret atazanavīru. Starp 60 izolātiem no slimniekiem, kas tika ārstēti ar atazanavīru vai atazanavīru + ritonavīru, 18 (30 %) bija I50L fenotips, kāds aprakstīts iepriekšēji neārstētiem pacientiem.

4. tabula: De novo substitūcijas terapiju saņēmušiem pacientiem pēc nesekmīgas terapijas ar atazanavīru + ritonavīru (045. pētījums, pēc 48 nedēļām)

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

^a Pacientu ar genotipu pāriem, kas klasificēti kā viroloģiska neveiksme (HIV RNS $\geq$ 400 kopijas/ml), skaits.

^b 10 pacientiem pirms terapijas sākuma bija fenotipam raksturīga rezistence pret atazanavīru + ritonavīru (eksperimentāli noteiktās un kontroles grupas vērtības attiecība ((fold change [FC] > 5,2)). FC jutība šūnu kultūrās salīdzinājumā ar dabīgiem references paraugiem tika vērtēta ar PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, ASV)

Neviena no de novo substitūcijām (skatīt 4. tabulu) nav specifiska atazanavīram un var atspoguļot konstatētās rezistences pret atazanavīru + ritonavīru atjaunošanos 045. pētījumā iekļautai terapiju saņēmušai populācijai.

Rezistence jau iepriekšēji ar antiretrovirāliem līdzekļiem ārstētiem pacientiem notiek galvenokārt uzkrājoties spēcīgai un vājai rezistencei raksturīgām substitūcijām, kas agrāk aprakstītas citiem proteāzes inhibitoriem.

Klīniskie rezultāti

Pieaugušiem pacientiem, kas agrāk nav saņēmuši antiretrovirālu terapiju

Pētījums 138 ir starptautisks nejaušināts, atklāts, multicentru prospektīvs pētījums ar pacientiem, kas agrāk nav saņēmuši antiretrovirālu terapiju, kurā tiek salīdzināts REYATAZ /ritonavīrs (300 mg/ 100 mg vienreiz dienā) ar lopinavīru/ritonavīru (400 mg/ 100 mg divreiz dienā), kombinējot katru ar

fiksētu tenofovīra dizoproksila fumarāta /emtricitabīna (300 mg /200 mg tabletes divreiz dienā) devu. Ar REYATAZ /ritonavīru ārstēto grupā konstatēja līdzīgu (ne-zemāku) pretvīrusu efektivitāti, salīdzinot ar lopinavīra/ritonavīra ārstēto grupu, vērtējot pēc pacientu attiecības, kam ir HIV RNS, kas ir sastopama < 50 kopijas/ml pētījuma 48. nedēļā (5. tabula).

Analizējot datus par 96 nedēļām, konstatēta antivirālās aktivitātes ilgstoša saglabāšanās (5. tabula).

5. tabula: Efektivitātes rezultāti 138. pētījumā ^a

Parametrs	REYATAZ/ritonavīrs ^b (300 mg/100 mg vienreiz dienā) n = 440		Lopinavīrs/ritonavīrs ^c (400 mg/100 mg divreiz dienā) n = 443	
	48. nedēļa	96. nedēļa	48. nedēļa	96. nedēļa
HIV RNS < 50 kopijas/ml, %				
Visi pacienti ^d	78	74	76	68
Aprēķinātā atšķirība [95 % TI] ^d	48. nedēļa: 1,7 % [-3,8 %, 7,1 %] 96. nedēļa: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
Analīze pēc protokola ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Aprēķinātā atšķirība ^e [95 % TI]	48. nedēļa: -3 % [-7,6 %, 1,5 %] 96. nedēļa: 2,2 % [-2,3 %, 6,7 %]			
HIV RNS < 50 kopijas/ml, % no sākotnēji raksturotā ^d				
HIV RNS < 100 000 kopijas/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopijas/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4 skaits < 50 šūnas/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 līdz < 100 šūnas/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 līdz < 200 šūnas/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥200 šūnas/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV RNS vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, log ₁₀ kopijas/ml				
Visi pacienti	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
CD4 vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, šūnas/mm ³				
Visi pacienti	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4 vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, šūnas/mm ³ pamatpozīcijā				
HIV RNS < 100 000 kopijas/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopijas/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a Pamatpozīcijā vidējais CD4 šūnu skaits bija 214 šūnas/mm³ (no 2 līdz 810 šūnām/mm³), bet sākotnējā vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,94 log₁₀ kopijas/ml (no 2,6 līdz 5,88 log₁₀ kopijām/ml)

^b REYATAZ/RTV ar tenofovīra dizoproksila fumarātu/emtricitabīnu (fiksēta deva 300 mg/200 mg tabletes vienreiz dienā).

^c Lopinavīrs/RTV ar tenofovīra dizoproksila fumarātu/emtricitabīnu (fiksēta deva 300 mg/200 mg tabletes vienreiz dienā).

^d Ārstēšanas nodoma analīze, kurā trūkstošās vērtības tiek uzskatītas par neveiksmēm.

^e Analīze pēc protokola: izņemot pacientus, kas nepabeidza pētījumu, un pacientus ar nozīmīgām novirzēm no protokola.

^f Novērtējamo pacientu skaits.

Dati par ritonavīra izņemšanu no pastiprinātās atazanavīra shēmas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)

Pētījums 136 (INDUMA)

Atklātā, randomizētā, salīdzinošā pētījumā pēc 26- 30 nedēļu indukcijas fāzes ar 300 mg REYATAZ + 100 mg ritonavīra vienreiz dienā un diviem NRTI, nepastiprinātu REYATAZ 400 mg vienreiz dienā un diviem NRTI, kas lietoti 48 nedēļas uzturošās fāzes laikā (n = 87), bija līdzīga antivirālā efektivitāte, salīdzinot ar REYATAZ + ritonavīrs un diviem NRTI (n = 85) HIV inficētiem pacientiem ar pilnīgi supresētu HIV replikāciju, kas novērtēta pēc pacientu īpatsvara ar HIV RNS < 50 kopijas /

ml: 78 % pacientu ar nepastiprinātu REYATAZ un diviem NRTI, salīdzinot ar 75 % ar REYATAZ + ritonavīrs un diviem NRTI.

Vienpadsmit pacientiem (13 %) nepastiprinātā REYATAZ grupā un 6 (7 %) REYATAZ + ritonavīra grupā bija viroloģiskais atsitiens. Četriem pacientiem nepastiprinātā REYATAZ grupā un 2 REYATAZ + ritonavīra grupā uzturošās fāzes laikā bija HIV RNS > 500 kopijas / ml. Nevienam no abu grupu pacientiem neradās proteāzes inhibitoru rezistence. M184V substitūcija reversajā transkriptāzē, kas nodrošina rezistenci pret lamivudīnu un emtricitabīnu, tika noteikta 2 pacientiem nepastiprinātā REYATAZ un 1 pacientam REYATAZ + ritonavīra grupā.

Nepastiprinātā REYATAZ grupā terapijas pārtraukšana bija vērojama mazāk (1 salīdzinot ar 4 pacientiem REYATAZ + ritonavīra grupā). Nepastiprinātā REYATAZ grupā, salīdzinot ar REYATAZ + ritonavīra grupu, retāk novērojama hiperbilirubinēmija un dzelte (attiecīgi 18 un 28 pacienti).

Pieaugušiem pacientiem, kas agrāk ir saņēmuši antiretrovirālu terapiju

Pētījums 045 ir randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā REYATAZ/ritonavīru (300/100 mg vienreiz dienā) un REYATAZ/sakvinavīru (400/1200 mg vienreiz dienā) salīdzina ar lopinavīru + ritonavīru (400/100 mg fiksētas devas kombinācijā divreiz dienā), katru no tiem lietojot kombinācijā ar tenofovīra dizoproksila fumarātu (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu) un vienu NRTI, pacientiem ar viroloģisku neveiksmi, izmantojot 2 vai vairāk terapijas shēmas, kurās bija iekļauts vismaz viens PI, NRTI un NNRTI. Randomizētiem pacientiem vidējais iepriekšējās iedarbības laiks ar antiretrovirāliem līdzekļiem bija 138 nedēļas priekš PI, 281 nedēļas priekš NRTI un 85 nedēļas priekš NNRTI. Sākotnēji 34 % pacientu saņēma PI un 60 % saņēma NNRTI. 15 no 120 (13 %) pacientiem ar REYATAZ + ritonavīru ārstēto grupā un 17 no 123 (14 %) pacientiem ar lopinavīru + ritonavīru ārstēto grupā bija četras vai vairāk PI substitūcijas L10, M46, I54, V84 un L90 pozīcijā. Trīsdesmit diviem procentiem pacientu pētījumā bija vīrusa celms ar mazāk nekā divām NRTI substitūcijām.

Galvenais vērtēšanas beigu kritērijs bija vidējā starpība HIV RNS līmeņa pārmaiņām no sākotnējā uz 48 nedēļu (6. tabula).

6. tabula: Efektivitātes rezultāti 48.^a un 96. nedēļā (045. pētījums)

Parametrs	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg vienu reizi dienā) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg divas reizes dienā) n = 123		Vidējā laika atšķirība ATV/RTV-LPV/RTV [97,5 % TI ^d]	
	48. nedēļa	96. nedēļa	48. nedēļa	96. nedēļa	48. nedēļa	96. nedēļa
HIV RNS vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, log₁₀ kopijas/ml						
Visi pacienti	-1,93 (N = 90 ^e)	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV RNS < 50 kopijas /ml, %^f (respondenti/vērtējamie pacienti)						
Visi pacienti	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NP	NP
HIV RNS < 50 kopijas/ml pēc izvēlētām sākotnējām PI substitūcijām,^{f, g} % (respondenti/vērtējamie pacienti)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NP	NP
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NP	NP
≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NP	NP
CD4 vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, šūnas/mm³						
Visi pacienti	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NP	NP

^a Pamatpozīcijā vidējais CD4 šūnu skaits bija 337 šūnas/mm³ (no 14 līdz 1 543 šūnām/mm³) bet vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,4 log₁₀ kopijas/ml (no 2,6 līdz 5,88 log₁₀ kopijām/ml).

^b ATV/RTV ar tenofovīra dizoproksila fumarātu /emtricitabīnu (fiksētas devas 300 mg/200 mg tabletes vienu reizi dienā).

^c LPV/RTV ar tenofovīra dizoproksila fumarātu/emtricitabīnu (fiksētas devas 300 mg/200 mg tabletes vienu reizi dienā).

^d Ticamības intervāls.

^e Vērtējamo pacientu skaits.

^f Ārstēto pacientu datu analīze, trūkstošās vērtības uzskatītas par neveiksmēm. Uz LPV/RTV reaģējošie pacienti, kuru terapija tika pabeigta līdz 96. nedēļai, no analīzes 96. nedēļā tika izslēgti. Pacientu daļa, kam HIV RNS koncentrācija bija

< 400 kopijas/ml, bija 53 % un 43 %, lietojot ATV/RTV, un 54 % un 46 %, lietojot LPV/RTV, pēc attiecīgi 48 un 96 nedēļām.

⁸ Izvēlētais substitūcijas ietver visas izmaiņas L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, un L90 pozīcijās (0-2, 3, 4 vai vairāk) sākotnējā stāvoklī.

NP = nav piemērojams.

48 ārstēšanas nedēļu laikā HIV RNS koncentrācijas vidējās pārmaiņas no pētījuma sākuma REYATAZ + ritonavīra un lopinavīra + ritonavīra grupā bija līdzīgas. Atbilstīgi rezultāti par šo novērojumu tika iegūti ar padziļinātu analīzes metodi (vidējā laika difference 0,11, 97,5 % ticamības intervāls [-0,15, 0,36]). Rezultāts proporcijai ar HIV RNS < 400 kopijas/ml līmeni (< 50 kopijas/ml) starp REYATAZ + ritonavīrs pacientu grupu un lopinavīrs + ritonavīrs grupu (veicot analīzi pēc ārstētajiem pacientiem un izslēdzot iztrūkstošās vērtības), atbilstīgi bija sekojošs: REYATAZ + ritonavīrs = 55 % (40 %), bet lopinavīrs + ritonavīrs 56 % (46 %).

96 nedēļas ilgas ārstēšanas laikā HIV RNS vidējās pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, REYATAZ + ritonavīra un lopinavīra + ritonavīra, grupā nebija mazvērtīgākas, balstot analīzi uz novērotiem gadījumiem. Atbilstīgi rezultāti tika iegūti pēdējos novērojumos ar progresīvo analīzes metodi. Analizējot pēc ārstēšanai paredzēto skaita un izslēdzot trūkstošās vērtības, pacientu proporcija ar HIV RNS < 400 kopijas/ml (< 50 kopijas/ml) priekš REYATAZ + ritonavīrs bija 84 % (72 %) un priekš lopinavīrs + ritonavīrs tā bija 82 % (72 %). Ir svarīgi atzīmēt, ka uz 96 nedēļu, kad veica vērtēšanu, 48 % visu pacientu vēl palika pētījumā.

Tika parādīts, ka REYATAZ + sakvinavīrs efektivitāte ir zemāka nekā lopinavīrs + ritonavīrs.

Pediatriskā populācija

REYATAZ farmakokinētikas, drošuma, panesamības un efektivitātes novērtējums balstās uz datiem, kas iegūti atklātā, daudzcentru klīniskajā pētījumā AI424-020 ar pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz 21 gadam. Kopumā šajā pētījumā 182 pediatrijas slimnieki (81, kas agrāk nebija saņēmuši antiretrovirālu terapiju, un 101, kas agrāk bija saņēmuši antiretrovirālu terapiju) lietoja REYATAZ (kapsulas vai pulveri iekšķīgai lietošanai) vienreiz dienā ar vai bez ritonavīra, kombinācijā ar diviem NRTI.

Šajā pētījumā iegūtie klīniskie dati nav piemēroti, lai atbalstītu atazanavīra lietošanu (ar vai bez ritonavīra) bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem.

7. tabulā ir apkopoti efektivitātes dati par 41 pediatrijas pacientu vecumā no 6 līdz 18 gadiem, kas lietoja REYATAZ kapsulas ar ritonavīru. Iepriekšēju ārstēšanu nesaņēmušiem pacientiem sākotnējais vidējais CD4 šūnu skaits bija 344 šūnas/mm³ (no 2 līdz 800 šūnām/mm³) un sākotnējā vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,67 log₁₀ kopijas/ml (no 3,70 līdz 5,00 log₁₀ kopijām/ml). Iepriekšēju ārstēšanu saņēmušiem pacientiem sākotnējais vidējais CD4 šūnu skaits bija 522 šūnas/mm³ (no 100 līdz 1157 šūnām/mm³) un sākotnējā vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,09 log₁₀ kopijas/ml (no 3,28 līdz 5,00 log₁₀ kopijām/ml).

7. tabula: Efektivitātes rezultāti (pediatrijas pacientiem vecumā no 6 līdz 18 gadiem) 48. nedēļā (Pētījums AI424-020)

Parametrs	Iepriekšēju ārstēšanu nesaņēmušie. REYATAZ kapsulas/ritonavīrs (300 mg/100 mg vienreiz dienā) n = 16	Iepriekšēju ārstēšanu saņēmušie. REYATAZ kapsulas/ritonavīrs (300 mg/100 mg vienreiz dienā) n = 25
HIV RNS < 50 kopijas/ml, % ^a		
Visi pacienti	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNS < 400 kopijas/ml, % ^a		
Visi pacienti	88 (14/16)	32 (8/25)

Parametrs	Iepriekšēju ārstēšanu nesaņēmušie. REYATAZ kapsulas/ritonavīrs (300 mg/100 mg vienreiz dienā) n = 16	Iepriekšēju ārstēšanu saņēmušie. REYATAZ kapsulas/ritonavīrs (300 mg/100 mg vienreiz dienā) n = 25
CD4 vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, šūnas/mm³		
Visi pacienti	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV RNS < 50 kopijas/ml pēc izvēlētām sākotnējām PI substitūcijām,^c % (respondenti/vērtējamie pacienti^d)		
0-2	NP	27 (4/15)
3	NP	-
≥4	NP	0 (0/3)

^a Ārstēto pacientu datu analīze, trūkstošās vērtības uzskatītas par neveiksmēm.

^b Novērtējamo pacientu skaits.

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

^d Ieskaitot pacientus ar sākotnēju rezistenci.

NP = nav piemērojams.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Atazanavīra farmakokinētiku pētīja pieaugušiem veseliem brīvprātīgiem un HIV-inficētiem pacientiem; tika novērotas būtiskas atšķirības starp abām grupām. Atazanavīra farmakokinētika ir nelineāra.

Uzsūkšanās: ar HIV inficētiem pacientiem (n = 33, kombinētos pētījumos) multiplas devas, lietojot 300 mg REYATAZ vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā ar pārtiku, radīja atazanavīra C_{max} vērtības 4466 (42 %) ng/ml ar aptuveni 2,5 stundu laiku līdz C_{max} sasniegšanai ģeometrisko vidējo (CV %). Ģeometriskās vidējās vērtības atazanavīra C_{min} un AUC bija 654 (76 %) ng/ml un 44185 (51 %) ngh/ml, attiecīgi.

HIV inficētiem pacientiem (n = 13) multiplas devas, lietojot 400 mg REYATAZ (bez ritonavīra) vienreiz dienā ar ēdienu, radīja atazanavīra ģeometrisko vidējo (CV %) C_{max} vērtību 2298 (71) ng/ml ar aptuveni 2 stundu laiku līdz C_{max} sasniegšanai. Ģeometriskās vidējās (CV %) atazanavīra C_{min} un AUC vērtības bija attiecīgi 120 (109) ng/ml un 14874 (91) ngh/ml.

Ēdiena ietekme: REYATAZ un ritonavīra vienlaicīga lietošana ar pārtiku optimizē atazanavīra biopieejamību. Vienas 300 mg REYATAZ devas un 100 mg ritonavīra devas lietošana kopā ar vieglu maltīti par 33 % paaugstināja AUC un par 40 % paaugstināja gan C_{max}, gan atazanavīra 24 stundu koncentrāciju atkarībā no badošanās stāvokļa. Lietošana kopā ar lielu tauku daudzumu saturošu maltīti neietekmēja atazanavīra AUC atkarībā no badošanās apstākļiem un C_{max} saglabājās 11 % robežās no vērtībām tukšā dūšā. 24 stundu koncentrācija pēc maltītes, kas satur lielu tauku daudzumu, pieauga par aptuveni 33 % aizkavētas absorbcijas dēļ; mediāna T_{max} pieauga no 2,0 līdz 5,0 stundām. REYATAZ un ritonavīra vienlaicīga lietošana kopā ar vieglu maltīti vai ar daudz taukus saturošu ēdienu samazināja AUC un C_{max} variabilitātes koeficientu aptuveni par 25 %, salīdzinot ar stāvokli tukšā dūšā. Lai paaugstinātu biopieejamību un samazinātu variabilitāti, REYATAZ jālieto kopā ar ēdienu.

Izkliede: koncentrācijas robežās no 100 līdz 10 000 ng/ml atazanavīrs bija apmēram 86 % apmērā saistīts ar cilvēka seruma proteīniem. Atazanavīrs piesaistās alfa-1-skābes glikoproteīnam (AAG) un albumīnam līdzīgā apmērā (89 % ar AAG un 86 % ar albumīnu, pie koncentrācijas 1000 ng/ml). Multiplu devu pētījumā HIV- inficētiem pacientiem, ordinējot 400 mg atazanavīra vienreiz dienā ar vieglu maltīti 12 nedēļas, atazanavīru konstatēja cerebrospinālā likvorā un sēklas šķidrumā.

Biotransformācija: pētījumi ar cilvēkiem un in vitro pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām parādīja, ka atazanavīrs galvenokārt metabolizējas ar CYP3A4 izoenzīmu līdz oksidētiem metabolītiem.

Metabolīti pēc tam tiek ekskrētēti ar žulti gan brīvā veidā, gan kā glikuronidēti metabolīti. Papildus eksistē mazāk nozīmīgs metabolisma ceļš, kur notiek N-dealkilēšana un hidrolīze. Ir dots raksturojums diviem mazāk nozīmīgiem atazanavīra metabolītiem plazmā. Nevienam no metabolītiem nebija pretvīrusu aktivitātes *in vitro*.

Eliminācija: pēc vienas 400-mg ^{14}C -atazanavīra devas 79 % radioaktivitātes konstatēja izkārnījumos un 13% urīnā. Preparāts tiek izvadīts no organisma kā aktīva sastāvdaļa neizmainītā veidā ar fēcēm apmēram 20 % un ar urīnu 7 % no devas. Pēc 2 nedēļu terapijas ar 800 mg vienreiz dienā vidēji 7 % no devas tiek izvadīti neizmainītā veidā ar urīnu. HIV-inficētiem pieaugušiem (n = 33, kombinētos pētījumos) atazanavīra dozēšanas intervāla ietvaros vidējais eliminācijas pusperiods pēc 300 mg dienas devas kopā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā ar vieglu maltīti bija aptuveni 12 stundas līdzsvara koncentrācijā.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi: veselīgi cilvēki neizmainītā veidā atazanavīra renālā eliminācija bija apmēram 7 % no devas. Nav pieejami farmakokinētiskie dati par REYATAZ lietošanu kopā ar ritonavīru slimniekiem ar nieru mazspēju. REYATAZ lietošana (bez ritonavīra) ir pētīta pieaugušiem slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (n = 20), ieskaitot pacientus, kuriem veic hemodialīzi, multiplu devu pētījumā, lietojot 400 mg atazanavīra vienreiz dienā. Lai gan šim pētījumam bija daži ierobežojumi (t.i., nesaistītās zāļu vielas koncentrācija netika pētīta), rezultāti parādīja, ka pacientiem, kuriem veica hemodialīzi, atazanavīra farmakokinētiskie parametri samazinājās par 30-50 % salīdzinājumā ar slimniekiem ar normālu nieru darbību. Šī samazinājuma mehānisms nav zināms. (Skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi: atazanavīrs tiek metabolizēts un galvenokārt izdalās caur aknām. REYATAZ lietošana (bez ritonavīra) ir pētīta pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (14 pacienti B klase pēc Child-Pugh un 2 pacienti C klase pēc Child-Pugh) pēc vienreizējas 400 mg devas. Vidējais $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem bija par 42 % lielāks nekā veselīgiem indivīdiem. Vidējais atazanavīra pusperiods pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem bija 12,1 stundas, salīdzinot ar 6,4 stundām veselīgiem indivīdiem. Aknu funkcijas traucējumu iespaids uz atazanavīra farmakokinētiku pēc 300 mg devas ar ritonavīru nav pētīts. Sagaidāms, ka atazanavīra koncentrācija ar vai bez ritonavīra ir paaugstināta slimniekiem ar mēreniem un smagiem aknu funkcijas traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Vecums/dzimums: atazanavīra farmakokinētiku pētīja 59 veselīgiem vīriešiem un sievietēm (29 jauni, 30 vecie cilvēki). Nebija klīniski nozīmīgas atšķirības atkarībā no vecuma un dzimuma.

Rases: pamatojoties uz populāciju farmakokinētisko analīzi klīniskā pētījumā II fāzē, tika konstatēts, ka rase neietekmēja atazanavīra farmakokinētiku.

Grūtniecība

Farmakokinētiskie dati ar HIV inficētām grūtniecēm, kuras saņēma REYATAZ kapsulas ar ritonavīru, apkopoti 8. tabulā.

8. tabula: Atazanavīra ar ritonavīru līdzsvara koncentrācijas farmakokinētika HIV inficētām grūtniecēm pēc ēšanas

Farmakokinētiskie parametri	300 mg atazanavīra ar 100 mg ritonavīra		
	Otrais trimestris (n = 9)	Trešais trimestris (n = 20)	Pēcdzemdību periods ^a (n = 36)
$C_{\max}$ ng/ml Ģeometriskais vidējais (CV %)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)

	300 mg atazanavīra ar 100 mg ritonavīra		
Farmakokinētiskie parametri	Otrais trimestris (n = 9)	Trešais trimestris (n = 20)	Pēcdzemdību periods ^a (n = 36)
AUC ng•h/ml Ģeometriskais vidējais (CV %)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b Ģeometriskais vidējais (CV %)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Atazanavīra maksimālā koncentrācija un AUC bija par aptuveni 26-40 % augstāki pēcdzemdību periodā (4.-12. nedēļā) nekā iepriekš novērotie rādītāji HIV inficētiem pacientiem, kuriem nebija grūtniecības. Atazanavīra koncentrācija plazmā bija aptuveni divkārt augstāka pēcdzemdību periodā, salīdzinot ar iepriekš novēroto HIV inficētiem pacientiem, kuriem nebija grūtniecības.

^b C_{min} ir koncentrācija 24 stundas pēc devas saņemšanas.

Pediatriskā populācija

Mazāku bērnu organismam ir nosliece uz lielāku klīrensa ātrumu (pēc normalizācijas atbilstoši ķermeņa masai), tādēļ tiek novērota lielāka maksimālā un minimālā līmeņa attiecība. Tomēr, lietojot ieteiktās devas, sagaidāms, ka atazanavīra ģeometriski vidējā iedarbības intensitāte (C_{min}, C_{max} un AUC) pediatriskiem pacientiem būs līdzīga pieaugušajiem novērotajai.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotas atazanavīra devas toksicitātes pētījumos, ko veica ar pelēm, žurkām un suņiem, tika novērota ietekme uz aknām, novērota minimāla vai mērena seruma bilirubīna un aknu enzīmu paaugstināšanās, hepatocelulāra vakuolizācija un hipertrofija, un, tikai peļu mātītēm tika novērota aknu atsevišķo šūnu nekroze. Sistēmiskā iedarbība ar atazanavīru pelēm (tēviņiem), žurkām un suņiem, kas bija saistīta ar pārmaiņām aknās, bija vismaz ekvivalenta tai, ko panāk cilvēkam ar 400 mg vienreiz dienā. Peļu mātītēm atazanavīra iedarbība pie devām, kas izraisīja aknu atsevišķo šūnu nekrozi, 12 reizes pārsniedz cilvēkiem nozīmējamo devu - 400 mg vienreiz dienā. Holesterīna un glikozes līmenis serumā bija minimāli līdz mēreni palielināts žurkām, bet nebija palielināts pelēm un suņiem.

In vitro pētījumos klonētu cilvēka sirds kālija kanālu (hERG), inhibēja par 15 % atazanavīra koncentrācijā (30 μM), kas 30 reizes pārsniedz medikamenta brīvās frakcijas C_{max} cilvēkam. Trušu Purkinjē šķiedru pētījumā līdzīgas atazanavīra koncentrācijas palielināja iedarbības potenciāla ilgumu (APD₉₀) līdz 13 %. Elektrokardiogrāfiskas pārmaiņas (sinusa bradikardija, PR intervāla pagarināšanās, QT intervāla pagarināšanās un QRS kompleksa pagarināšanās) tika novērotas tikai sākotnējā 2 nedēļu perorālā toksicitātes pētījumā ar suņiem. Sekojoši 9 mēnešu perorālā toksicitātes pētījumi ar suņiem neuzrādīja ar zālēm saistītas elektrokardiogrāfiskas pārmaiņas. Šīs neklīniskās atrades klīniskā nozīme nav zināma. Nevar izslēgt, ka šim medikamentam varētu būt kādi kardiāli efekti cilvēkam (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pārdozēšanas gadījumā jāņem vērā PR pagarināšanās iespēja (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Fertilitātes un agrīnas embrionālas attīstības pētījumā ar žurkām atazanavīrs mainīja oestrus ciklu bez ietekmes uz dzīvnieku pārošanos un fertilitāti. Žurku un trušu mātītēm toksiskās devās nenovēroja teratogēnus efektus. Grūsnēm trušiem makroskopiski kuņģa un zarnu bojājumus varēja novērot bojā gājušām vai mirstošām mātītēm devās, kas 2 vai 4 reizes pārsniedza devas embrionālās attīstības definētā pētījumā. Pre- un postnatālās attīstības vērtējums žurkām atklāja, ka atazanavīrs mātītēm toksiskās devās uz laiku palēnināja svara pieaugumu pēcnācējiem. Sistēmiskā atazanavīra toksicitāte mātītēm bija vismaz ekvivalenta vai nedaudz pārsniedz cilvēkiem nozīmējamo devu - 400 mg vienreiz dienā.

Atazanavīrs bija negatīvs Ames mutāciju reverstestā, bet ierosināja hromosomu aberācijas *in vitro* gan metaboliskas aktivācijas apstākļos, gan bez tās. *In vitro* pētījumos ar žurkām atazanavīrs neierosināja mikrokodolus kaulu smadzenēs, DNS bojājumus *duodenum* („komētas” tests) vai neparedzētas DNS izlabošanu aknās un plazmā audu koncentrācijā, kas pārsniedz klastogēnisku koncentrāciju *in vitro*.

Atazanavīra ilgstošos karcinogeniskuma pētījumos pelēm un žurkām bija biežāk sastopamas labdabīgas aknu adenomas tikai peļu mātītēm. Labdabīgo aknu adenomu pieaugums peļu mātītēm, jādama, bija sekundārs citotoksiskām aknu pārmaiņām dēļ atsevišķo šūnu nekrozes un netiek uzskatīts par nozīmīgu pēc cilvēkam lietot paredzētu devu iedarbības. Nebija tumoriem raksturīgas atrades peļu un žurku tēviņiem.

Atazanavīrs paaugstināja liellopu radzenes apduļķojumu *in vitro* okulārā kairinājuma pētījumā, kas norāda, ka preparāts var būt kairinošs, tieši saskaroties ar aci.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

REYATAZ 200 mg cietās kapsulas

Kapsulas sastāvs: krospovidons, laktozes monohidrāts, magnija stearāts

Kapsulas apvalks: želatīns, indigokarmīns (E132), titāna dioksīds (E171)

Baltā tinte satur: šellaku, titāna dioksīdu (E171), amonija hidroksīdu, propilēnglikolu, simetikonu

REYATAZ 300 mg cietās kapsulas

Kapsulas sastāvs: krospovidons, laktozes monohidrāts, magnija stearāts

Kapsulas apvalks: želatīns, sarkanais dzelzs oksīds, melnais dzelzs oksīds, dzeltenais dzelzs oksīds, indigokarmīns (E132), titāna dioksīds (E171)

Baltā tinte satur: šellaku, titāna dioksīdu (E171), amonija hidroksīdu, propilēnglikolu, simetikonu

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

REYATAZ 200 mg cietās kapsulas

Katrā kastītē ir viena augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele vai trīs augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar uzskrūvējamu vāciņu, ko nevar atvērt bērns. Katrā pudelē ir 60 cietās kapsulas.

Katrā kastītē ir 60 x 1 kapsulas; 10 blisterplāksnītes ar 6 x 1 kapsulām katrā Alu/Alu perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

REYATAZ 300 mg cietās kapsulas

Katrā kastītē ir viena augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele vai trīs augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar uzskrūvējamu vāciņu, ko nevar atvērt bērns. Katrā pudelē ir 30 cietās kapsulas.

Katrā kastītē ir 30 x 1 kapsulas; 5 blisterplāksnītes ar 6 x 1 kapsulām katrā Alu/Alu perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 2. marts
Pārreģistrācijas datums: 2009. gada 6. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

REYATAZ 50 mg iekšķīgi lietojams pulveris

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā paciņā ar 1,5 g iekšķīgi lietojamā pulvera ir 50 mg atazanavīra (sulfāta veidā) (Atazanavir).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: vienā paciņā (1,5 g iekšķīgi lietojamā pulvera) ir 63 mg aspartāma un 1305,15 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgai lietošanai
Gandrīz balts vai iedzeltens pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

REYATAZ iekšķīgi lietojamais pulveris kombinācijā ar mazām ritonavīra devām un citām pretretrovīrusu zālēm ir indicēts, lai ārstētu HIV-1 inficētus vismaz trīs mēnešu vecus pediatriskus pacientus, kam ķermeņa masa ir vismaz 5 kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pamatojoties uz pieejamiem viroloģiskiem un klīniskiem datiem par pieaugušiem pacientiem, nevar sagaidīt guvumu slimniekiem, kam ir rezistenti celmi pret vairākiem proteāzes inhibitoriem (≥ 4 PI mutācijas). REYATAZ izvēli pieaugušiem un pediatrijas pacientiem, kuri agrāk jau saņēmuši terapiju, jāpamato ar individuāliem rezistences izmeklēšanas datiem un slimnieka ārstēšanas anamnēzi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju uzsāk ārsts, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Pediatriski pacienti (vismaz trīs mēnešus veci, ar ķermeņa masu vismaz 5 kg)

Atazanavīra iekšķīgi lietojamā pulvera un ritonavīra devas pediatriskiem pacientiem tiek noteiktas atkarībā no ķermeņa masas, kā parādīts 1. tabulā. REYATAZ iekšķīgi lietojamais pulveris jāieņem kopā ar ritonavīru un kopā ar ēdienu.

1. tabula: REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera un ritonavīra devas vismaz trīs mēnešus veciem pediatriskiem pacientiem^a ar ķermeņa masu vismaz 5 kg

Ķermeņa masa (kg)	REYATAZ deva vienreiz dienā	Ritonavīra deva vienreiz dienā
vismaz 5 līdz < 15	200 mg (4 paciņas ^b)	80 mg ^c
vismaz 15 līdz < 35	250 mg (5 paciņas ^b)	80 mg ^c
vismaz 35	300 mg (6 paciņas ^b)	100 mg ^d

^a Pieaugušajiem pacientiem paredzētie ieteikumi par maksimālajām vienlaikus lietojamo protonu sūkņa inhibitoru un H₂ receptoru antagonistu devām un lietošanas laiku attiecas arī uz pediatriskajiem pacientiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

^b Katrā paciņā ir 50 mg atazanavīra.

^c Ritonavīra iekšķīgi lietojamā šķīduma formā.

^d Ritonavīra iekšķīgi lietojamā šķīduma vai kapsulu/tablešu formā.

Vismaz sešus gadus veciem bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg un kuri spēj norīt kapsulas, ir pieejamas REYATAZ kapsulas (skatīt REYATAZ kapsulu zāļu aprakstu). Ieteicams REYATAZ iekšķīgi lietojamo pulveri aizstāt ar REYATAZ kapsulām, tiklīdz pacienti spēj norīt kapsulas.

Vienu zāļu formu aizstājot ar citu, var būt nepieciešams nomainīt devu. Skatīt tabulu par attiecīgās zāļu formas devām (skatīt REYATAZ kapsulu zāļu aprakstu).

Īpašās grupas

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama. REYATAZ ar ritonavīru nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem veic hemodialīzi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

REYATAZ ar ritonavīru nav pētīts slimniekiem ar aknu darbības traucējumiem. Slimniekiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem REYATAZ ar ritonavīru jālieto piesardzīgi. Slimniekiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem REYATAZ ar ritonavīru nedrīkst lietot (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī

300 mg REYATAZ kopā ar 100 mg ritonavīra var nenodrošināt pietiekamu atazanavīra iedarbības intensitāti, īpaši tad, kad atazanavīra aktivitāti vai visas shēmas efektivitāti var mazināt rezistence pret zālēm. Tā kā pieejamo datu apjoms ir ierobežots un grūtniecības laikā preparāta iedarbība uz dažādām pacientēm atšķiras, var būt jāapsver nepieciešamība izmantot zāļu terapeitiskās efektivitātes kontroles metodes, lai nodrošinātu atbilstošu iedarbības intensitāti.

Kad atazanavīrs tiek lietots vienlaikus ar zālēm, par kurām zināms, ka tās vājina atazanavīra iedarbības intensitāti (piemēram, tenofovīra dizoproksilu vai H₂-receptoru antagonistiem), ir iespējams, ka tā iedarbība būs vēl vājāka.

- Ja jālieto tenofovīra dizoproksils vai H₂ receptoru antagonists, var apsvērt iespēju REYATAZ devu palielināt līdz 400 mg, to lietojot kopā ar 100 mg ritonavīra, vienlaikus kontrolējot zāļu terapeitisko efektivitāti (skatīt 4.6. un 5.2. apakšpunktu).
- Lietot REYATAZ un ritonavīra kombināciju pacientēm, kuras jau saņem gan tenofovīra dizoproksilu, gan H₂ receptoru antagonistu, nav ieteicams.

Pēcdzemdību periodā

Pēc otrajā un trešajā trimestrī iespējamās atazanavīra iedarbības intensitātes samazināšanās pirmajos divos mēnešos pēc dzemdībām atazanavīra iedarbības intensitāte var palielināties (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ pacientes tūlīt pēc dzemdībām rūpīgi jānovēro attiecībā uz iespējamām blakusparādībām.

- Šajā laikā uz pacientēm, kurām nesen bijušas dzemdības, attiecas tie paši ieteikumi par devām, kas uz sievietēm, kuras nav bijušas grūtnieces, tostarp tām, kuras vienlaikus ir lietojušas zāles, par kurām zināms, ka tās ietekmē atazanavīra iedarbības intensitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediatriski pacienti līdz triju mēnešu vecumam

REYATAZ lietošana bērniem līdz triju mēnešu vecumam nav pētīta un kernikterusa riska dēļ nav ieteicama.

Lietošanas veids

Iekšķīgi.

Bērniem, kas spēj dzert no tasītes, REYATAZ iekšķīgi lietojamais pulveris jādod kopā ar uzturu (piemēram, ābolu biezeni vai jogurtu) vai dzērienu (piemēram, pienu, piena maisījumu zīdaiņiem vai ūdeni). Maziem zīdaiņiem (līdz sešu mēnešu vecumam), kuri nespēj ēst cietu ēdienu vai dzert no tasītes, REYATAZ iekšķīgi lietojamais pulveris jāsamaisa ar piena maisījumu zīdaiņiem un jādod no perorālas šļirces, ko iespējams saņemt no farmaceita. REYATAZ un piena maisījumu zīdaiņiem nav ieteicams dot no bērnu pudelītes, jo var netikt saņemta pilna deva.

Informāciju par REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera sagatavošanu un lietošanu, kā arī lietošanas instrukciju skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vidēji smaga vai smaga aknu mazspēja (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar simvastatīnu vai lovastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar PDE5 inhibitoru sildenafilu (tikai tad, ja tas tiek lietots plaušu artēriju hipertensijas (PAH) ārstēšanai; skatīt 4.5. apakšpunktu). Informāciju par sildenafilu kombinācijas izmantošanu erektilās disfunkcijas ārstēšanai skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktā.

Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir citohroma P450 CYP3A4 izoformas substrāti un kam ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs (piemēram, kvetiapīns, alfuzosīns, astemizols, terfenadīns, cisapīds, pimoīds, hinidīns, lurazidons, bepridils, triazolāms, midazolāms perorāli (par piesardzību lietojot midazolāmu parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktu), lomitapīds un melnā rudzu grauda alkaloīdi, sevišķi ergotamīns, dihidroergotamīns, ergonovīns, metilergonovīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A4 inducētāji, terapeitiskā efekta potenciāla zuduma un iespējamās rezistences attīstības dēļ (piemēram, rifampicīns, asinszāles preparāti, apalutamīds, enkorafenībs, ivosidenībs, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar grazoprevīru saturošām zālēm, tostarp elbasvīra/grazoprevīra fiksētas devas kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

REYATAZ vienlaikus lietošana ar ritonavīra devu virs 100 mg vienreiz dienā nav klīniski pētīta. Ritonavīra lielāku devu lietošana var mainīt atazanavīra drošumu (kardiāli efekti, hiperbilirubinēmija), tāpēc nav ieteicams to darīt. Tikai tad, kad atazanavīrs ar ritonavīru tiek nozīmēti vienlaicīgi ar efavirenzu, var apdomāt jautājumu par ritonavīra devas palielināšanu līdz 200 mg vienreiz dienā. Šādā gadījumā jānodrošina rūpīga klīniskā uzraudzība (skatīt zemāk "Mijiedarbība ar citām zālēm").

Pacienti ar blakusslimībām

Aknu darbības traucējumi

atazanavīrs tiek metabolizēts galvenokārt aknās, paaugstinātu koncentrāciju plazmā novēroja pacienti ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). REYATAZ lietošanas drošums un efektivitāte nav noskaidrota pacientiem ar izteiktiem aknu funkcijas traucējumiem. Paaugstināts smagu un potenciāli letālu aknu blakusparādību risks ir pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kuri saņem kombinētu antiretrovirālu terapiju. Gadījumā, ja pacients saņem vienlaikus arī antivirālu terapiju pret B vai C hepatītu, ir jāņem vērā svarīgā informācija arī šajos zāļu aprakstos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar jau esošiem aknu funkcijas traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, biežāk novēro aknu funkcijas traucējumus kombinētas antiretrovirālas terapijas laikā un jāveic aknu funkciju kontrole atbilstoši pieņemtām prakses prasībām. Ja šādiem slimniekiem novēro aknu slimības pasliktināšanos, nepieciešams apsvērt preparāta lietošanas pārtraukšanu vai atcelšanu.

Nieru darbības traucējumi

devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tomēr pacientiem, kuriem veic hemodialīzi, REYATAZ nav ieteicams lietot (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

klīniskos pētījumos ar REYATAZ tika novērota devas atkarīga asimptomātiska PR intervāla pagarināšanās. Jāievēro piesardzība ar zālēm, par kurām zināms, ka tās izraisa PR intervāla pagarināšanos. Slimniekiem ar jau esošiem sirds vadīšanas traucējumiem (II pakāpes vai augstāku atrioventrikulāro vai kompleksu Hisa kūlīša blokādi), REYATAZ jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja ieguvums atsver risku (skatīt 5.1. apakšpunktu). Jāievēro īpaša piesardzība, izrakstot REYATAZ kombinācijā ar zālēm, kuras potenciāli var pagarināt QT intervālu un/vai pacientiem ar esošiem riska faktoriem (bradikardija, iedzimts pagarināts QT, elektrolītu disbalanss (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu)).

Pacienti ar hemofiliju

Zināts par asiņošanas pastiprināšanos, tostarp spontānām ādas hematomām un hemartrozēm, A un B tipa hemofilijas slimniekiem, ko ārstēja ar proteāzes inhibitoriem. Dažiem pacientiem tika dots papildus VIII faktors. Vairāk nekā pusei šo gadījumu ārstēšanu ar proteāzes inhibitoriem turpināja vai atsāka, ja ārstēšana bija pārtraukta. Ir doma par cēlonisku sakarību, lai gan šādas iedarbes mehānisms nav izpētīts. Hemofilijas slimniekiem jāzina, ka iespējama asiņošanas pastiprināšanās.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Preretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Klīniskos pētījumos novērots, ka REYATAZ ar ritonavīru rada mazāk izteiktus lipīdu vielmaiņas traucējumus nekā lopinavīrs ar ritonavīru gan pacientiem bez iepriekšējas terapijas (pētījums 138), gan pacientiem ar iepriekšēju terapiju (pētījums 045) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hiperbilirubinēmija

Slimniekiem, kas saņēma REYATAZ, novērota pārejoša netiešā (nekonjugētā) bilirubīna paaugstināšanās sakarā ar UDP-glikuronoziltransferāzes (UGT) inhibīciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu transferāžu paaugstināšanās gadījumos līdz ar bilirubīna paaugstināšanos slimniekiem, kuri saņem REYATAZ, jādomā arī par iespējamu alternatīvu etioloģiju. Ja pacients nevar samierināties ar dzelti vai sklēru dzelti, jādomā par alternatīvu antiretrovirālu terapiju REYATAZ vietā. Nav ieteicams samazināt atazanavīra devas, jo tādēļ var zust terapeitiskā efektivitāte un attīstīties rezistence.

Arī indinavīra terapija ir saistīta ar netiešā (nekonjugētā) bilirubīna paaugstināšanos sakarā ar UGT inhibīciju. REYATAZ un indinavīra kombinēta terapija nav pētīta un tos ordinēt vienlaikus nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Holelitiāze

Slimniekiem, kas saņēma REYATAZ, novērota holelitiāze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažiem pacientiem bija nepieciešama hospitalizācija, lai veiktu papildu ārstēšanu, un dažiem bija

komplikācijas. Ja parādās holelitiāzes pazīmes vai simptomi, jāapsver ārstēšanas pagaidu pārtraukšana vai izbeigšana.

Hroniska nieru slimība

Pēcreģistrācijas novērošanas laikā ziņots par hronisku nieru slimību HIV inficētiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar atazanavīru vienlaikus ar ritonavīru vai bez tā. Plašs prospektīvs novērošanas pētījums liecina par saistību starp hroniskas nieru slimības biežuma pieaugumu un atazanavīra/ritonavīra saturošas terapijas lietošanas kumulatīvo iedarbību HIV inficētiem pacientiem ar sākotnēji normālu eGFR. Šī saistība tika novērota neatkarīgi no tenofovīra dizoproksila iedarbības. Visā terapijas laikā pacientiem jāveic pastāvīga nieru funkcijas kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nefrolitiāze

Slimniekiem, kas saņēma REYATAZ, novērota nefrolitiāze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažiem pacientiem bija nepieciešama hospitalizācija, lai veiktu papildu ārstēšanu, un dažiem bija komplikācijas. Dažos gadījumos nefrolitiāze tika saistīta ar akūtiem nieru darbības traucējumiem vai nieru mazspēju. Ja parādās nefrolitiāzes pazīmes vai simptomi, jāapsver ārstēšanas pagaidu pārtraukšana vai izbeigšana.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (combination antiretroviral therapy - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Graves slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (combination antiretroviral therapy - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Izsitumi un saistītie sindromi

Izsitumi parasti ir viegli līdz vidēji smagi makulopapulāri izsitumi uz ādas, kas rodas pirmajās 3 nedēļās pēc REYATAZ terapijas sākuma.

Ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), erythema multiforme, toksiskiem izsitumiem uz ādas un ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu sindromu, kas norit ar eozinofiliju un sistēmiskajiem simptomiem (DRESS sindroms), pacientiem, kuri lietojuši REYATAZ. Pacienti jāinformē par ādas reakciju pazīmēm un simptomiem, un viņi rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas ādas reakcijas. Ja rodas smagi izsitumi, REYATAZ lietošana jāpārtrauc.

Labākos rezultātus šādu reakciju ārstēšanā ļauj sasniegt agrīna diagnostika un visu aizdomas radošo zāļu lietošanas pārtraukšana. Ja pacientam saistībā ar REYATAZ lietošanu radies SDŽS vai DRESS, REYATAZ lietošanu nedrīkst atsākt.

Mijiedarbība ar citām zālēm

REYATAZ kombinēta lietošana ar atorvastatīnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

REYATAZ kombinēta lietošana ar nevirapīnu vai efavirenzu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja nepieciešama REYATAZ vienlaicīga lietošana ar NNRTI, jāizvērtē gan REYATAZ, gan ritonavīra devas palielināšana uz attiecīgi 400 mg un 200 mg kombinācijā ar efavirenzu, nodrošinot rūpīgu klīnisku uzraudzību.

Atazanavīru metabolizē galvenokārt CYP3A4. REYATAZ kombinēt ar zālēm, kas inducē CYP3A4, nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

PDE5 inhibitori, kas tiek lietoti erektilās disfunkcijas terapijai: nozīmējot PDE5 inhibitorus (sildenafilu, tadalafilu vai vardenafilu) erektilās disfunkcijas ārstēšanai pacientiem, kuri vienlaikus saņem REYATAZ un mazas ritonavīra devas, jāievēro īpaša piesardzība. REYATAZ lietošana kombinācijā ar šīm zālēm var ievērojami palielināt to koncentrāciju, kā rezultātā var rasties tādas ar PDE5 saistītas blakusparādības kā hipotensija, redzes izmaiņas un priapisms (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vorikonazola un REYATAZ kombinēta lietošana ar ritonavīru nav ieteicama, ja vien ieguvuma/riska izvērtējums nepamato vorikonazola lietošanu.

Vairumam pacientu ir paredzama vorikonazola un atazanavīra iedarbības intensitātes samazināšanās. Nelielam skaitam pacientu bez funkcionējošas CYP2C19 alēles ir paredzams, ka ievērojami palielināsies vorikonazola iedarbības intensitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaikus lietot REYATAZ/ritonavīru un flutikazonu vai citus glikokortikoidus, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais guvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga REYATAZ/ritonavīra un salmeterola lietošana var izraisīt ar salmeterola lietošanu saistīto kardiovaskulāro blakusparādību pieaugumu. Nav ieteicams vienlaikus lietot REYATAZ un salmeterolu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atazanavīra absorbcija var samazināties gadījumos, kad kuņģa pH līmenis, neatkarīgi no iemesla, ir palielināts.

Vienlaicīga REYATAZ un protonu sūkņa inhibitoru lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja REYATAZ nozīmēšana kopā ar protonu sūkņa inhibitoriem ir neizbēgama, ir ieteicama rūpīga pacientu uzraudzīšana kombinācijā ar REYATAZ devas palielināšanu līdz 400 mg kopā ar 100 mg ritonavīra; protonu sūkņa inhibitoru deva nedrīkst pārsniegt devu salīdzināmu ar 20 mg omeprazola.

REYATAZ kombinēta lietošana ar citiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem vai progestogēnu saturošiem orāliem kontracepcijas līdzekļiem, izņemot norgestimātu vai noretindronu, nav pētīta, tādēļ no tās jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Drošums

Asimptomātiska PR intervāla pagarināšanās bija biežāk sastopama pediatrijas pacientiem nekā pieaugušajiem. Ir ziņojumi par asimptomātisku I un II pakāpes atrioventrikulāro blokādi pediatrijas pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, lietojot zāles, kuras izraisa PR intervāla pagarināšanos. Pediatrijas pacientiem ar jau esošiem sirds vadīšanas traucējumiem (II pakāpes vai augstāku atrioventrikulāro vai kompleksu Hisa kūlīša blokādi), REYATAZ jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja ieguvums atsver risku. Balstoties uz iegūtajiem klīniskajiem datiem (piem., bradikardija), ieteicams uzraudzīt pacientu sirds darbību.

Efektivitāte

Atazanavīrs/ritonavīrs nav efektīvs vīrusu celmos, kuriem ir vairākas rezistences mutācijas.

Palīgviela

Fenilketonūrija

REYATAZ pulveris iekšķīgai lietošanai satur saldinātāju aspartāmu. Tas ir fenilalanīna avots un tādēļ var nebūt piemērots pacientiem ar fenilketonūriju.

Diabēta slimnieki

Vienā REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera paciņā ir 1305,15 mg saharozes. Ja tiek lietotas bērniem ieteicamās REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera devas, kopā ar 150 mg atazanavīra tiek saņemti 3915,45 mg saharozes, kopā ar 200 mg atazanavīra tiek saņemti 5220,60 mg saharozes, kopā ar 250 mg atazanavīra tiek saņemti 6525,75 mg saharozes, un kopā ar 300 mg atazanavīra tiek saņemti 7830,90 mg saharozes. Tas jāņem vērā attiecībā uz cukura diabēta slimniekiem. Pacientiem ar reti sastopamiem pārmantotiem traucējumiem, kas raksturīgi ar fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes uzsūkšanās patoloģijām vai saharāzes-izomaltāzes deficītu, šīs zāles nedrīkst lietot.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ja REYATAZ lieto vienlaikus ar ritonavīru, dominē ritonavīra metabolisko mijiedarbību raksturojums, jo tas ir stiprāks CYP3A4 inhibitors nekā atazanavīrs. Pirms REYATAZ un ritonavīra terapijas uzsākšanas jāiepazīstas ar ritonavīra zāļu aprakstu.

Atazanavīrs tiek metabolizēts aknās ar CYP3A4. Tas inhibē CYP3A4. Tāpēc REYATAZ un ritonavīra kombinācijas lietošana ir kontrindicēta vienlaikus ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums: kvetiapīns, lurazidons, alfuzosīns, astemizols, terfenadīns, cisapīds, pimoīds, hinidīns, bepridils, triazolāms, perorāli lietots midazolāms, lomitapīds un melnā rudzu grauda alkaloīdi, sevišķi ergotamīns un dihidroergotamīns (skatīt 4.3. apakšpunktu). REYATAZ lietošana vienlaikus ar zālēm, kas satur grazoprevīru, tostarp elbasvīra/grazoprevīra fiksētas devas kombināciju, ir kontrindicēta, ņemot vērā grazoprevīra un elbasvīra koncentrācijas plazmā palielināšanos un iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu, kas saistīts ar grazoprevīra koncentrācijas palielināšanos (skatīt 4.3. apakšpunktu). REYATAZ lietošana vienlaikus ar glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju ir kontrindicēta, ņemot vērā iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu, kas saistīts ar glekaprevīra un pibrentasvīra koncentrācijas plazmā nozīmīgu palielināšanos (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība starp atazanavīru/ritonavīru un proteāzes inhibitoriem, proteāzi neinhibējošiem pretretrovīrusu līdzekļiem un citām neantiretrovirālām zālēm uzskaitīta nākamajās tabulās (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar “↑”, samazināšanās ar “↓”, bez izmaiņām ar “↔”). Iekavās norādīts 90 % ticamības intervāls (CI), ja piemērojams. 2. tabulā atspoguļotos pētījumus veica ar veselīgiem subjektiem, ja vien nav norādīts citādi. Svarīgi pieminēt, ka daudzus pētījumus veica ar nepastiprinātu atazanavīru, kas nav ieteicamajā reģistrētajā atazanavīra terapijā.

Mijiedarbība starp atazanavīru un citām zālēm, tostarp ar tām, kuru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, uzskaitīta zemāk tabulā.

2. tabula: REYATAZ un citu medikamentu mijiedarbība

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
ANTI-HCV LĪDZEKĻI		
Grazoprevīrs 200 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg / ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs AUC: ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atazanavīrs C_{max}: ↑12 % (↓1 % ↑24 %) Atazanavīrs C_{min}: ↑23 % (↑13 % ↑134 %) Grazoprevīrs AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) Grazoprevīrs C_{max}: ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Grazoprevīrs C_{min}: ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %) Lietojot vienlaikus ar atazanavīru/ritonavīru, grazoprevīra koncentrācija ievērojami palielinājās.	REYATAZ lietošana vienlaicīgi ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta, ņemot vērā ievērojamo grazoprevīra koncentrācijas plazmā palielināšanos un ar to saistīto iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Elbasvīrs 50 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg / ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs AUC: ↑7 % (↓2 % ↑17 %) Atazanavīrs C_{max}: ↑2 % (↓4 % ↑8 %) Atazanavīrs C_{min}: ↑15 % (↑2 % ↑29 %) Elbasvīrs AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) Elbasvīrs C_{max}: ↑315 % (↑246 % ↑397 %) Elbasvīrs C_{min}: ↑545 % (↑451 % ↑654 %) Lietojot vienlaikus ar atazanavīru/ritonavīru, elbasvīra koncentrācija palielinājās.	
Sofosbuvīrs 400 mg / velpatasvīrs 100 mg /voksilaprevīrs 100 mg reizes deva* (atazanavīrs 300 mg / ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	Sofosbuvīra AUC: ↑40 % (↑25 % ↑57 %) Sofosbuvīrs C_{max}: ↑29 % (↓9 % ↑52 %) Velpatasvīra AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) Velpatasvīrs C_{max}: ↑29 % (↑7 % ↑56 %) Voksilaprevīrs AUC : ↑331 % (↑276 % ↑393 %) Voksilaprevīrs C_{max} : ↑342 % (↑265 % ↑435 %) *Nekonstatē farmakokinētisko mijiedarbību 70-143 % robežās. Ietekme uz atazanavīra un ritonavīra iedarbību nav pētīta. Sagaidāms: ↔ Atazanavīrs ↔ Ritonavīrs REYATAZ/ritonavīra un sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra mijiedarbības mehānisms ir OATP1B, P-gp, un CYP3A inhibīcija.	Ir sagaidāms, ka REYATAZ vienlaicīga lietošana ar voksilaprevīru saturošām zālēm paaugstinās voksilaprevīra koncentrāciju. REYATAZ vienlaikus lietošana ar voksilaprevīru saturošu terapiju nav ieteicama.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Glekaprevīrs 300 mg / pibrentasvīrs 120 mg reizi dienā (atazanavīrs 300 mg / ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā*)	Glekaprevīra AUC : ↑553 % (↑424 % ↑714 %) Glekaprevīrs C _{max} : ↑306 % (↑215 % ↑423 %) Glekaprevīrs C _{min} : ↑1330% (↑885 % ↑1970 %) Pibrentasvīra AUC : ↑64 % (↑48 % ↑82 %) Pibrentasvīrs C _{max} : ↑29% (↑15 % ↑45 %) Pibrentasvīrs C _{min} : ↑129 % (↑95 % ↑168 %) *Ziņots par atazanavīra un ritonavīra ietekmi uz glekaprevīra un pibrentasvīra pirmo devu.	REYATAZ lietošana vienlaicīgi ar glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju ir kontrindicēta, ņemot vērā iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu, kas saistīts ar glekaprevīra un pibrentasvīra koncentrācijas plazmā nozīmīgu palielināšanos (skatīt 4.3. apakšpunktu).
ANTIAGREGANTI		
Tikagrelors	Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	REYATAZ lietošana vienlaicīgi ar tikagreloru nav ieteicama, ņemot vērā iespējamu tikagrelora antiagreganta aktivitātes paaugstināšanos.
Klopidogrels	Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	REYATAZ lietošana vienlaicīgi ar klopidogrelu nav ieteicama, ņemot vērā iespējamu klopidogrela antiagreganta aktivitātes samazināšanos.
Prazugrels	Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Lietojot prazugrelu vienlaicīgi ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā), devas pielāgošana nav nepieciešama.
PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI		
<i>Proteāzes inhibitori:</i> Kombinācija REYATAZ ar ritonavīru un citiem proteāzes inhibitoriem nav pētīta, bet sagaidāms, ka iedarbība ar citiem proteāzes inhibitoriem paaugstināsies. Tāpēc šāda kombinācija nav ieteicama.		
Ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā) Pētījumi veikti ar HIV inficētiem pacientiem.	Atazanavīrs AUC: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↑120 % (↑56 % ↑211 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↑713 % (↑359 % ↑1339 %)* *Kombinētā analīzē atazanavīru 300 mg un ritonavīru 100 mg (n = 33) salīdzināja ar atazanavīru 400 mg bez ritonavīra (n = 28). Atazanavīra un ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Ritonavīru 100 mg vienreiz dienā lieto atazanavīra farmakokinētikas pastiprināšanai.
Indinavīrs	Indinavīra terapija ir arī saistīta ar netiešā (nekonjugētā) bilirubīna paaugstināšanos sakarā ar UGT inhibīciju.	REYATAZ/ritonavīra un indinavīra kombinēta terapija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i>		
Lamivudīns 150 mg divreiz dienā + zidovudīns 300 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Būtisku ietekmi uz lamivudīna un zidovudīna koncentrāciju nenovēroja.	Pamatojoties uz šiem datiem un to, ka ritonavīrs nevarētu nozīmīgi ietekmēt NRTI, nav gaidāms, ka REYATAZ lietošana kopā ar minētām zālēm varētu nozīmīgi mainīt iedarbību ar vienlaikus lietotām zālēm.
Abakavīrs	Nav gaidāms, ka abakavīra un REYATAZ vienlaicīga lietošana varētu nozīmīgi mainīt abakavīra iedarbību.	
Didanozīns (buferētās tabletes) 200 mg/stavudīns 40 mg, abas vienas reizes devas (atazanavīrs 400 mg vienas reizes deva)	Atazanavīrs, vienlaicīgi ar ddI+d4T (tukšā dūšā) Atazanavīrs AUC: ↓87 % (↓92 % ↓79 %) Atazanavīrs C_{max}: ↓89 % (↓94 % ↓82 %) Atazanavīrs C_{min}: ↓84 % (↓90 % ↓73 %) Atazanavīrs, ieņemot 1 h pēc ddI+d4T (tukšā dūšā) Atazanavīrs AUC: ↔3 % (↓36 % ↑67 %) Atazanavīrs C_{max}: ↑12 % (↓33 % ↑18 %) Atazanavīrs C_{min}: ↔3 % (↓39 % ↑73 %) Atazanavīra koncentrācija ievērojami samazinājās, kad to lietoja kopā ar didanozīnu (buferētās tabletes) un stavudīnu. Mijiedarbības mehānisma pamatā ir samazināta atazanavīra šķīdība ar paaugstinātu pH, kas saistīta ar skābi neitralizējošas vielas klātbūtni didanozīna buferētās tabletēs. Būtisku ietekmi uz didanozīna un stavudīna koncentrāciju nenovēroja.	Didanozīnu jāieņem tukšā dūšā 2 stundas pēc REYATAZ lietošanas ar uzturu. Nav gaidāms, ka stavudīna un REYATAZ vienlaicīga lietošana varētu nozīmīgi mainīt stavudīna iedarbību.
Didanozīns (zarnās šķīstošās kapsulas) 400 mg reizes deva (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Didanozīns (ar uzturu) Didanozīns AUC: ↓34 % (↓41 % ↓27 %) Didanozīns C_{max}: ↓38 % (↓48 % ↓26 %) Didanozīns C_{min}: ↑25 % (↓8 % ↑69 %) Būtisku ietekmi uz atazanavīra koncentrāciju nenovēroja, lietojot to ar zarnās šķīstošo didanozīnu, bet lietošana kopā ar uzturu samazināja didanozīna koncentrāciju.	

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Tenofovīra dizoprosilfumarāts 300 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā) 300 mg tenofovīra dizoprosilfumarāts ir ekvivalents 245 mg tenofovīra dizoprosila. Pētījumi veikti ar HIV inficētiem pacientiem.	Atazanavīrs AUC: ↓22 % (↓35 % ↓6 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↓16 % (↓30 % ↔0 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↓23 % (↓43 % ↑2 %)* *Kombinētā vairāku klīnisko pētījumu analizē atazanavīru/ritonavīru 300/100 mg, lietojot vienlaicīgi ar tenofovīra dizoprosilfumarātu 300 mg (n = 39), salīdzināja ar atazanavīru/ritonavīru 300/100 mg (n = 33). REYATAZ un ritonavīra kombinācijas ar tenofovīra dizoprosilfumarātu efektivitāte pacientiem ar iepriekšēju terapiju tika parādīta pētījumā 045 un pacientiem bez iepriekšējas terapijas - pētījumā 138 (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Atazanavīra un tenofovīra dizoprosilfumarāta mijiedarbības mehānisms nav zināms.	Ja vienlaicīgi lieto tenofovīra dizoprosilfumarātu, ieteicams REYATAZ 300 mg lietot kopā ar 100 mg ritonavīra un 300 mg tenofovīra dizoprosilfumarāta (lietojot vienā devā kopā ar ēdienu).
Tenofovīra dizoprosilfumarāts 300 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā) 300 mg tenofovīra dizoprosilfumarāts ir ekvivalents 245 mg tenofovīra dizoprosila.	Tenofovīra dizoprosilfumarāts AUC: ↑37 % (↑30 % ↑45 %) Tenofovīra dizoprosilfumarāts C _{max} : ↑34 % (↑20 % ↑51 %) Tenofovīra dizoprosilfumarāts C _{min} : ↑29 % (↑21 % ↑36 %)	Pacienti rūpīgi jānovēro saistībā ar tenofovīra dizoprosilfumarāta izraisītām blakusparādībām, ieskaitot nieru funkcijas traucējumus.
<i>Ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
Efavirens 600 mg vienreiz dienā Efavirens 600 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs (vakarā): lietojot ar uzturu Atazanavīrs AUC: ↔0 % (↓9 % ↑10 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↑17 % (↑8 % ↑27 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↓42 % (↓51 % ↓31 %)*	REYATAZ un efavirensa vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Efavirens 600 mg vienreiz dienā Efavirens 600 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 200 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs (vakarā): lietojot ar uzturu Atazanavīrs AUC: ↔6 % (↓10 % ↑26 %)*/** Atazanavīrs C _{max} : ↔9 % (↓5 % ↑26 %)*/** Atazanavīrs C _{min} : ↔12 % (↓16 % ↑49 %)*/** *Salīdzinot ar REYATAZ 300 mg/ritonavīru 100 mg vienreiz dienā vakarā bez efavirensa. Šis atazanavīra C _{min} samazinājums var negatīvi ietekmēt atazanavīra efektivitāti. Efavirensa/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 indukcija. **balstoties uz vēsturisku salīdzinājumu.	

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Nevirapīns 200 mg divreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā) Pētījums veikts ar HIV inficētiem pacientiem.	Nevirapīns AUC: ↑26 % (↑17 % ↑36 %) Nevirapīns C _{max} : ↑21 % (↑11 % ↑32 %) Nevirapīns C _{min} : ↑35 % (↑25 % ↑47 %) Atazanavīrs AUC: ↓19 % (↓35 % ↑2 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↔2 % (↓15 % ↑24 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↓59 % (↓73 % ↓40 %)* *Salīdzinot ar REYATAZ 300 mg/ritonavīru 100 mg bez nevirapīna. Šis atazanavīra C _{min} samazinājums var negatīvi ietekmēt atazanavīra efektivitāti. Nevirapīna/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 indukcija.	REYATAZ un nevirapīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Integrāzes inhibitori</i>		
Raltegravīrs 400 mg divreiz dienā (atazanavīrs/ritonavīrs)	Raltegravīrs AUC: ↑41 % Raltegravīrs C _{max} : ↑24 % Raltegravīrs C _{12hr} : ↑77 % Darbības mehānisms ir UGT1A1 inhibēšana.	Raltegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
ANTIBIOTIKAS		
Klaritromicīns 500 mg divreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Klaritromicīns AUC: ↑94 % (↑75 % ↑116 %) Klaritromicīns C _{max} : ↑50 % (↑32 % ↑71 %) Klaritromicīns C _{min} : ↑160 % (↑135 % ↑188 %) 14-OH klaritromicīns 14-OH klaritromicīns AUC: ↓70 % (↓74 % ↓66 %) 14-OH klaritromicīns C _{max} : ↓72 % (↓76 % ↓67 %) 14-OH klaritromicīns C _{min} : ↓62 % (↓66 % ↓58 %) Atazanavīrs AUC: ↑28 % (↑16 % ↑43 %) Atazanavīrs C _{max} : ↔6 % (↓7 % ↑20 %) Atazanavīrs C _{min} : ↑91 % (↑66 % ↑121 %) Klaritromicīna devas samazināšana var izraisīt subterapeitisku 14-OH klaritromicīna koncentrāciju. Klaritromicīna/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 indukcija.	Devas samazināšanu ieteikt nevar, tādēļ, vienlaicīgi lietojot REYATAZ un klaritromicīnu, jāievēro piesardzība.
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Ketokonazols 200 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Būtisku ietekmi uz atazanavīra koncentrāciju nenovēroja.	Ketokonazolu un itraconazolu vienlaicīgi ar REYATAZ/ritonavīru jālieto piesardzīgi, lielas ketokonazola un itraconazola devas (> 200 mg/dienā) nav
Itrakonazols	Itrakonazols, līdzīgi kā ketokonazols, ir spēcīgs inhibitors un CYP3A4 substrāts.	

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
	Balstoties uz datiem, kas iegūti no citiem stiprinātiem PI un ketokonazola, kur ketokonazola AUC palielinājās 3 reizes, gaidāms, ka REYATAZ/ritonavīrs palielinās ketokonazola vai itraconazola koncentrāciju.	ieteicamas.
Vorikonazols 200 mg divreiz dienā (atazanavīrs 300 mg/ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā) Personām ar vismaz vienu funkcionējošu CYP2C19 alēli.	Vorikonazola AUC: ↓33 % (↓42 % ↓22 %) Vorikonazola C _{max} : ↓10 % (↓22 % ↓4 %) Vorikonazola C _{min} : ↓39 % (↓49 % ↓28 %) Atazanavīra AUC: ↓12 % (↓18 % ↓5 %) Atazanavīra C _{max} : ↓13 % (↓20 % ↓4 %) Atazanavīra C _{min} : ↓20 % (↓28 % ↓10 %) Ritonavīra AUC: ↓12 % (↓17 % ↓7 %) Ritonavīra C _{max} : ↓9 % (↓17 % ↔0 %) Ritonavīra C _{min} : ↓25 % (↓35 % ↓14 %) Vairumam pacientu ar vismaz vienu funkcionējošu CYP2C19 alēli ir paredzama vorikonazola un atazanavīra iedarbības intensitātes samazināšanās.	Vorikonazola un REYATAZ ar ritonavīru vienlaicīga lietošana nav ieteicama, ja vien vorikonazola lietošanu neattaisno pacienta ieguvumu/risku novērtējums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kad nepieciešama ārstēšana ar vorikonazolu, vēlams noteikt pacienta CYP2C19 genotipu, ja iespējams. Tādēļ gadījumos, kad nav iespējams izvairīties no kombinētas lietošanas, atkarībā no CYP2C19 statusa jāievēro šādi ieteikumi:
Vorikonazols 50 mg divreiz dienā (atazanavīrs 300 mg/ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā) Personām, kam nav funkcionējošas CYP2C19 alēles.	Vorikonazola AUC: ↑561 % (↑451 % ↑699 %) Vorikonazola C _{max} : ↑438 % (↑355 % ↑539 %) Vorikonazola C _{min} : ↑765 % (↑571 % ↑1020 %) Atazanavīra AUC: ↓20 % (↓35 % ↓3 %) Atazanavīra C _{max} : ↓19 % (↓34 % ↔0,2 %) Atazanavīra C _{min} : ↓31 % (↓46 % ↓13 %) Ritonavīra AUC: ↓11 % (↓20 % ↓1 %) Ritonavīra C _{max} : ↓11 % (↓24 % ↑4 %) Ritonavīra C _{min} : ↓19 % (↓35 % ↑1 %) Nelielam skaitam pacientu bez funkcionējošas CYP2C19 alēles ir paredzams, ka ievērojami palielināsies vorikonazola iedarbības intensitāte.	- pacientiem ar vismaz vienu funkcionējošu CYP2C19 alēli ieteicama rūpīga klīniskā kontrole attiecībā uz vorikonazola un atazanavīra efektivitātes samazināšanos (jākontrolē attiecīgi klīniskās pazīmes un viroloģiskā atbildreakcija); - pacientiem bez funkcionējošas CYP2C19 alēles ieteicama rūpīga klīniska un laboratoriska kontrole attiecībā uz vorikonazola izraisītām nevēlamām blakusparādībām. Ja nav iespējams noteikt genotipu, nepieciešama pilnvērtīga drošuma un efektivitātes uzraudzība.
Flukonazols 200 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg un ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	Lietojot REYATAZ/ritonavīru vienlaicīgi ar flukonazolu, atazanavīra un flukonazola koncentrācija būtiski neizmainījās.	Flukonazolam un REYATAZ nav nepieciešama devas piemērošana.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
LĪDZEKĻI PRET TUBERKULOZES MIKOBAKTĒRIJĀM		
Rifabutīns 150 mg divreiz nedēļā (atazanavīrs 300 mg un ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	Rifabutīns AUC: ↑48 % (↑19 % ↑84 %)** Rifabutīns C_{max}: ↑149 % (↑103 % ↑206 %)** Rifabutīns C_{min}: ↑40 % (↑5 % ↑87 %)** 25-O-dezacetil-rifabutīns AUC: ↑990 % (↑714 % ↑1361 %)** 25-O-dezacetil-rifabutīns C_{max}: ↑677 % (↑513 % ↑883 %)** 25-O-dezacetil-rifabutīns C_{min}: ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %)** **Salīdzinot ar rifabutīnu 150 mg vienreiz dienā. Kopējais rifabutīna un 25-O-dezacetil-rifabutīna AUC: ↑119 % (↑78 % ↑169 %). Iepriekšējos pētījumos rifabutīns neizmainīja atazanavīra farmakokinētiku.	Lietojot vienlaicīgi ar REYATAZ, ieteicamā rifabutīna deva ir 150 mg 3 reizes nedēļā noteiktās dienās (piemēram, pirmdien-trešdien-piektdien). Jānodrošina pastiprināta ar rifabutīnu saistīto blakusparādību, ieskaitot neitropēniju un uveītu, novērošana, jo paredzams ekspozīcijas pret rifabutīnu pieaugums. Pacientiem, kuri nepanes 150 mg devu 3 reizes nedēļā, ieteicams rifabutīna devu samazināt līdz 150 mg divas reizes nedēļā noteiktās dienās. Jāatceras, ka 150 mg deva divreiz nedēļā var nesniegt optimālo ekspozīciju pret rifabutīnu, tādējādi var būt rifampicīna rezistences risks un neveiksmīga terapija. Nav nepieciešama REYATAZ devas pielāgošana.
Rifampicīns	Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 induktors un ierosina atazanavīra AUC samazināšanos par 72 %, kas var izsaukt viroloģiskus defektus un rezistences attīstību. Mēģinot pārvarēt samazināto ekspozīciju, palielinot REYATAZ vai citu ritonavīru saturošo proteāžu inhibitoru devas, ļoti bieži novēro aknu reakcijas.	Rifampicīna un REYATAZ kombinācijas lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
ANTIPSIHOTISKIE LĪDZEKĻI		
Kvetiapīns	Tā kā REYATAZ inhibē CYP3A4, ir paredzams, ka palielināsies kvetiapīna koncentrācija.	Kvetiapīna vienlaicīga lietošana ar REYATAZ ir kontrindicēta, jo REYATAZ var pastiprināt ar kvetiapīnu saistīto toksicitāti. Palielināta plazmā esošā kvetiapīna koncentrācija var izraisīt komu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Lurazidons	REYATAZ CYP3A4 inhibīcijas dēļ var paaugstināt lurazidona koncentrāciju plazmā.	Lurazidona vienlaicīga lietošana ar REYATAZ ir kontrindicēta, jo tas var pastiprināt ar lurazidonu saistīto toksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).
SKĀBI SAMAZINOŠIE LĪDZEKĻI		
<i>H₂-receptoru antagonisti</i>		
Bez tenofovīra		
HIV inficētiem pacientiem, lietojot atazanavīra/ ritonavīra ieteicamo devu 300/100 mg vienreiz dienā		Pacientiem, kuri nelieto tenofovīru, ja REYATAZ 300 mg ar ritonavīru 100 mg jālieto kopā ar H₂-receptoru antagonistu, nevajadzētu
Famotidīns 20 mg divreiz dienā	Atazanavīrs AUC: ↓18 % (↓25 % ↑1 %) Atazanavīra C_{max}: ↓20 % (↓32 % ↓7 %) Atazanavīrs C_{min}: ↔1 % (↓16 % ↑18 %)	

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Famotidīns 40 mg divreiz dienā	Atazanavīrs AUC: ↓23 % (↓32 % ↓14 %) Atazanavīra C _{max} : ↓23 % (↓33 % ↓12 %) Atazanavīrs C _{min} : ↓20 % (↓31 % ↓8 %)	pārsniegt devu, kas ekvivalenta famotidīna 20 mg divreiz dienā. Ja nepieciešama lielāka H ₂ -receptoru antagonista deva (piem., famotidīns 40 mg divreiz dienā vai tā ekvivalents), jāapsver iespēja palielināt REYATAZ/ritonavīra devu no 300/100 mg uz 400/100 mg.
Veseliem brīvprātīgajiem, lietojot atazanavīra/ritonavīra devu 400/100 mg vienreiz dienā		
Famotidīns 40 mg divreiz dienā	Atazanavīrs AUC: ↔3 % (↓14 % ↑22 %) Atazanavīrs C _{max} : ↔2 % (↓13 % ↑8 %) Atazanavīrs C _{min} : ↓14 % (↓32 % ↑8 %)	
Ar tenofovīra dizoproksila fumarātu 300 mg vienreiz dienā (kas ekvivalents 245 mg tenofovīra dizoproksila)		
HIV inficētiem pacientiem, lietojot atazanavīra/ritonavīra ieteicamo devu 300/100 mg vienreiz dienā		Pacientiem, kuri lieto tenofovīra dizoproksila fumarātu, ja REYATAZ/ritonavīru lieto vienlaicīgi ar tenofovīra dizoproksila fumarātu un H₂-receptoru antagonistu, ieteicams palielināt REYATAZ devu uz 400 mg, lietojot kopā ar 100 mg ritonavīra. Nedrīkst pārsniegt devu, kas atbilst 40 mg famotidīna divreiz dienā.
Famotidīns 20 mg divreiz dienā	Atazanavīrs AUC: ↓21 % (↓34 % ↓4 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↓21 % (↓36 % ↓4 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↓19 % (↓37 % ↑5 %)*	
Famotidīns 40 mg divreiz dienā	Atazanavīrs AUC: ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↓23 % (↓36 % ↓8 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↓25 % (↓47 % ↑7 %)*	
HIV inficētiem pacientiem, lietojot atazanavīra/ritonavīra palielinātu devu 400/100 mg vienreiz dienā		
Famotidīns 20 mg divreiz dienā	Atazanavīrs AUC: ↑18 % (↑6,5 % ↑30 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↑18 % (↑6,7 % ↑31 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↑24 % (↑10 % ↑39 %)*	
Famotidīns 40 mg divreiz dienā	Atazanavīrs AUC: ↔2,3 % (↓13 % ↑10 %)* Atazanavīrs C _{max} : ↔5 % (↓17 % ↑8,4 %)* Atazanavīrs C _{min} : ↔1,3 % (↓10 % ↑15 %)*	
*Salīdzinot ar atazanavīru 300 mg vienreiz dienā, ritonavīru 100 mg vienreiz dienā un tenofovīra dizoproksilfumarātu 300 mg, kurus lieto vienā devā kopā ar ēdienu. Salīdzinot ar atazanavīra 300 mg un ritonavīra 100 mg <i>bez tenofovīra dizoproksila fumarātu</i> , atazanavīra koncentrācija varētu būt samazinājusies par 20%. Mijiedarbības mehānisms ir atazanavīra šķīdības samazināšanās, jo kuņģa pH līmenis H ₂ -blokatoru ietekmē palielinās.		
<i>Protonu sūkņa inhibitori</i>		
Omeprazols 40 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs (no rīta): 2 h pēc omeprazola Atazanavīrs AUC: ↓61 % (↓65 % ↓55 %) Atazanavīra C _{max} : ↓66 % (↓62 % ↓49 %) Atazanavīrs C _{min} : ↓65 % (↓71 % ↓59 %)	REYATAZ un ritonavīra vienlaicīga lietošana ar protonu sūkņa inhibitoriem un ritonavīru nav ieteicama. Ja no kombinācijas izvairīties nevar,

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Omeprazols 20 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Atazanavīrs (no rīta): 1 h pēc omeprazola Atazanavīrs AUC: ↓30 % (↓43 % ↓14 %)* Atazanavīrs C_{max}: ↓31 % (↓42 % ↓17 %)* Atazanavīrs C_{min}: ↓31 % (↓46 % ↓12 %)* *Salīdzinot ar atazanavīru 300 mg vienreiz dienā un ritonavīru 100 mg vienreiz dienā. AUC, C_{max} un C_{min} samazināšanās nemazinājās, kad paaugstināto REYATAZ un ritonavīra devu (400/100 mg vienreiz dienā) 12 stundas lietoja bez omeprazola. Lai gan tas nav pētīts, līdzīgu ietekmi var radīt citi protonu sūkņa inhibitori. Šī samazinātā atazanavīra ekspozīcija var negatīvi ietekmēt atazanavīra iedarbību. Mijiedarbības mehānisms ir atazanavīra šķīdības samazināšanās, jo kuņģa pH līmenis protonu sūkņa inhibitoru ietekmē palielinās.	tad klīniskie rādītāji rūpīgi jāuzrauga, palielinot REYATAZ devu līdz 400 mg un ritonavīra līdz 100 mg, protonu sūkņa inhibitoru devas nedrīkst pārsniegt devas, salīdzināmas ar omeprazola 20 mg devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Antacīdi</i>		
Antacīdi un bufera šķīdumu saturošas zāles	Atazanavīra koncentrācija plazmā var būt pazemināta sakarā ar kuņģa pH paaugstināšanos, ja antacīdus, tostarp bufera šķīdumu saturošas zāles, lieto kopā ar REYATAZ.	REYATAZ jāiedzer 2 stundas pirms vai 1 stundu pēc antacīdus vai bufera šķīdumu saturošām zālēm.
ALFA 1-ADRENORECEPTORU ANTAGONISTI		
Alfuzosīns	Iespējama alfuzosīna koncentrācijas paaugstināšanās, kā rezultātā var rasties hipotensija. REYATAZ un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Alfuzosīna un REYATAZ vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
ANTIKOAGULANTI		
<i>Tiešas iedarbības perorālie antikoagulanti (TOAK)</i>		
Apiksabāns Rivaroksabāns	Iespējama apiksabāna un rivaroksabāna koncentrācijas paaugstināšanās, kā rezultātā var palielināties asiņošanas risks. Mijiedarbības mehānisms ir REYATAZ/ritonavīra CYP3A4 / un P-gp inhibēšana. Ritonavīrs ir spēcīgs CYP3A4 un P-gp inhibitors. REYATAZ ir CYP3A4 inhibitors. REYATAZ iespējamā P-gp inhibīcija nav zināma, un to nevar izslēgt.	Apiksabāna vai rivaroksabāna un REYATAZ ar ritonavīru vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Dabigatrāns	Iespējama dabigatrāna koncentrācijas paaugstināšanās, kā rezultātā var palielināties asiņošanas risks. Mijiedarbības mehānisms ir P-gp inhibēšana. Ritonavīrs ir spēcīgs P-gp inhibitors. REYATAZ iespējamā P-gp inhibēšana nav zināma, un to nevar izslēgt.	Dabigatrāna un REYATAZ ar ritonavīru vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Edoksabāns	Iespējama edoksabāna koncentrācijas paaugstināšanās, kā rezultātā var palielināties asiņošanas risks. REYATAZ/ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir P-gp inhibēšana. Ritonavīrs ir spēcīgs P-gp inhibitors. REYATAZ iespējamā P-gp inhibēšana nav zināma, un to nevar izslēgt.	Jāievēro piesardzība, lietojot edoksabānu kopā ar REYATAZ. Norādījumus par edoksabāna devām, lietojot vienlaikus ar P-gp inhibitoriem, lūdzu, skatīt zāļu apraksta 4.2. un 4.5. apakšpunktā.
<i>K vitamīna antagonisti</i>		
Varfarīns	Lietošana vienlaikus ar REYATAZ var paaugstināt vai samazināt varfarīna koncentrāciju.	REYATAZ terapijas laikā ieteicams rūpīgi monitorēt starptautisko standartizēto koeficientu (INR), sevišķi, terapiju uzsākot.
PRETEPILEPSIJAS LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns	REYATAZ CYP3A4 inhibīcijas dēļ var paaugstināt karbamazepīna koncentrāciju plazmā. Karbamazepīna inducējošās iedarbības dēļ nevar izslēgt REYATAZ iedarbības intensitātes samazināšanās iespējamību.	Karbamazepīns kombinācijā ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) ir kontrindicēts, jo pastāv viroloģiskās atbildreakcijas zuduma un rezistences attīstības risks (skatīt 4.3. apakšpunktu). Rūpīgi jākontrolē pacienta viroloģiskā atbildreakcija.
Fenitoīns, fenobarbitāls	Ritonavīrs CYP2C9 un CYP2C19 indukcijas dēļ plazmā var pazemināt fenitoīna un/vai karbamazepīna koncentrāciju. Fenitoīna/fenobarbitāla inducējošās iedarbības dēļ nevar izslēgt REYATAZ iedarbības intensitātes samazināšanās iespējamību.	Fenobarbitāls vai fenitoīns kombinācijā ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) ir kontrindicēti, jo pastāv viroloģiskās atbildreakcijas zuduma un rezistences attīstības risks (skatīt 4.3. apakšpunktu). Rūpīgi jākontrolē pacienta viroloģiskā atbildreakcija.
Lamotrigīns	Lamotrigīna lietošana vienlaikus ar REYATAZ/ritonavīru UGT1A4 indukcijas dēļ var pazemināt lamotrigīna koncentrāciju plazmā.	Lamotrigīna un REYATAZ/ritonavīra kombinācija jālieto piesardzīgi. Ja nepieciešams, jākontrolē lamotrigīna koncentrācija un atbilstoši jāpielāgo deva.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
PRETVĒŽA LĪDZEKĻI UN IMŪNSUPRESANTI		
<i>Pretvēža līdzekļi</i>		
Apalutamīds	Apalutamīda mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inducēšana un atazanavīra/ritonavīra CYP3A4 inhibēšana.	Vienlaicīga lietošana ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) ir kontrindicēta, ņemot vērā atazanavīra un ritonavīra koncentrācijas plazmā iespējamu pazemināšanos ar sekojošu viroloģiskas atbildreakcijas zudumu un iespējamu rezistenci pret proteāzes inhibitoru grupas zālēm (skatīt 4.3. apakšpunktu). Turklāt, apalutamīda koncentrācija serumā var palielināties, ja to lieto vienlaicīgi ar atazanavīru/ritonavīru, kas var izraisīt nopietnas blakusparādības, tostarp krampjus.
Enkorafenibs	Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Enkorafeniba vienlaicīga lietošana ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) ir kontrindicēta, jo ir iespējams viroloģiskās atbildreakcijas zuduma un rezistences attīstības risks, var palielināties enkorafeniba koncentrācija plazmā un sekojošs nopietnu nevēlamu blakusparādību risks, piemēram, QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Ivosidenibs	Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Ivosideniba vienlaicīga lietošana ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) ir kontrindicēta, jo ir iespējams viroloģiskās atbildreakcijas zuduma un rezistences attīstības risks, ivosideniba koncentrācijas palielināšanās plazmā un sekojošs nopietnu nevēlamu blakusparādību risks, piemēram, QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Irinotekāns	Atazanavīrs inhibē UGT un var ietekmēt irinotekāna metabolismu, paaugstinot tā toksiskumu.	Vienlaicīgi lietojot REYATAZ un irinotekānu, pacienti rūpīgi jāuzrauga ar irinotekāna lietošanu saistīto blakusparādību dēļ.
<i>Imūnsupresanti</i>		
Ciklosporīns Takrolīms Sirolīms	Ja šos imūnsupresantus lieto vienlaicīgi ar REYATAZ, to koncentrācija var paaugstināties CYP3A4 inhibēšanas dēļ.	Šo zāļu koncentrācijas pārbaudes jāveic biežāk, kamēr līmenis plazmā stabilizējas.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
KARDIOVASKULĀRIE LĪDZEKĻI		
<i>Antiaritmiskie līdzekļi</i>		
Amiodarons, sistēmiski lietots lidokaīns, hinidīns	Šo antiaritmisko līdzekļu koncentrācija var būt paaugstināta, ja tos kombinē ar REYATAZ. Amiodarona un sistēmiski lietota lidokaīna/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A inhibēšana. Hinidīnam ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs un tas ir kontrindicēts, jo REYATAZ var inhibēt CYP3A.	Jāievēro piesardzība un, ja iespējams, ieteicams kontrolēt to koncentrāciju. Lietošana vienlaikus ar hinidīnu kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Kalcija kanālu blokatori</i>		
Bepriidils	REYATAZ nedrīkst kombinēt ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un kuriem ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs.	Bepriidila lietošana vienlaicīgi ar REYATAZ ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Diltiazems 180 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Diltiazems AUC: ↑125 % (↑109 % ↑141 %) Diltiazems C_{max}: ↑98 % (↑78 % ↑119 %) Diltiazems C_{min}: ↑142 % (↑114 % ↑173 %) Dezacetil-diltiazems AUC: ↑165 % (↑145 % ↑187 %) Dezacetil-diltiazems C_{max}: ↑172 % (↑144 % ↑203 %) Dezacetil-diltiazems C_{min}: ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Būtisku ietekmi uz atazanavīra koncentrāciju nenovēroja. Novēroja maksimālā PR intervāla palielināšanos, salīdzinot ar atazanavīru vienu pašu. Nav pētīta diltiazema kombinēta lietošana ar REYATAZ un ritonavīru. Diltiazema/atazanavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Diltiazema sākotnējo devu ieteicams samazināt par 50 %, ja nepieciešams, vēlāk titrējot un veicot EKG monitorēšanu.
Verapamils	Verapamila koncentrācija serumā var paaugstināties, lietojot to kombinācijā ar REYATAZ, jo tiek inhibēts CYP3A4.	Lietojot verapamilu vienlaicīgi ar REYATAZ, jāievēro piesardzība.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
KORTIKOSTEROĪDI		
Deksametazons un citi kortikosteroīdi (visi ievadīšanas veidi)	Vienlaicīga lietošana ar deksametonu vai citiem kortikosteroīdiem, kuri ir CYP3A induktori, var izraisīt REYATAZ terapeitiskā efekta zudumu un rezistences attīstību pret atazanavīru un/vai ritonavīru. Jāapsver alternatīvu kortikosteroīdu lietošana. Mijiedarbības mehānisms ir deksametazona CYP3A4 indukcija un atazanavīra un/vai ritonavīra CYP3A4 inhibēšana.	Vienlaicīga lietošana ar kortikosteroīdiem (visi ievadīšanas veidi), kurus metabolizē CYP3A, īpaši, lietojot ilgstoši, var palielināt sistēmiskas kortikosteroīdu iedarbības, tostarp Kušinga sindroma un virsnieru darbības nomākuma, attīstības risku. Jāapsver sistēmiskas kortikosteroīdu iedarbības iespējamais terapeitiskais ieguvums un risks. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā sīkāku informāciju par stāvokļiem vai lietošanas veidiem, kuri sekmē pret CYP3A inhibīciju jutīgu uz ādas lietojamu kortikosteroīdu sistēmisku uzsūkšanos, skatīt kortikosteroīdu zāļu aprakstā.
Flutikazona propionāts 50 µg intranazāli 4 reizes dienā 7 dienas (ritonavīra 100 mg kapsulas divreiz dienā) un inhalējami/intranazāli kortikosteroīdi	Flutikazona propionāta līmenis plazmā nozīmīgi palielinājās, bet endogēnā kortizola līmenis pazeminājās apmēram par 86% (90% ticamības intervāls 82-89 %). Lielāku ietekmi var sagaidīt pēc flutikazona propionātu inhalēšanas. Ziņots par sistēmiskiem kortikosteroīdu efektiem, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu pacientiem, kas vienlaicīgi lietoja ritonavīru un inhalējamu vai intranazālu flutikazona propionāta zāļu formu. To var novērot arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A, piemēram, budezonīdu. Flutikazona lielas sistēmiskas iedarbības efekts uz ritonavīra koncentrāciju plazmā pagaidām nav zināms. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana. Sagaidāms, ka tāds pats efekts tiks panākts, lietojot REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) vienlaicīgi ar citiem inhalējamiem/intranazāliem kortikosteroīdiem.	Vienlaicīgi lietot REYATAZ /ritonavīru un šos glikokortikoīdus, ko metabolizē CYP3A4, nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad potenciālā terapeitiskā lietderība pārsniedz kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības iespējamo risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jādomā par glikokortikoīda devas mazināšanu un jāvēro, vai neparādās lokāli vai sistēmiski efekti, vai jāpāriet uz glikokortikoīdu, kurš nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazons). Bez tam, atceļot glikokortikoīdus, devas samazināšana būtu jāveic pakāpeniski ilgākā periodā. Vienlaicīga inhalējamo/intranazālo kortikosteroīdu lietošana ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) var palielināt inhalējamo/intranazālo kortikosteroīdu koncentrāciju plazmā. Lietot ar piesardzību. Jāapsver alternatīvu zāļu lietošana inhalējamo/intranazālo kortikosteroīdu vietā, īpaši ilgtermiņā.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
EREKTĪLĀ DISFUNKCIJA		
<i>PDE5 inhibitori</i>		
Sildenafilis, tadalafilis, vardenafilis	Sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu metabolizē CYP3A4. Lietošana vienlaikus ar REYATAZ var radīt PDE5 inhibitoru koncentrācijas paaugstināšanos un ar PDE5 saistīto blakusparādību, tostarp hipotensijas, redzes pārmaiņu un priapisma pastiprināšanos. Šīs mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Pacientus vajag brīdināt par šīm iespējamām blakusparādībām, ja PDE5 inhibitorus lieto vienlaicīgi ar REYATAZ erektilās disfunkcijas ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vairāk informācijas par REYATAZ lietošanu kombinācijā ar sildenafilu skatīt tabulas turpinājumā PLAUSU ARTERIĀLĀ HIPERTENSIJA.
GONADOTROPĪNU ATBRĪVOJOŠĀ HORMONA (GnRH) RECEPTORU ANTAGONISTI		
Elagolikss	Mijiedarbības mehānisms ir elagoliksa koncentrācijas iespējama paaugstināšanās, kas saistīta ar atazanavīra un/vai ritonavīra izraisītu CYP3A4 inhibīciju.	Nav ieteicams lietot 200 mg elagoliksa divreiz dienā vienlaicīgi ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) ilgāk par 1 mēnesi, ņemot vērā iespējamu nevēlamu blakusparādību, piemēram, kaulaudu zuduma un aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās, risku. Vienlaicīga elagoliksa 150 mg vienreiz dienā lietošana ar REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) jāierobežo līdz 6 mēnešiem.
KINĀZES INHIBITORI		
Fostamatinibs	Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Vienlaicīga fostamatiniba un REYATAZ (ar ritonavīru vai bez tā) lietošana var paaugstināt fostamatiniba aktīvā metabolīta R406 koncentrāciju plazmā. Pacienti jākontrolē, vai neparādās ar R406 koncentrāciju saistītā toksicitāte, kas izpaužas kā ar devu saistītas nevēlamās blakusparādības, piemēram, hepatotoksicitāte un neitropēnija. Var būt nepieciešama fostamatiniba devas samazināšana.
AUGU VALSTS PRODUKTI		
Asinszāles preparāti (Hypericum perforatum)	Vienlaicīgi lietojot REYATAZ un asinszāles preparātus, sagaidāma atazanavīra koncentrācijas nozīmīga samazināšanās plazmā. Šis efekts varbūt saistīts ar CYP3A4 indukciju. Ir risks, ka var zust terapeitiskā iedarbība un attīstīties rezistence (skatīt 4.3. apakšpunktu).	REYATAZ nedrīkst lietot kombinācijā ar asinszāles preparātiem.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
HORMONĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols 25 µg + norgestimāts (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Etinilestradiols AUC: ↓19 % (↓25 % ↓13 %) Etinilestradiols C_{max}: ↓16 % (↓26 % ↓5 %) Etinilestradiols C_{min}: ↓37 % (↓45 % ↓29 %) Norgestimāts AUC: ↑85 % (↑67 % ↑105 %) Norgestimāts C_{max}: ↑68 % (↑51 % ↑88 %) Norgestimāts C_{min}: ↑102 % (↑77 % ↑131 %) Lietojot tikai atazanavīru, etinilestradiola koncentrācija palielinājās UGT un CYP3A4 inhibēšanas dēļ, bet, lietojot atazanavīru/ritonavīru kombinācijā, etinilestradiola līmenis pazeminājās ritonavīra inducējošās iedarbības rezultātā. Progestīna iedarbības palielināšanās var izraisīt saistītas blakusparādības (piem., insulīna rezistence, dislipidēmija, acne un pūtītes), tādējādi, iespējams, ietekmējot līdzestību.	Ja perorālais kontraceptīvais līdzeklis ir nozīmēts ar REYATAZ/ritonavīru, ieteicams lietot tādu perorālo kontraceptīvo līdzekli, kurš satur vismaz 30 µg etinilestradiola, un pacientei jāatgādina precīzi ievērot šo kontraceptīvā līdzekļa lietošanas režīmu. REYATAZ/ritonavīra kombinēta lietošana ar citiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem vai progestogēnu saturošiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, izņemot norgestimātu, nav pētīta, tādēļ no tās jāizvairās. Ieteicama alternatīva droša kontracepcijas metode.
Etinilestradiols 35 µg + noretindrons (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Etinilestradiols AUC: ↑48 % (↑31 % ↑68 %) Etinilestradiols C_{max}: ↑15 % (↓1% ↑32 %) Etinilestradiols C_{min}: ↑91 % (↑57 % ↑133 %) Noretindrons AUC: ↑110 % (↑68 % ↑162 %) Noretindrons C_{max}: ↑67 % (↑42 % ↑196 %) Noretindrons C_{min}: ↑262 % (↑157 % ↑409 %) Progestīna iedarbības palielināšanās var izraisīt saistītas blakusparādības (piem., insulīna rezistence, dislipidēmija, acne un pūtītes), tādējādi, iespējams, ietekmējot līdzestību.	
LIPĪDU LĪMENI MODIFICĒJOŠI MEDIKAMENTI		
<i>HMG-CoA reduktāzes inhibitori</i>		
Simvastatīns Lovastatīns	Simvastatīna un lovastatīna metabolisms ir ļoti atkarīgs no CYP3A4 un vienlaikus lietošana ar REYATAZ var paaugstināt to koncentrāciju.	Simvastatīna vai lovastatīna un REYATAZ vienlaicīga lietošana sakarā ar paaugstinātu miopātijas rašanās risku, ieskaitot rabdomiolīzi, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Atorvastatīns	Miopātijas risku, ieskaitot rabdomialīzi, var paaugstināt arī atorvastatīns, ko arī metabolizē CYP3A4.	Atorvastatīna un REYATAZ vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja atorvastatīna lietošanu uzskata par absolūti nepieciešamu, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva un rūpīgi jākontrolē drošums (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pravastatīns Fluvastatīns	Lai gan pētījumi nav veikti, gadījumā, ja pravastatīnu vai fluvastatīnu lieto vienlaikus ar proteāzes inhibitoriem, var pastiprināties pravastatīna vai fluvastatīna iedarbība. Pravastatīnu nemetabolizē CYP3A4. Fluvastatīnu daļēji metabolizē CYP2C9.	Jāievēro piesardzība.
<i>Citi lipīdu līmeni modificējoši medikamenti</i>		
Lomitapīds	Lomitapīda metabolisms ir ļoti atkarīgs no CYP3A4 un vienlaicīga REYATAZ/ritonavīra lietošana var paaugstināt tā koncentrāciju.	Lomitapīda un REYATAZ ar ritonavīru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta sakarā ar iespējamu transamināžu līmeņa ievērojamas paaugstināšanās un hepatotoksicitātes risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).
INHALĒJAMIE BĒTA AGONISTI		
Salmeterols	Lietošana vienlaikus ar REYATAZ var radīt salmeterola koncentrācijas paaugstināšanos un ar salmeterola lietošanu saistīto blakusparādību pastiprināšanos. Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	REYATAZ nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar salmeterolu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
OPIOĪDI		
Buprenorfīns, vienreiz dienā, stabila uzturošā deva (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Buprenorfīns AUC: ↑67 % Buprenorfīns C _{max} : ↑37 % Buprenorfīns C _{min} : ↑69 % Norbuprenorfīns AUC: ↑105 % Norbuprenorfīns C _{max} : ↑61 % Norbuprenorfīns C _{min} : ↑101 % Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 un UGT1A1 inhibēšana. Atazanavīra koncentrācija (ja lieto ar ritonavīru) būtiski neizmainījās.	Vienlaicīgi lietojot ar REYATAZ kopā ar ritonavīru, klīniski jāuzrauga sedācija un kognitīvās funkcijas. Jāapsver buprenorfīna devas samazināšana.
Metadons, stabila uzturošā deva (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Būtisku ietekmi uz metadona koncentrāciju nenovēroja. Pamatojoties uz datiem, ka ritonavīrs mazās devās (100 mg divreiz dienā) būtiski neietekmē metadona koncentrāciju, nav sagaidāma mijiedarbība, ja metadonu lieto kopā ar REYATAZ.	Devas piemērošana nav nepieciešama, ja metadonu lieto kopā ar REYATAZ.

Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
PLAUŠU ARTERIĀLĀ HIPERTENSIJA		
<i>PDE5 inhibitori</i>		
Sildenafilis	Lietošana vienlaikus ar REYATAZ var radīt PDE5 inhibitoru koncentrācijas paaugstināšanos un ar PDE5 inhibitoru lietošanu saistīto blakusparādību pastiprināšanos. Atazanavīra un/vai ritonavīra mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibēšana.	Lietojot sildenafilu plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai, droša un efektīva tā deva kombinācijā ar REYATAZ nav noskaidrota. Sildenafilis, ja to lieto plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai, ir kontraindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
SEDATĪVIE LĪDZEKĻI		
<i>Benzodiazepīni</i>		
Midazolāms Triazolāms	Midazolāms un triazolāms tiek metabolizēti caur CYP3A4. Vienlaicīga lietošana ar REYATAZ var izraisīt šo benzodiazepīnu ievērojamu koncentrācijas paaugstināšanos. Nav veikti pētījumi par REYATAZ un benzodiazepīnu mijiedarbību. Dati, kas iegūti pētījumos ar citiem CYP3A4 inhibitoriem, liecina, ka, lietojot midazolāmu perorāli, šī koncentrācijas paaugstināšanās ir sagaidāma daudz izteiktāk. Dati par vienlaicīgu midazolāma un citu proteāžu inhibitoru lietošanu liecina par iespējamu plazmas midazolāma koncentrācijas 3-4 kārtīgu paaugstināšanos.	REYATAZ vienlaicīga lietošana ar triazolāmu vai perorālu midazolāmu ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), bet tad, ja REYATAZ tiek lietots kombinācijā ar parenterālu midazolāmu, ir jāievēro piesardzība. Ja REYATAZ tiek lietots vienlaicīgi ar midazolāmu parenterāli, tas jāveic intensīvās terapijas blokā vai līdzīgā vietā, kur var nodrošināt rūpīgu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisku palīdzību elpošanas nomākuma un/ vai pagarināta sedācijas ilguma gadījumā. Jāapsver midazolāma devas korekcija, jo sevišķi, ja ir nozīmēta vairāk nekā viena midazolāma deva.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lielu skaitu (vairāk kā 2 000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neliecina par atazanavīra toksicitātes un malformāciju veidošanās pieaugumu. Pētījumu rezultāti ar dzīvniekiem arī neliecina par toksisku ietekmi uz reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja nepieciešams, var apsvērt REYATAZ lietošanu grūtniecības laikā.

Klīniskā pētījuma AI424-182 gaitā 41 grūtniece, daļa no kurām bija otrajā un daļa trešajā grūtniecības trimestrī, saņēma (300/100 mg vai 400/100 mg) REYATAZ/ritonavīru kombinācijā ar zidovudīnu/lamivudīnu. Sešām no 20 (30 %) sievietēm, kuras saņēma 300/100 mg REYATAZ/ritonavīra, un 13 sievietēm no 21 (62 %), kuras saņēma 400/100 mg REYATAZ/ritonavīra, novēroja 3. vai 4. pakāpes hiperbilirubinēmiju. Klīniskajā pētījumā AI424-182 netika novēroti laktacidozes gadījumi.

Pētījumā tika izvērtēti 40 zīdaiņi, kuri saņēma antiretrovirālu profilakses terapiju (neiekļaujot REYATAZ) un kuru HIV-1 DNS testa rezultāti dzemdību laikā un/vai pirmo 6 mēnešu laikā bija negatīvi. Trim no 20 zīdaiņiem (15 %), kuri bija dzimuši sievietēm, kuras saņēma 300/100 mg REYATAZ/ritonavīru, un četriem no 20 zīdaiņiem (20 %), kuri bija dzimuši sievietēm, kuras saņēma 400/100 mg REYATAZ/ritonavīra, novēroja 3.-4. pakāpes bilirubinēmiju. Patoloģiska dzelte netika novērota, un seši no 40 zīdaiņiem šajā pētījumā maksimāli 4 dienas saņēma fototerapiju. Par bilirubīna encefalopātiju jaundzimušajiem netika ziņots.

Ieteicamās devas un datus par farmakokinētiku skatīt attiecīgi 4.2. un 5.2. apakšpunktā.

Nav zināms, vai REYATAZ ar ritonavīru lietošana grūtniecības laikā var paasināt fizioloģisko hiperbilirubinēmiju un izraisīt jaundzimušo un zīdaiņu bilirubīna encefalopātiju. Pirmsdzemdību periodā jādomā par papildus novērošanu.

Barošana ar krūti

Ir atklāts, ka atazanavīrs izdalās mātes pienā. Lai izvairītos no HIV pārnesanas zīdaiņim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Fertilitātes un agrīnas embrionālās attīstības pētījumā ar žurkām atazanavīrs izmainīja meklēšanās ciklu, neietekmējot pārošanos vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti jāinformē, ka ir ziņots par reiboņiem slimniekiem, kas saņēma kompleksu terapiju, kurā iekļauts REYATAZ (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu pārskats

REYATAZ drošums pētīts kombinētā terapijā ar citiem antiretrovirāliem preparātiem kontrolētos klīniskos pētījumos ar 1 806 pacientiem, kas saņēma REYATAZ 400 mg vienreiz dienā (1 151 pacienti, vidējais ārstēšanas ilgums 52 nedēļas un maksimālais ārstēšanas ilgums 152 nedēļas) vai REYATAZ 300 mg ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā (655 pacienti, vidējais ārstēšanas ilgums 96 nedēļas un maksimālais ārstēšanas ilgums 108 nedēļas).

Blakusparādības pacientiem, kas saņēma REYATAZ 400 mg vienreiz dienā, un pacientiem, kas saņēma REYATAZ 300 mg ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, bija konsekvantas, izņemot dzelti un kopējā bilirubīna paaugstināšanos, par ko tika ziņots biežāk pēc REYATAZ un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas.

Pacientiem, kas saņēma REYATAZ 400 mg vienreiz dienā vai REYATAZ 300 mg ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, vienīgās nevēlamās dažāda smaguma blakusparādības, par kurām tika ziņots ļoti bieži un kam bija vismaz varbūtēja saistība ar REYATAZ un vienu vai vairākus NRTI saturošu terapijas režīmu, bija slikta dūša (20%), caureja (10 %) un dzelte (13 %). Pacientiem, kas saņēma 300 mg REYATAZ ar 100 mg ritonavīra, dzelte bija 19 %. Vairumā gadījumā par dzelti bija ziņojumi dažu dienu līdz dažu mēnešu laikā kopš terapijas sākuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas novērošanas laikā ziņots par hronisku nieru slimību HIV inficētiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar atazanavīru vienlaikus ar ritonavīru vai bez tā. Plašs prospektīvs novērošanas pētījums liecina par saistību starp hroniskas nieru slimības biežuma pieaugumu un atazanavīra/ritonavīra saturošas terapijas lietošanas kumulatīvo iedarbību HIV inficētiem pacientiem ar sākotnēji normālu eGFR. Šī saistība tika novērota neatkarīgi no tenofovīra dizoproksila iedarbības. Visā terapijas laikā pacientiem jāveic pastāvīga nieru funkcijas kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

REYATAZ lietošanas izraisīto nevēlamo blakusparādību vērtējumu pamato klīnisko pētījumu laikā iegūtie drošuma dati un pēcreģistrācijas periodā iegūtā pieredze. Blakusparādību biežums uzskaitīts atbilstoši vispārpieņemtai vērtēšanai: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	retāk: hipersensitivāte
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	retāk: ķermeņa masas samazināšanās vai palielināšanās, anoreksija, apetītes palielināšanās
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	retāk: depresija, dezorientācija, trauksme, bezmiegs, miega traucējumi, murgaini sapņi
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	bieži: galvassāpes, retāk: perifēra neiropātija, sinkope, amnēzija, reibonis, miegainība, disgeizija
<i>Acu bojājumi:</i>	bieži: acu dzelte
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	retāk: torsades de pointes ^a ; reti: QTc intervāla pagarināšanās ^a , tūska, sirdsklauves
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	retāk: hipertensija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	retāk: dispnoja
<i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi:</i>	bieži: vemšana, caureja, sāpes vēderā, slikta dūša, dispepsija; retāk: pankreatīts, gastrīts, vēdera uzpūšanās, aftozs stomatīts, flatulences, sausums mutē
<i>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	bieži: dzelte; retāk: hepatīts, holelitiāze ^a , holestāze ^a ; reti: hepatosplenomegālija, holecistīts ^a
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	bieži: izsitumi; retāk: erythema multiforme ^{a,b} , toksiski izsitumi uz ādas ^{a,b} , ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu sindroms, kas norit ar eozinofiliju un sistēmiskajiem simptomiem (DRESS) ^{a,b} , angioedēma ^a , nātrene, alopēcija, nieze; reti: Stīvensa-Džonsona sindroms ^{a,b} , vezikulobullozi izsitumi, ekzēma, vazodilatācija
<i>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	retāk: muskuļu atrofija, artrālģija, mialģija; reti: miopātija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	retāk: nierakmeņi, hematūrija, proteinūrija, polakiūrija, interstiāls nefrīts, hroniska nieru slimība ^a ; reti: sāpes nierēs
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	retāk: ginekomastija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	bieži: nogurums; retāk: sāpes krūtīs, savārgums, drudzis, astēnija; reti: gaitas traucējumi

^a Šīs nevēlamās blakusparādības ir konstatētas, veicot uzraudzību pēc zāļu reģistrācijas, taču biežuma kategorija prognozēta pēc statistiskajiem aprēķiniem, pamatojoties uz tādu pacientu kopējo skaitu, kuri bijuši pakļauti REYATAZ iedarbībai nejausinātos kontrolētos un citos pieejamos klīniskajos pētījumos (n = 2321).

^b Sīkākai informācijai skatīt atsevišķu blakusparādību aprakstu.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir smags imūndeficīts, kombinēta pretretrovīrusu terapija sākumā (combination antiretroviral therapy - CART), var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Graves slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās

sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izsitumi un saistītie sindromi

Izsitumi parasti ir viegli līdz vidēji smagi makulopapulāri izsitumi uz ādas, kas rodas pirmajās 3 nedēļās pēc REYATAZ terapijas sākuma.

Saistībā ar REYATAZ lietošanu ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), erythema multiforme, toksiskiem izsitumiem uz ādas un ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu sindromu, kas norit ar eozinofiliju un sistēmiskajiem simptomiem (DRESS sindroms) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratorisko testu novirzes

Visbiežākā minētā laboratoriskā novirze slimniekiem, kas saņēma REYATAZ un vienu vai vairākus NRTI terapijas, bija kopējā bilirubīna paaugstināšanās, ziņots galvenokārt par netiešo [nekonjugēto] bilirubīnu (87% 1., 2., 3. vai 4. pakāpes). 3. vai 4. pakāpes kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās tika minēta 37 % (6 % 4. pakāpes). 53 % agrāk ārstētu pacientu, kuri tika ārstēti ar 300 mg REYATAZ vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, ar ārstēšanās ilguma mediānu 95 nedēļas, bija 3.-4. pakāpes kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. 48 % iepriekš neārstētu pacientu, kuri saņēma REYATAZ 300 mg vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, ar ārstēšanās ilguma mediānu 96 nedēļas, bija 3.-4. pakāpes kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas klīniski nozīmīgas laboratoriskās novirzes (3. vai 4. pakāpe) ≥ 2 % slimniekiem, kas saņēma REYATAZ un vienu vai vairākas NRTI terapijas bija: kreatīnkināzes paaugstināšanās (7 %), alanīnaminotransferāzes / seruma glutamāta-piruvāta transamināzes (ALT/SGPT) paaugstināšanās (5 %), neitrofilo leukocītu samazināšanās (5 %), aspartāminotransferāzes/seruma glutamāta-oksalāta transamināzes (ASAT/SGOT) paaugstināšanās (3 %), un lipāzes paaugstināšanās (3 %).

Diviem procentiem no slimniekiem, kas tika ārstēti ar REYATAZ, reizē bija 3.-4. pakāpes AlAt/AsAt un 3.-4. pakāpes kopējā bilirubīna paaugstināšanās.

Pediatriskā populācija

Klīniskajā pētījumā AI424-020 trīs mēnešus līdz < 18 gadus veco pediatrisko pacientu, kas REYATAZ saņēma iekšķīgi lietojama pulvera vai kapsulu formā, vidējais ārstēšanas ilgums bija 115 nedēļas. Šajā pētījumā novērotās drošuma īpašības kopumā neatšķīrās no tām, kas novērotas pieaugušajiem. Ir ziņojumi gan par asimptomātisku I pakāpes (23 %) un II pakāpes (1 %) atrioventrikulāro blokādi pediatrijas pacientiem. Visbiežākā minētā laboratoriskā novirze pediatrijas slimniekiem, kas saņēma REYATAZ, bija kopējā bilirubīna paaugstināšanās, ($\geq 2,6$ virs normas augšējās robežas, 3.-4. pakāpe), kuru konstatēja 45 % pacientu.

Klīniskajā pētījumā AI424-397 un AI424-451 trīs mēnešus līdz < 11 gadus vecu pediatrisku pacientu vidējais ārstēšanas ilgums, lietojot REYATAZ iekšķīgi lietojamo pulveri, bija 80 nedēļas. Par nāves gadījumiem nav ziņots. Šajā pētījumā novērotās drošuma īpašības kopumā bija līdzīgas tām, kas novērotas jau notikušajos pētījumos ar pieaugušajiem un bērniem. REYATAZ iekšķīgi lietojamo pulveri saņēmušiem pediatriskiem pacientiem visbiežāk novērotās laboratoriskās novirzes bija kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās ($\geq 2,6$ NAR, 3.-4. pakāpes 16 % gadījumu) un amilāzes līmeņa paaugstināšanās (3.-4. pakāpes 33 % gadījumu). Minētās parādības parasti nebija saistītas ar aizkuņģa dziedzeri. Šajos pētījumos biežāk ziņots par ALAT līmeņa paaugstināšanos pediatrijas pacientiem nekā pieaugušajiem.

Citas īpašas populācijas

Pacienti, kas papildus inficēti ar B un/vai C hepatīta vīrusu

No 1151 pacienta, kas saņēma 400 mg atazanavīra vienreiz dienā, 177 bija inficēti arī ar hronisku hepatītu B vai C, bet no 655 pacientiem, kas saņēma 300 mg atazanavīra vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā, ar hronisku hepatītu B vai C bija inficēti 97 slimnieki. Papildus inficētiem bija lielāka nosliece uzrādīt sākotnēju aknu transamināžu paaugstinātu līmeni salīdzinot ar slimniekiem bez hroniska vīrusu hepatīta. Nebija atšķirību bilirubīna paaugstināšanās biežuma ziņā starp pacientiem ar vīrusu hepatītu vai bez tā. Pacientiem, kas papildus inficēti ar B un/vai C hepatīta vīrusu, ārstēšanas laikā radušās hepatīta biežuma un transamināžu paaugstināšanās REYATAZ grupā un salīdzināmā grupā bija līdzīga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto **nacionālās ziņošanas sistēmas kontakinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze ar akūtu REYATAZ pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota. Atsevišķā deva līdz 1200 mg veseliem brīvprātīgajiem neizraisa nevēlamas blakusparādības. Augstas devas, kas rada lielu iedarbību ar zālēm, var izraisīt dzelti sakarā ar netiešo (nekonjugēto) hiperbilirubinēmiju (bez aknu funkciju testu pārmaiņām) vai PR intervāla pagarināšanos (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

REYATAZ akūtas pārdozēšanas ārstēšanā jāiekļauj vispārēji uzturēšanas pasākumi, tostarp vitālo funkciju un elektrokardiogrammas (EKG) monitorings, un slimnieka klīniskā stāvokļa novērošana. Ja ir indikācijas, neabsorbēto atazanavīru var izvadīt no organisma ar kuņģa skalošanas palīdzību vai izraisot vemšanu. Var lietot arī aktivēto ogli, lai veicinātu neuzsūkušās zāļu vielas elimināciju. Nav specifiska antidota, ko lietot REYATAZ pārdozēšanas gadījumā. Atazanavīrs lielā mērā tiek metabolizēts aknās un stipri saistās ar proteīniem, tāpēc maz ticams, ka dialīze varētu dot nozīmīgu labumu šo zāļu eliminācijā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, proteāzes inhibitori, ATĶ kods J05AE08

Darbības mehānisms

Atazanavīrs ir azapeptīds, HIV-1 proteāzes inhibitors (PI). Šis savienojums specifiski inhibē vīrusam specifiskā vīrusa Gag-Pol proteīnu HIV-1 inficētās šūnās, tādējādi aizkavējot nobriedušu virionu veidošanos un citu šūnu inficēšanu.

In vitro antivirālā aktivitāte: šūnu kultūrās atazanavīram piemīt anti-HIV-1 aktivitāte (tostarp arī pret visiem testētajiem radniecīgajiem celmiem) un anti-HIV-2 aktivitāte.

Rezistence

Pieauguši pacienti, kas nav saņēmuši antiretrovirālu terapiju

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kas nav saņēmuši antiretrovirālu terapiju un ārstēti ar atazanavīru bez papildu preparātiem, I50L substitūcija, dažreiz kombinācijā ar A71V pārmaiņu, ir rezistenci izraisoša substitūcija pret atazanavīru. Rezistence pret atazanavīru bija 3,5 līdz 29 reizes bez

pierādījumiem par fenotipam raksturīgu krustenisku rezistenci pret citiem PI. Klīniskajos pētījumos ar antiretrovīrālu terapiju nesaņēmušiem pacientiem, kas ārstēti ar atazanavīru kopā ar papildu preparātiem, I50L substitūcija neparādījās nevienam pacientam bez sākotnējām PI substitūcijām. N88S substitūciju reti novēroja pacientiem ar viroloģisku atazanavīra terapijas neveiksmi (lietojot kopā ar ritonavīru vai bez tā). Lai gan šī substitūcija, kombinācijā ar citām proteāzes substitūcijām, var veicināt pazeminātu jutīgumu pret atazanavīru, klīniskos pētījumos N88S ne vienmēr izraisīja fenotipisku rezistenci pret atazanavīru, kā arī nerādīja pastāvīgu ietekmi uz klīnisko efektivitāti.

3. tabula: De novo substitūcijas terapiju nesaņēmušiem pacientiem pēc neseismīgas terapijas ar atazanavīru + ritonavīru (138. pētījums, pēc 96 nedēļām)

Biežums	de novo PI substitūcija (n = 26) ^a
> 20 %	nav
10 - 20 %	nav

^a Pacientu ar genotipu pāriem, kas klasificēti kā viroloģiska neveiksme (HIV RNS $\geq$ 400 kopijas/ml), skaits.

M184I/V substitūcija pēc viroloģiskas neveiksmes radās 5/26 un 7/26 attiecīgi ar REYATAZ/ritonavīru un lopinavīru/ritonavīru ārstētiem pacientiem.

Pieauguši pacienti, kas ir saņēmuši antiretrovīrālu terapiju

100 izolāti no pacientiem ar iepriekšēju antiretrovīrālu ārstēšanu pētījumos 009, 043 un 045, kas tika novērtēti kā viroloģiska neveiksme pret terapiju, kas saturēja atazanavīru, atazanavīru + ritonavīru vai atazanavīru + sakvinavīru, tika atzīti kā rezistenti pret atazanavīru. Starp 60 izolātiem no slimniekiem, kas tika ārstēti ar atazanavīru vai atazanavīru + ritonavīru, 18 (30 %) bija I50L fenotips, kāds aprakstīts iepriekšēji neārstētiem pacientiem.

4. tabula: De novo substitūcijas terapiju saņēmušiem pacientiem pēc neseismīgas terapijas ar atazanavīru + ritonavīru (045. pētījums, pēc 48 nedēļām)

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

^a Pacientu ar genotipu pāriem, kas klasificēti kā viroloģiska neveiksme (HIV RNS $\geq$ 400 kopijas/ml), skaits.

^b 10 pacientiem pirms terapijas sākuma bija fenotipam raksturīga rezistence pret atazanavīru + ritonavīru (eksperimentāli noteiktās un kontroles grupas vērtības attiecība ((fold change [FC] > 5,2)). FC jutība šūnu kultūrās salīdzinājumā ar dabīgiem references paraugiem tika vērtēta ar PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, ASV)

Neviena no de novo substitūcijām (skatīt 4. tabulu) nav specifiska atazanavīram un var atspoguļot konstatētās rezistences pret atazanavīru + ritonavīru atjaunošanos 045. pētījumā iekļautai terapiju saņēmušai populācijai.

Rezistence jau iepriekšēji ar antiretrovīrāliem līdzekļiem ārstētiem pacientiem notiek galvenokārt uzkrājoties spēcīgai un vājai rezistencei raksturīgām substitūcijām, kas agrāk aprakstītas citiem proteāzes inhibitoriem.

Klīniskie rezultāti

Pieaugušiem pacientiem, kas agrāk nav saņēmuši antiretrovīrālu terapiju

Pētījums 138 ir starptautisks nejaušināts, atklāts, multicentru prospektīvs pētījums ar 833 pacientiem, kas agrāk nav saņēmuši antiretrovīrālu terapiju, kurā tiek salīdzināts REYATAZ /ritonavīrs (300 mg/ 100 mg vienreiz dienā) ar lopinavīru/ritonavīru (400 mg/ 100 mg divreiz dienā), kombinējot katru ar fiksētu tenofoviru dizoproksila fumarātu/emtricitabīnu (300 mg /200 mg tabletes divreiz dienā) devu. Ar REYATAZ /ritonavīru ārstēto grupā konstatēja līdzīgu (ne-zemāku) pretvīrusu efektivitāti, salīdzinot ar lopinavīra/ritonavīra ārstēto grupu, vērtējot pēc pacientu attiecības, kam ir HIV RNS, kas ir sastopama < 50 kopijās/ml pētījuma 48. nedēļā (5. tabula).

Analizējot datus par 96 nedēļām, konstatēta antivirālās aktivitātes ilgstoša saglabāšanās (5. tabula).

Vidējais sākotnējais CD4 šūnu skaits bija 214 šūnu/mm³ (2–810 šūnu/mm³), un vidējais sākotnējais plazmā esošais HIV-1 RNS daudzums bija 4,94 log₁₀ kopiju/ml (2,6–5,88 log₁₀ kopiju/ml). REYATAZ/ritonavīra grupā novērotā pretvīrusu aktivitāte bija līdzīga (tā nebija vajāka) tai, kas novērota lopinavīra/ritonavīra grupā. Tas tika noteikts, vērtējot to pacientu daļu, kuriem 48. nedēļā serumā esošais HIV RNS daudzums bija < 50 kopiju/ml: 78 % pacientu REYATAZ/ritonavīra grupā salīdzinājumā ar 76 % pacientu lopinavīra/ritonavīra grupā [ATV/RTV-LPV/RTV aprēķinātā atšķirība – 1,7 % (95 % TI no -3,8 līdz 7,1 %) saskaņā ar apstiprinātu viroloģisku atbildreakciju jeb AVR]. Atbildreakcijas definīcija: nepabeidza = neveiksme (NC = F).

Saskaņā ar protokolam atbilstošās populācijas analīzes rezultātiem, no kuriem tika izslēgti dati par pētījumu nepabeigušajiem pacientiem (t. i., pacientiem, kuri pārtrauca piedalīšanos pētījumā pirms HIV RNS daudzuma noteikšanas 48. nedēļā) un pacientiem ar nozīmīgu neatbilstību protokolam, to pacientu daļa, kuru organismā HIV RNS daudzums 48. nedēļā bija < 50 kopiju/ml, bija 86 % pacientu (338 no 392) no REYATAZ/ritonavīra grupas un 89 % pacientu (332 no 372) no lopinavīra/ritonavīra grupas (ATV/RTV-LPV/RTV) aprēķinātā atšķirība bija -3 % (95 % TI no -7,6 līdz 1,5 %).

5. tabula: Efektivitātes rezultāti 138. pētījumā ^a

Parametrs	REYATAZ/ritonavīrs ^b (300 mg/100 mg vienreiz dienā) n = 440		Lopinavīrs/ritonavīrs ^c (400 mg/100 mg divreiz dienā) n = 443	
	48. nedēļa	96. nedēļa	48. nedēļa	96. nedēļa
HIV RNS < 50 kopijas/ml, %				
Visi pacienti ^d	78	74	76	68
Aprēķinātā atšķirība [95 % TI] ^d	48. nedēļa: 1,7% [-3,8 %, 7,1 %] 96. nedēļa: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
Analīze pēc protokola ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Aprēķinātā atšķirība ^e [95 % TI]	48. nedēļa: -3 % [-7,6 %, 1,5 %] 96. nedēļa: 2,2% [-2,3 %, 6,7 %]			
HIV RNS < 50 kopijas/ml, % no sākotnēji raksturotā^d				
HIV RNS < 100 000 kopijas/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopijas/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4 skaits < 50 šūnas/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 līdz < 100 šūnas/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 līdz < 200 šūnas/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥200 šūnas/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV RNS vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, log₁₀ kopijas/ml				
Visi pacienti	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
CD4 vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, šūnas/mm³				
Visi pacienti	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
CD4 vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, šūnas/mm³ pamatpozīcijā				
HIV RNS < 100 000 kopijas/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopijas/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a Pamatpozīcijā vidējais CD4 šūnu skaits bija 214 šūnas/mm³ (no 2 līdz 810 šūnām/mm³), bet sākotnējā vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,94 log₁₀ kopijas/ml (no 2,6 līdz 5,88 log₁₀ kopijām/ml)

^b REYATAZ/RTV ar tenofovīra dizoproksila fumarātu/emtricitabīnu (fiksēta deva 300 mg/200 mg tabletes vienreiz dienā).

^c Lopinavīrs/RTV ar tenofovīra dizoproksila fumarātu/emtricitabīnu (fiksēta deva 300 mg/200 mg tabletes vienreiz dienā).

^d Ārstēšanas nodoma analīze, kurā trūkstošās vērtības tiek uzskatītas par neveiksmēm.

^e Analīze pēc protokola: izņemot pacientus, kas nepabeidza pētījumu, un pacientus ar nozīmīgām novirzēm no protokola.

^f Novērtējamo pacientu skaits.

Pieaugušiem pacientiem, kas agrāk ir saņēmuši antiretrovīrālu terapiju

Pētījums 045 ir randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā REYATAZ/ritonavīru (300/100 mg vienreiz dienā) un REYATAZ/sakvinavīru (400/1200 mg vienreiz dienā) salīdzina ar lopinavīru + ritonavīru (400/100 mg fiksētas devas kombinācijā divreiz dienā), katru no tiem lietojot kombinācijā ar tenofovīra dizoproksila fumarātu (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu) un vienu NRTI, pacientiem ar viroloģisku neveiksmi, izmantojot 2 vai vairāk terapijas shēmas, kurās bija iekļauts vismaz viens PI, NRTI un NNRTI. Randomizētiem pacientiem vidējais iepriekšējās iedarbības laiks ar antiretrovīrāliem līdzekļiem bija 138 nedēļas priekš PI, 281 nedēļas priekš NRTI un 85 nedēļas priekš NNRTI. Sākotnēji 34 % pacientu saņēma PI un 60 % saņēma NNRTI. 15 no 120 (13 %) pacientiem ar REYATAZ + ritonavīru ārstēto grupā un 17 no 123 (14 %) pacientiem ar lopinavīru + ritonavīru ārstēto grupā bija četras vai vairāk PI substitūcijas L10, M46, I54, V84 un L90 pozīcijā. Trīsdesmit diviem procentiem pacientu pētījumā bija vīrusa celms ar mazāk nekā divām NRTI substitūcijām.

Galvenais vērtēšanas beigu kritērijs bija vidējā starpība HIV RNS līmeņa pārmaiņām no sākotnējā uz 48 nedēļu (6. tabula).

6. tabula: Efektivitātes rezultāti 48.^a un 96. nedēļā (045. pētījums)

Parametrs	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg vienu reizi dienā) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg divas reizes dienā) n = 123		Vidējā laika atšķirība ATV/RTV-LPV/RTV [97,5 % TI ^d]	
	48. nedēļa	96. nedēļa	48. nedēļa	96. nedēļa	48. nedēļa	96. nedēļa
HIV RNS vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, log₁₀ kopijas/ml						
Visi pacienti	-1,93 (N = 90 ^e)	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV RNS < 50 kopijas/ml, %^f (respondenti/vērtējamie pacienti)						
Visi pacienti	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NP	NP
HIV RNS < 50 kopijas/ml pēc izvēlētām sākotnējām PI substitūcijām,^{f,g} % (respondenti/vērtējamie pacienti)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NP	NP
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NP	NP
≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NP	NP
CD4 vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, šūnas/mm³						
Visi pacienti	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NP	NP

^a Pamatpozīcijā vidējais CD4 šūnu skaits bija 337 šūnas/mm³ (no 14 līdz 1 543 šūnām/mm³) bet vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,4 log₁₀ kopijas/ml (no 2,6 līdz 5,88 log₁₀ kopijām/ml).

^b ATV/RTV ar tenofovīra dizoproksila fumarātu/emtricitabīnu (fiksētas devas 300 mg/200 mg tabletes vienu reizi dienā).

^c LPV/RTV ar tenofovīra dizoproksila fumarātu/emtricitabīnu (fiksētas devas 300 mg/200 mg tabletes vienu reizi dienā).

^d Ticamības intervāls.

^e Vērtējamo pacientu skaits.

^f Ārstēto pacientu datu analīze, trūkstošās vērtības uzskatītas par neveiksmēm. Uz LPV/RTV reaģējošie pacienti, kuru terapija tika pabeigta līdz 96. nedēļai, no analīzes 96. nedēļā tika izslēgti. Pacientu daļa, kam HIV RNS koncentrācija bija < 400 kopijas/ml, bija 53 % un 43 %, lietojot ATV/RTV, un 54 % un 46 %, lietojot LPV/RTV, pēc attiecīgi 48 un 96 nedēļām.

^g Izvēlētās substitūcijas ietver visas izmaiņas L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, un L90 pozīcijās (0-2, 3, 4 vai vairāk) sākotnējā stāvoklī.

NP = nav piemērojams.

48 ārstēšanas nedēļu laikā HIV RNS koncentrācijas vidējās pārmaiņas no pētījuma sākuma REYATAZ + ritonavīra un lopinavīra + ritonavīra grupā bija līdzīgas. Atbilstīgi rezultāti par šo novērojumu tika iegūti ar padziļinātu analīzes metodi (vidējā laika diference 0,11, 97,5 % ticamības intervāls [-0,15, 0,36]). Rezultāts proporcijai ar HIV RNS < 400 kopijas/ml līmeni (< 50 kopijas/ml) starp REYATAZ + ritonavīrs pacientu grupu un lopinavīrs + ritonavīrs grupu (veicot analīzi pēc ārstētajiem pacientiem un izslēdzot iztrūkstošās vērtības), atbilstīgi bija sekojošs: REYATAZ + ritonavīrs = 55% (40 %), bet lopinavīrs + ritonavīrs 56 % (46 %).

96 nedēļas ilgas ārstēšanas laikā HIV RNS vidējās pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, REYATAZ + ritonavīra un lopinavīra + ritonavīra, grupā nebija mazvērtīgākas, balstot analīzi uz novērotiem gadījumiem. Atbilstīgi rezultāti tika iegūti pēdējos novērojumos ar progresīvo analīzes metodi. Analizējot pēc ārstēšanai paredzēto skaita un izslēdzot trūkstošās vērtības, pacientu proporcija ar HIV RNS < 400 kopijas/ml (< 50 kopijas/ml) priekš REYATAZ + ritonavīrs bija 84 % (72 %) un priekš lopinavīrs + ritonavīrs tā bija 82 % (72 %). Ir svarīgi atzīmēt, ka uz 96 nedēļu, kad veica vērtēšanu, 48% visu pacientu vēl palika pētījumā.

Tika parādīts, ka REYATAZ + sakvinavīrs efektivitāte ir zemāka nekā lopinavīrs + ritonavīrs.

Pediatriskā populācija

Pētījumi par REYATAZ kapsulu lietošanu bērniem

REYATAZ farmakokinētikas, drošuma, panesamības un efektivitātes novērtējums balstās uz datiem, kas iegūti atklātā, daudzcentru klīniskajā pētījumā AI424-020 ar pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz 21 gadam. Kopumā šajā pētījumā 182 pediatrijas slimnieki (81, kas agrāk nebija saņēmuši antiretrovīrālu terapiju, un 101, kas agrāk bija saņēmuši antiretrovīrālu terapiju) lietoja REYATAZ (kapsulas vai pulveri iekšķīgai lietošanai) vienreiz dienā ar vai bez ritonavīra, kombinācijā ar diviem NRTI.

Šajā pētījumā iegūtie klīniskie dati nav piemēroti, lai atbalstītu atazanavīra lietošanu (ar vai bez ritonavīra) bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem.

7. tabulā ir apkopoti efektivitātes dati par 41 pediatrijas pacientu vecumā no 6 līdz 18 gadiem, kas lietoja REYATAZ kapsulas ar ritonavīru. Iepriekšēju ārstēšanu nesaņēmušiem pacientiem sākotnējais vidējais CD4 šūnu skaits bija 344 šūnas/mm³ (no 2 līdz 800 šūnām/mm³) un sākotnējā vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,67 log₁₀ kopijas/ml (no 3,70 līdz 5,00 log₁₀ kopijām/ml). Iepriekšēju ārstēšanu saņēmušiem pacientiem sākotnējais vidējais CD4 šūnu skaits bija 522 šūnas/mm³ (no 100 līdz 1157 šūnām/mm³) un sākotnējā vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,09 log₁₀ kopijas/ml (no 3,28 līdz 5,00 log₁₀ kopijām/ml).

7. tabula: Efektivitātes rezultāti (pediatrijas pacientiem vecumā no 6 līdz 18 gadiem) 48. nedēļā (Pētījums AI424-020)

Parametrs	Iepriekšēju ārstēšanu nesaņēmušie. REYATAZ kapsulas/ritonavīrs (300 mg/100 mg vienreiz dienā) n = 16	Iepriekšēju ārstēšanu saņēmušie. REYATAZ kapsulas/ritonavīrs (300 mg/100 mg vienreiz dienā) n = 25
HIV RNS < 50 kopijas/ml, %^a		
Visi pacienti	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNS < 400 kopijas/ml, %^a		
Visi pacienti	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, šūnas/mm³		
Visi pacienti	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV RNS < 50 kopijas/ml pēc izvēlētām sākotnējām PI substitūcijām,^c % (respondenti/vērtējamie pacienti^d)		
0-2	NP	27 (4/15)
3	NP	-
≥4	NP	0 (0/3)

^a Ārstēto pacientu datu analīze, trūkstošās vērtības uzskatītas par neveiksmēm.

^b Novērtējamo pacientu skaits.

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

^d Ieskaitot pacientus ar sākotnēju rezistenci.
NP = nav piemērojams.

Pētījumi par REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera lietošanu bērniem

Farmakokinētika, drošums, panesamība un viroloģiskā atbildreakcija uz REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera lietošanu tika vērtēta, pamatojoties uz divos nemaskētos daudzcentru klīniskajos pētījumos iegūtajiem rezultātiem.

- Pētījumā AI424-397 (PRINCE I) piedalījās trīs mēnešus līdz mazāk kā 6 gadus veci bērni.
- Pētījumā AI424-451 (PRINCE II) piedalījās trīs mēnešus līdz mazāk kā 11 gadus veci bērni.

Šo pētījumu laikā 155 pacienti (59 no viņiem nebija saņēmuši pretretrovīrusu līdzekļus, un 96 no viņiem tos jau bija saņēmuši) vienu reizi dienā saņēma REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera, ritonavīra un divu NRTI kombināciju.

Iekļaušanai abos pētījumos vēl neārstētajiem pacientiem bija jābūt genotipiski jutīgiem pret REYATAZ un diviem NRTI, un jau ārstētajiem pacientiem atlases laikā bija jābūt genotipiski un fenotipiski jutīgiem pret REYATAZ un vismaz diviem NRTI. Tie pacienti, kas *in utero* vai dzemdību laikā bija pakļauti tikai pretretrovīrusu līdzekļu iedarbībai, tika uzskatīti par vēl neārstētiem. No pētījumiem tika izslēgti pacienti, kas jebkurā laikā pirms iekļaušanas pētījumā bija saņēmuši tikai REYATAZ vai tā kombināciju ar ritonavīru vai kam anamnēzē bija nesekmīga ārstēšana ar vismaz diviem proteāzes inhibitoriem, proteāzes inhibitoru rezistence vai iepriekš konstatēti sirds darbības traucējumi. Proteāzes inhibitoru rezistence tika definēta kā genotipiskā rezistence pret atazanavīru vai citu vietējā NRTI sastāvdaļu, pamatojoties uz šādiem kritērijiem: 1) jebkādas nozīmīgas mutācijas: I50L, I84V, N88S; 2) ≥ 2 par šādām nelielām vai krustotām rezistentām mutācijām: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

48. nedēļā bija 134 pediatriiski, trīs mēnešus līdz mazāk kā 11 gadus veci REYATAZ iekšķīgi lietojamo pulveri un ritonavīru saņēmuši pacienti, kas tika vērtēti attiecībā uz ārstēšanas efektivitāti. Šie dati ir parādīti 8. tabulā. Vēl neārstētajiem pediatriiskajiem pacientiem vidējais sākotnējais CD4 šūnu skaits bija 930 šūnu/mm³ (46–2291 šūnu/mm³), un vidējais sākotnējais plazmā esošais HIV-1 RNS daudzums bija 4,81 log₁₀ kopiju/ml (3,4–5,9 log₁₀ kopiju/ml). Jau ārstētajiem pediatriiskajiem pacientiem vidējais sākotnējais CD4 šūnu skaits bija 1441 šūna/mm³ (84–5703 šūnu/mm³) un vidējais sākotnējais plazmā esošais HIV-1 RNS daudzums bija 4,67 log₁₀ kopiju/ml (2,0–5,9 log₁₀ kopiju/ml).

8. tabula: Pētījuma AI424-397 un AI424-451 48. nedēļā novērotie iekšķīgi lietojamā pulvera efektivitāti raksturojošie rezultāti vismaz trīs mēnešus veciem bērniem ar ķermeņa masu vismaz 5 kg

Parametri	Neārstētie pacienti REYATAZ pulveris/ritonavīrs, n = 52	Jau ārstētie pacienti REYATAZ pulveris/ritonavīrs, n = 82
< 50 HIV RNS kopiju/ml, %^a		
vismaz 5 līdz < 10 kg (REYATAZ 150 un 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
vismaz 10 līdz < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
vismaz 15 līdz < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
vismaz 25 līdz < 35 kg	-	50,0 (1/2)
< 400 HIV RNS kopiju/ml^a		
vismaz 5 līdz < 10 kg (REYATAZ 150 un 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
vismaz 10 līdz < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
vismaz 15 līdz < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
vismaz 25 līdz < 35 kg	-	50,0 (1/2)

Parametri	Neārstētie pacienti REYATAZ pulveris/ritonavīrs, n = 52	Jau ārstētie pacienti REYATAZ pulveris/ritonavīrs, n = 82
CD4 vidējās izmaiņas no pamatpozīcijas, šūnas/mm³		
vismaz 5 līdz < 10 kg (REYATAZ 150 un 200 mg)	293 (n = 7)	63 (n = 16)
vismaz 10 līdz < 15 kg	293 (n = 11)	307 (n = 8)
vismaz 15 līdz < 25 kg	305 (n = 9)	374 (n = 12)
vismaz 25 līdz < 35 kg	-	213 (n = 1)

^a Ārstēto pacientu datu analīze, trūkstošās vērtības uzskatītas par neveiksmēm.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās: ar HIV inficētiem pacientiem (n = 33, kombinētos pētījumos) multiplas devas, lietojot 300 mg REYATAZ vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā ar pārtiku, radīja atazanavīra C_{max} vērtības 4466 (42 %) ng/ml ar aptuveni 2,5 stundu laiku līdz C_{max} sasniegšanai ģeometrisko vidējo (CV %). Ģeometriskās vidējās vērtības atazanavīra C_{min} un AUC bija 654 (76 %) ng/ml un 44185 (51 %) ngh/ml, attiecīgi.

Ēdiena ietekme: REYATAZ un ritonavīra vienlaicīga lietošana ar pārtiku optimizē atazanavīra biopieejamību. Vienas 300 mg REYATAZ devas un 100 mg ritonavīra devas lietošana kopā ar vieglu maltīti par 33 % paaugstināja AUC un par 40 % paaugstināja gan C_{max}, gan atazanavīra 24 stundu koncentrāciju atkarībā no badošanās stāvokļa. Lietošana kopā ar lielu tauku daudzumu saturošu maltīti neietekmēja atazanavīra AUC atkarībā no badošanās apstākļiem un C_{max} saglabājās 11 % robežās no vērtībām tukšā dūšā. 24 stundu koncentrācija pēc maltītes, kas satur lielu tauku daudzumu, pieauga par aptuveni 33 % aizkavētas absorbcijas dēļ; mediāna T_{max} pieauga no 2,0 līdz 5,0 stundām. REYATAZ un ritonavīra vienlaicīga lietošana kopā ar vieglu maltīti vai ar daudz taukus saturošu ēdienu samazināja AUC un C_{max} variabilitātes koeficientu aptuveni par 25 %, salīdzinot ar stāvokli tukšā dūšā. Lai paaugstinātu biopieejamību un samazinātu variabilitāti, REYATAZ jālieto kopā ar ēdienu.

Izkliede: koncentrācijas robežās no 100 līdz 10 000 ng/ml atazanavīrs bija apmēram 86 % apmērā saistīts ar cilvēka seruma proteīniem. Atazanavīrs piesaistās alfa-1-skābes glikoproteīnam (AAG) un albumīnam līdzīgā apmērā (89 % ar AAG un 86 % ar albumīnu, pie koncentrācijas 1000 ng/ml). Multiplu devu pētījumā HIV- inficētiem pacientiem, ordinējot 400 mg atazanavīra vienreiz dienā ar vieglu maltīti 12 nedēļas, atazanavīru konstatēja cerebrospinalā likvorā un sēklas šķidrumā.

Biotransformācija: pētījumi ar cilvēkiem un in vitro pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām parādīja, ka atazanavīrs galvenokārt metabolizējas ar CYP3A4 izoenzīmu līdz oksidētiem metabolītiem. Metabolīti pēc tam tiek ekskrētēti ar žulti gan brīvā veidā, gan kā glikuronidēti metabolīti. Papildus eksistē mazāk nozīmīgs metabolisma ceļš, kur notiek N-dealkilēšana un hidrolīze. Ir dots raksturojums diviem mazāk nozīmīgiem atazanavīra metabolītiem plazmā. Nevienam no metabolītiem nebija pretvīrusu aktivitātes in vitro.

Eliminācija: pēc vienas 400 mg ¹⁴C-atazanavīra devas 79 % radioaktivitātes konstatēja izkārnījumos un 13% urīnā. Preparāts tiek izvadīts no organisma kā aktīva sastāvdaļa neizmainītā veidā ar fecēm apmēram 20 % un ar urīnu 7 % no devas. Pēc 2 nedēļu terapijas ar 800 mg vienreiz dienā vidēji 7 % no devas tiek izvadīti neizmainītā veidā ar urīnu. HIV-inficētiem pieaugušiem (n = 33, kombinētos pētījumos) atazanavīra dozēšanas intervāla ietvaros vidējais eliminācijas pusperiods pēc 300 mg dienas devas kopā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā ar vieglu maltīti bija aptuveni 12 stundas līdzsvara koncentrācijā.

Linearitāte nelinearitāte: atazanavīra farmakokinētiku pētīja pieaugušiem veselīgiem brīvprātīgiem un HIV-inficētiem pacientiem; tika novērotas būtiskas atšķirības starp abām grupām. Atazanavīra farmakokinētika ir nelineāra.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi: veseliem cilvēkiem neizmainītā veidā atazanavīra renālā eliminācija bija apmēram 7 % no devas. Nav pieejami farmakokinētiskie dati par REYATAZ lietošanu kopā ar ritonavīru slimniekiem ar nieru mazspēju. REYATAZ lietošana (bez ritonavīra) ir pētīta pieaugušiem slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (n = 20), ieskaitot pacientus, kuriem veic hemodialīzi, multiplu devu pētījumā, lietojot 400 mg atazanavīra vienreiz dienā. Lai gan šim pētījumam bija daži ierobežojumi (t.i., nesaistītās zāļu vielas koncentrācija netika pētīta), rezultāti parādīja, ka pacientiem, kuriem veica hemodialīzi, atazanavīra farmakokinētiskie parametri samazinājās par 30-50 % salīdzinājumā ar slimniekiem ar normālu nieru darbību. Šī samazinājuma mehānisms nav zināms. (Skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi: atazanavīrs tiek metabolizēts un galvenokārt izdalās caur aknām. Aknu funkcijas traucējumu iespaids uz atazanavīra farmakokinētiku pēc 300 mg devas ar ritonavīru nav pētīts. Sagaidāms, ka atazanavīra koncentrācija ar vai bez ritonavīra ir paaugstināta slimniekiem ar mēreniem un smagiem aknu funkcijas traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Vecums/dzimums: atazanavīra farmakokinētiku pētīja 59 veseliem vīriešiem un sievietēm (29 jauni, 30 vecie cilvēki). Nebija klīniski nozīmīgas atšķirības atkarībā no vecuma un dzimuma.

Rases: pamatojoties uz populāciju farmakokinētisko analīzi klīniskā pētījumā II fāzē, tika konstatēts, ka rase neietekmēja atazanavīra farmakokinētiku.

Grūtniecība

Farmakokinētiskie dati ar HIV inficētām grūtniecēm, kuras saņēma REYATAZ kapsulas ar ritonavīru, apkopoti 9. tabulā.

9. tabula: Atazanavīra ar ritonavīru līdzsvara koncentrācijas farmakokinētika HIV inficētām grūtniecēm pēc ēšanas

Farmakokinētiskie parametri	300 mg atazanavīra ar 100 mg ritonavīra		
	Otrais trimestris (n = 9)	Trešais trimestris (n = 20)	Pēcdzemdību periods ^a (n = 36)
C _{max} ng/ml Ģeometriskais vidējais (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Ģeometriskais vidējais (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b Ģeometriskais vidējais (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Atazanavīra maksimālā koncentrācija un AUC bija par aptuveni 26-40 % augstāki pēcdzemdību periodā (4.-12. nedēļā) nekā iepriekš novērotie rādītāji HIV inficētiem pacientiem, kuriem nebija grūtniecības. Atazanavīra koncentrācija plazmā bija aptuveni divkārt augstāka pēcdzemdību periodā, salīdzinot ar iepriekš novēroto HIV inficētiem pacientiem, kuriem nebija grūtniecības.

^b C_{min} ir koncentrācija 24 stundas pēc devas saņemšanas.

Pediātriskā populācija

Mazāku bērnu organismam ir nosliece uz lielāku klīrensa ātrumu (pēc normalizācijas atbilstoši ķermeņa masai), tādēļ tiek novērota lielāka maksimālā un minimālā līmeņa attiecība. Tomēr, lietojot ieteiktās devas, sagaidāms, ka atazanavīra ģeometriski vidējā iedarbības intensitāte (C_{min}, C_{max} un AUC) pediātriskiem pacientiem būs līdzīga pieaugušajiem novērotajai.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotas atazanavīra devas toksicitātes pētījumos, ko veica ar pelēm, žurkām un suņiem, tika novērota ietekme uz aknām, novērota minimāla vai mērena seruma bilirubīna un aknu enzīmu paaugstināšanās, hepatocelulāra vakuolizācija un hipertrofija, un, tikai peļu mātītēm tika novērota aknu atsevišķo šūnu nekroze. Sistēmiskā iedarbība ar atazanavīru pelēm (tēviņiem), žurkām un suņiem, kas bija saistīta ar pārmaiņām aknās, bija vismaz ekvivalenta tai, ko panāk cilvēkam ar 400 mg vienreiz dienā. Peļu mātītēm atazanavīra iedarbība pie devām, kas izraisīja aknu atsevišķo šūnu nekrozi, 12 reizes pārsniedz cilvēkiem nozīmējamo devu - 400 mg vienreiz dienā. Holesterīna un glikozes līmenis serumā bija minimāli līdz mēreni palielināts žurkām, bet nebija palielināts pelēm un suņiem.

In vitro pētījumos klonētu cilvēka sirds kālija kanālu (hERG), inhibēja par 15 % atazanavīra koncentrācijā (30 μM), kas 30 reizes pārsniedz medikamenta brīvās frakcijas C_{max} cilvēkam. Trušu Purkinjē šķiedru pētījumā līdzīgas atazanavīra koncentrācijas palielināja iedarbības potenciāla ilgumu (APD₉₀) līdz 13 %. Elektrokardiogrāfiskas pārmaiņas (sinusa bradikardija, PR intervāla pagarināšanās, QT intervāla pagarināšanās un QRS kompleksa pagarināšanās) tika novērotas tikai sākotnējā 2 nedēļu perorālā toksicitātes pētījumā ar suņiem. Sekojoši 9 mēnešu perorālā toksicitātes pētījumi ar suņiem neuzrādīja ar zālēm saistītas elektrokardiogrāfiskas pārmaiņas. Šīs neklīniskās atrades klīniskā nozīme nav zināma. Nevar izslēgt, ka šim medikamentam varētu būt kādi kardiāli efekti cilvēkam (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pārdozēšanas gadījumā jāņem vērā PR pagarināšanās iespēja (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Fertilitātes un agrīnas embrionālas attīstības pētījumā ar žurkām atazanavīrs mainīja oestrus ciklu bez ietekmes uz dzīvnieku pārošanos un fertilitāti. Žurku un trušu mātītēm toksiskās devās nenovēroja teratogēnus efektus. Grūsnēm trušiem makroskopiski kuņģa un zarnu bojājumus varēja novērot bojā gājušām vai mirstošām mātītēm devās, kas 2 vai 4 reizes pārsniedza devas embrionālās attīstības definētā pētījumā. Pre- un postnatālās attīstības vērtējums žurkām atklāja, ka atazanavīrs mātītēm toksiskās devās uz laiku palēnināja svara pieaugumu pēcnācējiem. Sistēmiskā atazanavīra toksicitāte mātītēm bija vismaz ekvivalenta vai nedaudz pārsniedz cilvēkiem nozīmējamo devu - 400 mg vienreiz dienā.

Atazanavīrs bija negatīvs Ames mutāciju reverstestā, bet ierosināja hromosomu aberācijas *in vitro* gan metaboliskas aktivācijas apstākļos, gan bez tās. *In vitro* pētījumos ar žurkām atazanavīrs neierosināja mikrokodolus kaulu smadzenēs, DNS bojājumus *duodenum* („komētas” tests) vai neparedzētas DNS izlabošanu aknās un plazmā audu koncentrācijā, kas pārsniedz klastogēnisku koncentrāciju *in vitro*.

Atazanavīra ilgstošos karcinogeniskuma pētījumos pelēm un žurkām bija biežāk sastopamas labdabīgas aknu adenomas tikai peļu mātītēm. Labdabīgo aknu adenomu pieaugums peļu mātītēm, jādāmā, bija sekundārs citotoksiskām aknu pārmaiņām dēļ atsevišķo šūnu nekrozes un netiek uzskatīts par nozīmīgu pēc cilvēkam lietot paredzētu devu iedarbības. Nebija tumoriem raksturīgas atrades peļu un žurku tēviņiem.

Atazanavīrs paaugstināja liellopu radzenes apduļķojumu *in vitro* okulārā kairinājuma pētījumā, kas norāda, ka preparāts var būt kairinošs, tieši saskaroties ar aci.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Aspartāms (E591)

Saharoze

Apelsīnu-vaniļas aromatizētājs

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc iemaisīšanas ēdienā vai dzērienā maisījumu ir atļauts ne ilgāk kā vienu stundu uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāt REYATAZ iekšķīgi lietojamo pulveri oriģinālajās paciņās, ko nav atļauts atvērt pirms sagatavošanās lietošanai.

Šo zāļu uzglabāšanas apstākļus pēc samaisīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Poliestera plēves/alumīnija/noslēdzošas polietilēna plēves paciņas.

Katrā kastītē ir 30 paciņu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Lietošanas instrukcija

REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera deva un nepieciešamais paciņu skaits tiek noteikts atkarībā no pacienta ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

1. Pirms samaisīšanas pie paciņas jāpiesit, lai pulveris sabirtu apakšā. Katras paciņas mala ar tūrām šķērēm jānogriež pa punktoto līniju.
2. Samaisīšanai un lietošanai kopā ar šķidru zīdaiņu maisījumu, dzērienu vai ēdienu jāizvēlas viena no tālāk aprakstītajām metodēm. Devas saņemšanai var būt nepieciešams lielāks šķidrā zīdaiņu maisījuma, dzēriena vai ēdiena daudzums. Jānodrošina, lai pacients apēd vai izdzer visu zīdaiņu maisījumu, dzērienu vai ēdienu, kas satur pulveri.

A: lai ieteicamā REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera paciņu skaita saturu nelielā zāļu tasītē vai trauciņā samaisītu ar zīdaiņu šķidro maisījumu un ievadītu ar perorālu šļirci, ko iespējams saņemt no farmaceita:

- atbilstoša skaita paciņu saturs (atkarībā no bērna ķermeņa masas četru vai piecu paciņu saturs) nelielā zāļu tasītē vai trauciņā ar karotīti jāiemaisa 10 ml sagatavota šķidrā zīdaiņu maisījuma. Viss maisījums jāievelk perorālā šļircē un jāievada aiz zīdaiņa labā vai kreisā vaiga. Zāļu tasītē vai trauciņā jāielej vēl 10 ml maisījuma, lai no tasītes vai trauciņa izskalotu atlikušo REYATAZ. Atlikušais maisījums jāievelk perorālā šļircē un jāievada aiz zīdaiņa labā vai kreisā vaiga.

B: lai ieteicamā REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera paciņu skaita saturu nelielā tasītē samaisītu ar dzērienu, piemēram, pienu vai ūdeni:

- paciņu saturs ar karotīti jāiemaisa 30 ml dzēriena. Bērnā maisījums jāizdzer. Tasītē jāielej vēl 15 ml dzēriena, lai rūpīgi izskalotu tasīti un samaisītu tās saturu. Bērnā jāizdzer viss atlikušais maisījums.
- Ja tiek izmantots ūdens, vienlaikus ir arī jāēd.

C: lai ieteicamā REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera paciņu skaita saturu nelielā trauciņā samaisītu ar ēdienu, piemēram, ābolu biezeni vai jogurtu:

- Paciņu satura samaisīšanai jāņem viena ēdamkarote ēdiena. Maisījums jāiebaro zīdaiņim vai bērnam. Trauciņā jāielej vēl ēdamkarote ēdiena, lai no trauciņa

izņemtu visu pulveri un samaisītu saturu. Viss atlikušais maisījums jāiebaro bērnam.

3. Visa REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera deva (samaisīta ar zīdaiņu šķidro maisījumu, dzērienu vai ēdienu) pēc sagatavošanas jāizlieto vienas stundas laikā (šai laikā maisījumu var atstāt istabas temperatūrā līdz 30 °C).
4. Pēc visa maisījuma izlietošanas var dot zīdaiņu maisījuma, dzēriena vai ēdiena papildporciju.
5. Rītonavīrs jālieto tūlīt pēc REYATAZ pulvera lietošanas.

Sīkāku informāciju par REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera sagatavošanu un lietošanu skatīt lietošanas instrukcijas punktā "Lietošana".

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/267/012

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 2. marts
Pārreģistrācijas datums: 2009. gada 6. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

▪ Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

▪ Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTES (PUDELES UN BLISTERA IEPAKOJUMIEM) UN TEKSTS UZ ETIĶETES PUDELEI AR KAPSULĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

REYATAZ 200 mg cietās kapsulas
Atazanavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 200 mg atazanavīra (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur laktozi (skatīt lietošanas instrukciju).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

(1 pudele): 60 cietās kapsulas

Pudeles kastītes iepakojums: (3 pudeles): 3 x 60 cietās kapsulas (3 pudeles pa 60 cietām kapsulām)

Pudeles etiķetes iepakojums: 60 cietās kapsulas

Blistera iepakojums: 60 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas jānorij veselas. Pirms zāļu lietošanas izlasiet instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pudeles iepakojums:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Blistera iepakojums:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Pudeles iepakojums:

60 cietās kapsulas: EU/1/03/267/005

3 x 60 cietās kapsulas: EU/1/03/267/011

Blistera iepakojums:

60 cietās kapsulas: EU/1/03/267/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ārējā kārbīņa: REYATAZ 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

REYATAZ 200 mg cietās kapsulas
Atazanavir

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTES (PUDELES UN BLISTERA IEPAKOJUMIEM) UN TEKSTS UZ ETIĶETES PUDELEI AR KAPSULĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

REYATAZ 300 mg cietās kapsulas
Atazanavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 300 mg atazanavīra (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: satur laktozi (skatīt lietošanas instrukciju).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

(1 pudele): 30 cietās kapsulas
Pudeles kastītes iepakojums: (3 pudeles): 3 x 30 cietās kapsulas (3 pudeles pa 30 cietām kapsulām)
Pudeles etiķetes iepakojums: 30 cietās kapsulas
Blistera iepakojums: 30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Kapsulas jānorij veselas. Pirms zāļu lietošanas izlasiet instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pudeles iepakojums:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Blistera iepakojums:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Pudeles iepakojums:

30 cietās kapsulas: EU/1/03/267/008

3 x 30 cietās kapsulas: EU/1/03/267/010

Blistera iepakojums:

30 cietās kapsulas: EU/1/03/267/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējā kārbīņa: REYATAZ 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

REYATAZ 300 mg cietās kapsulas
Atazanavir

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**TEKSTS UZ ĀRĒJĀS KĀRBIŅAS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

REYATAZ 50 mg iekšķīgi lietojams pulveris
Atazanavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā paciņā ir 50 mg atazanavīra (sulfāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur aspartāmu un saharozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgai lietošanai
30 paciņu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/267/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējā kārbīņa: REYATAZ 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
REYATAZ 50 mg PULVERIS IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI – PLĒVES PACIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

REYATAZ 50 mg iekšķīgi lietojams pulveris
Atazanavir
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

REYATAZ 200 mg cietās kapsulas

Atazanavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem.
- Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir REYATAZ un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms REYATAZ lietošanas
3. Kā lietot REYATAZ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt REYATAZ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir REYATAZ un kādam nolūkam to lieto

REYATAZ ir pretvīrusu (jeb antiretrovirāls) līdzeklis. Tas ir viens no *proteāžu inhibitoriem*. Šīs zāles kontrolē cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju, aizturot proteīnu, kas nepieciešams, lai HIV varētu vairoties. Tas samazina HIV daudzumu organismā un šādā veidā stiprina Jūsu imūnsistēmu. Tādējādi REYATAZ mazina ar HIV infekciju saistīto slimību attīstības risku.

REYATAZ kapsulas var lietot pieaugušie un bērni no 6 gadu vecuma. Ārsts Jums ir parakstījis REYATAZ, jo Jūs esat inficēts ar HIV, kurš izraisa iegūto imūndeficīta sindromu (AIDS). Parasti REYATAZ tiek lietots kombinācijā ar citiem anti-HIV līdzekļiem. Ārsts pārrunās ar Jums, kura šo zāļu kombinācija ar REYATAZ ir labākā Jums.

2. Kas Jums jāzina pirms REYATAZ lietošanas

Nelietojiet REYATAZ šādos gadījumos:

- **ja Jums ir alerģija** pret atazanavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **ja Jums ir vidēji smaga vai smaga aknu slimība.** Pirms nolemt par to, vai Jūs drīkstat lietot REYATAZ, ārsts noskaidros, cik smaga Jums ir aknu slimība.
- **ja Jūs lietojat kādu no šīm zālēm:** sk. arī *Citas zāles un REYATAZ*
 - rifampicīnu (antibiotika tuberkulozes ārstēšanai);
 - astemizolu vai terfenadīnu (parasti tiek lietoti alerģijas simptomu ārstēšanai, tie mēdz būt pieejami bez receptes); cisapīdu (to lieto kuņģa refluksa, saukta arī par grēmām, ārstēšanai); pimoīdu (tiek lietots šizofrēnijas ārstēšanai); kvinidīnu vai bepridilu (tos lieto sirds ritma koriģēšanai); ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu, metilergonovīnu (lieto galvassāpju ārstēšanai); un alfuzosīns (lieto palielinātas prostatas dziedzeru ārstēšanai);
 - kvetiapīnu (lieto šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un depresijas ārstēšanai); lurazidonu (lieto šizofrēnijas ārstēšanai);
 - asinszāli (*Hypericum perforatum* vai angļu valodā - St. John's wort) saturošas augu izcelsmes zāles;
 - triazolāmu un orāli (iekšķīgi) lietojamu midazolāmu (lieto, lai palīdzētu Jums iemigt un/vai trauksmes mazināšanai);

- lomitapīdu, simvastatīnu un lovastatīnu (lieto, lai pazeminātu holesterīna līmeni asinīs);
- grazoprevīru saturošas zāles, tostarp elbasvīra/grazoprevīra fiksētas devas kombināciju un glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju (lieto, lai ārstētu hronisku C hepatīta infekciju);
- apalutamīdu (lieto prostatas vēža ārstēšanai), enkorafenibu (lieto vēža ārstēšanai) un ivosidenibu (lieto vēža ārstēšanai);
- karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu (lieto krampju ārstēšanai).

Nelietojiet sildenafilu kopā ar REYATAZ, ja sildenafilis jālieto plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai. Sildenafilu izmanto arī erektilās disfunkcijas ārstēšanai. Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat sildenafilu erektilās disfunkcijas ārstēšanai.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

REYATAZ neizārstē HIV infekciju. Jums var turpināt rasties infekcijas vai slimības, kas saistītas ar HIV infekciju.

Daļai cilvēku jābūt īpaši piesardzīgiem pirms REYATAZ lietošanas vai tās laikā. Pirms REYATAZ lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu un pārliedzinieties, ka ārsts zina:

- ja Jums ir B vai C hepatīts;
- ja Jums attīstās žultsakmeņu pazīmes vai simptomi (sāpes vēdera labajā pusē);
- ja Jums ir A vai B tipa hemofilija;
- ja Jums nepieciešama hemodialīze.

REYATAZ var ietekmēt to, cik labi strādā Jūsu nieres.

Ir ziņots par nierakmeņu veidošanos pacientiem, kas lieto REYATAZ. Ja Jums parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par nierakmeņu veidošanos (sāpes sānā, asins urīnā, sāpes urinējot), lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu!

Dažiem pacientiem ar tālu progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta medikamentu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko oportūnisko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu! Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu informējiet savu ārstu.

Pacientiem, kas lieto REYATAZ, ir novērota hiperbilirubinēmija (paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs). Tās pazīmes ir viegla ādas un acu dzelte. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu informējiet savu ārstu.

Ir ziņots par smagiem izsitumiem uz ādas, tostarp par Stīvensa-Džonsona sindromu, pacientiem, kuri lietojuši REYATAZ. Ja Jums rodas izsitumi, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Ja Jūs ievērojat izmaiņas sirdspukstos (sirds ritma izmaiņas), lūdzu informējiet savu ārstu. Bērniem, kuri saņem REYATAZ, iespējams jāuzrauga sirdsdarbība. To nolems Jūsu bērna ārsts.

Bērni

Nedodiet šīs zāles triju mēnešu vecumu un 5 kg ķermeņa masu nenasniegušiem bērniem. Nopietnu komplikāciju riska dēļ REYATAZ lietošana triju mēnešu vecumu un 5 kg ķermeņa masu nenasniegušiem bērniem nav pētīta.

Citas zāles un REYATAZ

REYATAZ nedrīkst lietot kopā ar noteiktām zālēm. Šīs zāles ir uzskaitītas 2. sadaļas "Nelietojiet REYATAZ šādos gadījumos" sākumā.

Ir daži citi medikamenti, ko nedrīkst lietot kopā ar REYATAZ. Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Sevišķi svarīgi būtu pieminēt:

- citas zāles HIV ārstēšanai (piemēram, indinavīru, nevirapīnu un efavirenu);
- sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru (tiek lietots C hepatīta ārstēšanai);
- sildenafilu, vardenafilu vai tadalafilu (to lieto vīriešiem impotences (erektīlās disfunkcijas) ārstēšanai);
- ja Jūs lietojat orālos kontraceptīvos līdzekļus (**tabletes**, lai izsargātos no grūtniecības) ar REYATAZ, pārliecinieties, ka lietojat šos līdzekļus tieši tā, kā teicis ārsts, un neizlaižat nevienu devu;
- jebkuras zāles, kuras lieto kuņģa skābās sulas izraisīto slimību ārstēšanai (piem., antacīdi jālieto vienu stundu pirms vai divas stundas pēc REYATAZ lietošanas, H₂-receptoru blokatori, piemēram, famotidīns, un protonu sūkņa inhibitori, piemēram, omeprazols);
- zāles asinsspiediena pazemināšanai, sirdsdarbības palēnināšanai vai ritma korekcijai (amiodarons, diltiazems, sistēmiski ievadāms lidokaīns, verapamils);
- atorvastatīnu, pravastatīnu un fluvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- salmeterolu (lieto astmas ārstēšanai);
- ciklosporīnu, takrolimu un sirolimu (zāles organisma imūno efektu mazināšanai);
- noteiktas antibiotikas (rifabutīns, klaritromicīns);
- ketokonazolu, itrakonazolu un vorikonazolu (pretsēnīšu līdzekļi);
- apiksabānu, dabigatrānu, edoksabānu, rivaroksabānu, varfarīnu, klopidoģrelu, prazugrelu un tikagrelu (lieto, lai mazinātu asins recēšanu);
- lamotrigīnu (pretepilepsijas līdzeklis);
- irinotekānu (lieto vēža ārstēšanai);
- elagolīksu (gonadotropīnu atbrīvojošā hormona receptoru antagonists, ko lieto stipru sāpju ārstēšanai endometriozes gadījumā);
- fostamatinību (lieto hroniskas imūnās trombocitopēnijas ārstēšanai);
- sedatīvus līdzekļus (piemēram, midazolams injekcijas veidā);
- buprenorfīnu (lieto opioīdu izraisītās atkarības un sāpju ārstēšanai);
- kortikosteroīdus (visi ievadīšanas veidi, ieskaitot deksametazonu).

Dažām zālēm var būt savstarpēja mijiedarbība ar ritonavīru, kas ir zāles, kuras lieto kopā ar REYATAZ. Informējiet savu ārstu, ja Jūs lietojat inhalējamu vai nazāli (degunā) lietojamu kortikosteroīdu, tai skaitā flutikazonu vai budezonīdu (lieto, lai ārstētu alerģijas simptomus vai astmu).

REYATAZ kopā ar uzturu un dzērienu

Ir svarīgi lietot REYATAZ kopā ar ēdienu (ar maltīti vai sātīgām uzkodām), jo tas veicina zāļu uzsūkšanos organismā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

REYATAZ aktīvā viela atazanavīrs izdalās mātes pienā. REYATAZ lietošanas laikā pacientes nedrīkst zīdīt bērnus.

Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, **jo HIV infekcija var tikt nodota bērnam ar mātes pienu.**

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja sajūtat reiboni vai neskaidru sajūtu galvā, nevadiet transportlīdzekli un nestrādājiet ar mehānismiem. Nekavējoties sazinieties ar ārstu.

REYATAZ satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība (piem., laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot REYATAZ

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam. Ir svarīgi lietot REYATAZ tieši tā, kā to noteicis ārsts. Tad Jūs varat būt pārliecināts, ka zāles būs iedarbīgas un mazināsies vīrusa izraisītas rezistences pret ārstēšanu attīstības risks.

Ieteicamā REYATAZ kapsulu deva pieaugušajiem ir 300 mg vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā un ar ēdienu, kombinācijā ar citiem līdzekļiem pret HIV. Ārsts Jums piemēros REYATAZ devu atbilstoši Jūsu anti-HIV terapijai.

Bērniem (vecumā no 6 līdz 18 gadiem) atbilstošo devu noteiks Jūsu bērna ārsts, balstoties uz bērna ķermeņa masu. REYATAZ kapsulu devu bērniem aprēķina pēc ķermeņa masas un lieto vienreiz dienā ar ēdienu un 100 mg ritonavīra kā parādīts zemāk:

Ķermeņa masa (kg)	REYATAZ deva vienreiz dienā (mg)	Ritonavīra deva vienreiz dienā (mg)
15 vai mazāk nekā 35	200	100
vismaz 35	300	100

*Lietojot ritonavīra kapsulas, tabletes vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

REYATAZ ir pieejams arī iekšķīgi lietojama pulvera formā lietošanai vismaz trīs mēnešus veciem bērniem ar ķermeņa masu vismaz 5 kg. Ieteicams REYATAZ iekšķīgi lietojamo pulveri aizstāt ar REYATAZ kapsulām, tiklīdz pacienti spēj norīt kapsulas.

Iekšķīgi lietojamā pulvera vietā uzsākot lietot kapsulas, var būt jāmaina deva. Ārsts lems par piemērotu devas lielumu, ņemot vērā Jūsu bērna ķermeņa masu.

Nav ieteikumu par REYATAZ devām pediatrikajiem pacientiem, kas ir jaunāki par trim mēnešiem.

REYATAZ kapsulas jāuzņem ar ēdienu (ar maltīti vai sātīgām uzkodām). Kapsulas jānorij veselas. **Neatveriet kapsulas.**

Ja esat lietojis REYATAZ vairāk nekā noteikts

Ja Jūs vai Jūsu bērns būs saņēmis pārāk lielu REYATAZ devu, ir iespējama ādas un/vai acu baltumu dzelte un neregulāra sirdsdarbība (QT intervāla pagarināšanās).

Ja esat nejauši iedzēris vairāk REYATAZ kapsulu nekā to noteicis ārsts, vajag griezties pie sava HIV ārstējošā ārsta vai meklēt padomu tuvākajā ārstniecības iestādē.

Ja esat aizmirsis lietot REYATAZ

Ja nejauši aizmirsāt lietot zāles, iedzeriet izlaisto devu cik ātri vien iespējams kopā ar ēdienu un kārtējo devu lietojiet, kad tai ir pienācis paredzētais laiks. Ja nākamās devas lietošanai paredzētais laiks ir gandrīz pienācis, neuzņemiet izlaisto devu. Uzgaidiet un lietojiet kārtējo devu tad, kad tai pienācis iepriekš paredzētais laiks. **Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.**

Ja pārtraucat lietot REYATAZ

Nepārtrauciet lietot REYATAZ, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārstējot HIV infekciju, ne vienmēr ir iespējams atšķirt REYATAZ izraisītās blakusparādības no citu vienlaikus lietotu medikamentu izraisītām blakusparādībām vai arī no HIV infekcijas komplikācijām. Tāpēc svarīgi ir informēt ārstu par jebkurām neparastām veselības pārmaiņām.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas jebkura no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

- Ir ziņots par ādas izsitumiem un niezi, kas dažkārt var būt ļoti izteikta. Izsitumi parasti izzūd divu nedēļu laikā, nekādā veidā nemainot ārstēšanu ar REYATAZ. Izteikti izsitumi var rasties kopā ar citiem simptomiem, kas var būt nopietni. Ja Jums rodas ļoti izteikti izsitumi vai ja tie ir kopā ar gripai līdzīgiem simptomiem, pūslīšu veidošanos uz ādas, drudzi, mutes čūlām, muskuļu vai locītavu sāpēm, sejas tūsku, acu iekaisumu kopā ar to apsarkumu (konjunktivītu) vai sāpīgiem, karstiem vai sarkaniem ādas mezgliņiem, nekavējoties pārtrauciet REYATAZ lietošanu un konsultējieties ar savu ārstu.
- Bieži ir ziņots par ādas vai acu baltumu dzelti, ko izraisa augsts bilirubīna līmenis asinīs. Šī blakusparādība pieaugušajiem un zīdaiņiem pēc triju mēnešu vecuma parasti nav bīstama, tomēr tā var būt nopietnas patoloģijas simptoms. Ja Jūsu āda vai acu baltumi kļūst dzelteni, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.
- Dažkārt ir iespējamās sirdsdarbības (sirds ritma) pārmaiņas. Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir reibonis, viegla apreibuma sajūta vai pēkšņs ģībonis. Tie var būt nopietnas sirds patoloģijas pazīmes.
- Retākos gadījumos ir iespējami aknu darbības traucējumi. Pirms sākt ārstēšanu ar REYATAZ un arī tās laikā ārstam jāizdara asinsanalīzes. Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, arī B vai C hepatīta infekcija, šie traucējumi var pastiprināties. Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums parādās tumšs (tējas krāsas) urīns, nieze, ādas vai acu baltumu dzelte, sāpes vēderā, gaiši izkārnījumi vai slikta dūša.
- Retākos gadījumos REYATAZ lietotājiem rodas žultspūšļa patoloģijas. To simptomi var izpausties kā sāpes vēdera labajā pusē vai tā vidējā augšdaļā, slikta dūša, vemšana, drudzis vai ādas/acu baltumu dzelte.

- REYATAZ var ietekmēt to, cik labi strādā Jūsu nieres.
- Retākos gadījumos REYATAZ lietotājiem rodas nierakmeņi. Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums rodas nierakmeņu simptomi, kas var izpausties kā sāpes muguras vai vēdera lejasdaļā, asinis urīnā vai sāpes urinēšanas laikā.

Citas blakusparādības, par kurām ziņots pēc REYATAZ lietošanas pacientu ārstēšanai, ir šādas:

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- vemšana, caureja, sāpes vēderā (sāpes kuņģī vai diskomforts), slikta dūša, dispepsija (gremošanas traucējumi);
- nogurums (galējs spēku izsīkums).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- perifērā neiropātija (nejūtīgums, nespēks, tirpšana vai sāpes rokās un kājās);
- paaugstināta jutība (alerģiskas reakcijas);
- astēnija (neparasts piekusums vai nespēks);
- ķermeņa masas samazināšanās vai palielināšanās, anoreksija (apetītes zudums), apetītes palielināšanās;
- depresija, trauksme, miega traucējumi;
- dezorientācija, amnēzija (atmiņas zudums), reibonis, miegainība, murgaini sapņi;
- sinkope (ģībonis), hipertensija (augsts asinsspiediens);
- dispnoja (apgrūtināta elpošana);
- pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums), gastrīts (kuņģa iekaisums), aftozs stomatīts (čūlas un aukstumpumpas mutē), disgeizija (garšas traucējumi), flatulence (gāzu veidošanās), sausums mutē, vēdera uzpūšanās;
- angioedēma (smags ādas un citu audu, visbiežāk lūpu un acu, pietūkums);
- alopecija (neparasta matu izkrišana), pruritus (nieze);
- muskuļu atrofija (muskuļu sarūkums), artralģija (sāpes locītavās), mialģija (sāpes muskuļos);
- intersticiāls nefrīts (nieru iekaisums), hematūrija (asins urīnā), proteinūrija (pārmērīgs olbaltumvielu daudzums urīnā), polakiūrija (bieža urinācija);
- ginekomastija (krūšu dziedzera palielināšanās vīriešiem);
- sāpes krūtīs, savārgums (vispārēja neveseluma sajūta), drudzis;
- bezmiegs (grūtības iemigt).

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- gaitas traucējumi (neparasta gaita);
- tūska (sapampums);
- hepatosplenomegālija (palielinātas aknas un liesa);
- miopātija (smeldzoši muskuļi, muskuļu jutīgums vai vājums, ko neizraisa darbība);
- sāpes nierēs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto **nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju***. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt REYATAZ

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes, kastītes vai blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko REYATAZ satur

- Aktīvā viela ir atazanavīrs. Katrā kapsulā ir 200 mg atazanavīra (sulfāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir krospovidons, laktozes monohidrāts, magnija stearāts. Kapsulas apvalks un pārtikas tinte, ar ko veiktas apdruckas uz kapsulām, satur želatīnu, šellaku, amonija hidroksīdu, simetikonu, propilēnglikolu, indigokarmīnu (E132) un titāna dioksīdu (E171).

REYATAZ ārējais izskats un iepakojums

Katra REYATAZ 200 mg kapsula satur 200 mg atazanavīra.

Kapsulas ir tumši zilas. Uz tām ar balto pārtikas tinti uz vienas puses uzdrukāts "BMS 200 mg" un uz otras puses "3631".

REYATAZ 200 mg cietās kapsulas pieejamas pudelēs pa 60 kapsulām. Kastītē atrodas viena vai trīs pudeles ar 60 cietajām kapsulām.

REYATAZ 200 mg cietās kapsulas pieejamas arī blisterplāksnītēs pa 60 kapsulām iepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi visās valstīs var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

REYATAZ 300 mg cietās kapsulas

Atazanavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem.
- Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir REYATAZ un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms REYATAZ lietošanas
3. Kā lietot REYATAZ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt REYATAZ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir REYATAZ un kādam nolūkam to lieto

REYATAZ ir pretvīrusu (jeb antiretrovirāls) līdzeklis. Tas ir viens no *proteāžu inhibitoriem*. Šīs zāles kontrolē cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV infekciju), aizturot proteīnu, kas nepieciešams, lai HIV varētu vairoties. Tas samazina HIV daudzumu organismā un šādā veidā stiprina Jūsu imūnsistēmu. Tādējādi REYATAZ mazina ar HIV infekciju saistīto slimību attīstības risku.

REYATAZ kapsulas var lietot pieaugušie un bērni no 6 gadu vecuma. Ārsts Jums ir parakstījis REYATAZ, jo Jūs esat inficēts ar (HIV), kurš izraisa iegūto imūndeficīta sindromu (AIDS). Parasti REYATAZ tiek lietots kombinācijā ar citiem anti-HIV līdzekļiem. Ārsts pārrunās ar Jums, kura šo zāļu kombinācija ar REYATAZ ir labākā Jums.

2. Kas Jums jāzina pirms REYATAZ lietošanas

Nelietojiet REYATAZ šādos gadījumos:

- **ja Jums ir alerģija** pret atazanavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **ja Jums ir vidēji smaga vai smaga aknu slimība.** Pirms nolemt par to, vai Jūs drīkstat lietot REYATAZ, ārsts noskaidros, cik smaga Jums ir aknu slimība.
- **ja Jūs lietojat kādu no šīm zālēm:** sk. arī *Citas zāles un REYATAZ*
 - rifampicīnu (antibiotika tuberkulozes ārstēšanai);
 - astemizolu vai terfenadīnu (parasti tiek lietoti alerģijas simptomu ārstēšanai, tie mēdz būt pieejami bez receptes); cisaprīdu (to lieto kuņģa refluksa, saukta arī par grēmām, ārstēšanai); pimoīdu (tiek lietots šizofrēnijas ārstēšanai); kvinidīnu vai bepridilu (tos lieto sirds ritma koriģēšanai); ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu, metilergonovīnu (lieto galvassāpju ārstēšanai); un alfuzosīns (lieto palielinātas prostatas dziedzeru ārstēšanai);
 - kvetiapīnu (lieto šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un depresijas ārstēšanai); lurazidonu (lieto šizofrēnijas ārstēšanai);
 - asinszāli (*Hypericum perforatum* vai angļu valodā - St. John's wort) saturošas augu izcelsmes zāles;
 - triazolāmu un orāli (iekšķīgi) lietojamu midazolāmu (lieto, lai palīdzētu Jums iemigt un/vai trauksmes mazināšanai);
 - lomitapīdu, simvastatīnu un lovastatīnu (lieto, lai pazeminātu holesterīna līmeni asinīs);

- grazoprevīru saturošas zāles, tostarp elbasvīra/grazoprevīra fiksētas devas kombināciju un glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju (lieto, lai ārstētu hronisku C hepatīta infekciju);
- apalutamīdu (lieto prostatas vēža ārstēšanai), enkorafenibu (lieto vēža ārstēšanai) un ivosidenibu (lieto vēža ārstēšanai);
- karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu (lieto krampju ārstēšanai).

Nelietojiet sildenafilu kopā ar REYATAZ, ja sildenafilis jālieto plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai. Sildenafilu izmanto arī erektilās disfunkcijas ārstēšanai. Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat sildenafilu erektilās disfunkcijas ārstēšanai.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

REYATAZ neizārstē HIV infekciju. Jums var turpināt rasties infekcijas vai slimības, kas saistītas ar HIV infekciju.

Daļai cilvēku jābūt īpaši piesardzīgiem pirms REYATAZ lietošanas vai tās laikā. Pirms REYATAZ lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu un pārliedzieties, ka ārsts zina:

- ja Jums ir B vai C hepatīts;
- ja Jums attīstās žultsakmeņu pazīmes vai simptomi (sāpes vēdera labajā pusē);
- ja Jums ir A vai B tipa hemofilija;
- ja Jums nepieciešama hemodialīze.

REYATAZ var ietekmēt to, cik labi strādā Jūsu nieres.

Ir ziņots par nierakmeņu veidošanos pacientiem, kas lieto REYATAZ. Ja Jums parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par nierakmeņu veidošanos (sāpes sānā, asins urīnā, sāpes urinējot), lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu!

Dažiem pacientiem ar tālu progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta medikamentu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko oportūnistisko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu! Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu informējiet savu ārstu.

Pacientiem, kas lieto REYATAZ, ir novērota hiperbilirubinēmija (paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs). Tās pazīmes ir viegla ādas un acu dzelte. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu informējiet savu ārstu.

Ir ziņots par smagiem izsitumiem uz ādas, tostarp par Stīvensa-Džonsona sindromu, pacientiem, kuri lietojuši REYATAZ. Ja Jums rodas izsitumi, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Ja Jūs ievērojat izmaiņas sirdspukstos (sirds ritma izmaiņas), lūdzu informējiet savu ārstu. Bērniem, kuri saņem REYATAZ, iespējams jāuzrauga sirdsdarbība. To nolems Jūsu bērna ārsts.

Bērni

Nedodiet šīs zāles triju mēnešu vecumu un 5 kg ķermeņa masu nerasniegušiem bērniem. Nopietnu komplikāciju riska dēļ REYATAZ lietošana triju mēnešu vecumu un 5 kg ķermeņa masu nerasniegušiem bērniem nav pētīta.

Citas zāles un REYATAZ

REYATAZ nedrīkst lietot kopā ar noteiktām zālēm. Šīs zāles ir uzskaitītas 2. sadaļas "Nelietojiet REYATAZ šādos gadījumos" sākumā.

Ir daži citi medikamenti, ko nedrīkst lietot kopā ar REYATAZ. Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Sevišķi svarīgi būtu pieminēt:

- citas zāles HIV ārstēšanai (piemēram, indinavīru, nevirapīnu un efavirenu);
- sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru (tiek lietots C hepatīta ārstēšanai);
- sildenafilu, vardenafilu vai tadalafilu (to lieto vīriešiem impotences (erektīlās disfunkcijas) ārstēšanai);
- ja Jūs lietojat orālos kontraceptīvos līdzekļus (**tabletes**, lai izsargātos no grūtniecības) ar REYATAZ, pārliecinieties, ka lietojat šos līdzekļus tieši tā, kā teicis ārsts, un neizlaižat nevienu devu;
- jebkuras zāles, kuras lieto kuņģa skābās sulas izraisīto slimību ārstēšanai (piem., antacīdi jālieto vienu stundu pirms vai divas stundas pēc REYATAZ lietošanas, H₂-receptoru blokatori, piemēram, famotidīns, un protonu sūkņa inhibitori, piemēram, omeprazols);
- zāles asinsspiediena pazemināšanai, sirdsdarbības palēnināšanai vai ritma korekcijai (amiodarons, diltiazems, sistēmiski ievadāms lidokaīns, verapamils);
- atorvastatīnu, pravastatīnu un fluvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- salmeterolu (lieto astmas ārstēšanai);
- ciklosporīnu, takrolimus un sirolimus (zāles organisma imūno efektu mazināšanai);
- noteiktas antibiotikas (rifabutīns, klaritromicīns);
- ketokonazolu, itrakonazolu un vorikonazolu (pretsēnīšu līdzekļi);
- apiksabānu, dabigatrānu, edoksabānu, rivaroksabānu, varfarīnu, klopidoģrelu, prazugrelu un tikagreloru (lieto, lai mazinātu asins recēšanu);
- lamotrigīnu (pretepilepsijas līdzeklis);
- irinotekānu (lieto vēža ārstēšanai);
- elagolīksu (gonadotropīnu atbrīvojošā hormona receptoru antagonists, ko lieto stipru sāpju ārstēšanai endometriozes gadījumā);
- fostamatinību (lieto hroniskas imūnās trombocitopēnijas ārstēšanai);
- sedatīvus līdzekļus (piemēram, midazolams injekcijas veidā);
- buprenorfīnu (lieto opioīdu izraisītās atkarības un sāpju ārstēšanai);
- kortikosteroīdus (visi ievadīšanas veidi, ieskaitot deksametazonu).

Dažām zālēm var būt savstarpēja mijiedarbība ar ritonavīru, kas ir zāles, kuras lieto kopā ar REYATAZ. Informējiet savu ārstu, ja Jūs lietojat inhalējamu vai nazāli (degunā) lietojamu kortikosteroīdu, tai skaitā flutikazonu vai budezonīdu (lieto, lai ārstētu alerģijas simptomus vai astmu).

REYATAZ kopā ar uzturu un dzērienu

Ir svarīgi lietot REYATAZ kopā ar ēdienu (ar maltīti vai sātīgām uzkodām), jo tas veicina zāļu uzsūkšanos organismā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

REYATAZ aktīvā viela atazanavīrs izdalās mātes pienā. REYATAZ lietošanas laikā pacientes nedrīkst zīdīt bērnus.

Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, **jo HIV infekcija var tikt nodota bērnam ar mātes pienu.**

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja sajūtat reiboni vai neskaidru sajūtu galvā, nevadiet transportlīdzekli un nestrādājiet ar mehānismiem. Nekavējoties sazinieties ar ārstu.

REYATAZ satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība (piem., laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot REYATAZ

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam. Ir svarīgi lietot REYATAZ tieši tā, kā to noteicis ārsts. Tad Jūs varat būt pārliecināts, ka zāles būs iedarbīgas un mazināsies vīrusa izraisītas rezistences pret ārstēšanu attīstības risks.

Ieteicamā REYATAZ kapsulu deva pieaugušajiem ir 300 mg vienreiz dienā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā un ar ēdienu, kombinācijā ar citiem līdzekļiem pret HIV. Ārsts Jums piemēros REYATAZ devu atbilstoši Jūsu anti-HIV terapijai.

Bērniem (vecumā no 6 līdz 18 gadiem) atbilstošo devu noteiks Jūsu bērna ārsts, balstoties uz bērna ķermeņa masu. REYATAZ kapsulu devu bērniem aprēķina pēc ķermeņa masas un lieto vienreiz dienā ar ēdienu un 100 mg ritonavīra kā parādīts zemāk:

Ķermeņa masa (kg)	REYATAZ deva vienreiz dienā (mg)	Ritonavīra deva vienreiz dienā (mg)
15 vai mazāk nekā 35	200	100
vismaz 35	300	100

*Lietojot ritonavīra kapsulas, tabletes vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

REYATAZ ir pieejams arī iekšķīgi lietojama pulvera formā lietošanai vismaz trīs mēnešus veciem bērniem ar ķermeņa masu vismaz 5 kg. Ieteicams REYATAZ iekšķīgi lietojamo pulveri aizstāt ar REYATAZ kapsulām, tiklīdz pacienti spēj norīt kapsulas.

Iekšķīgi lietojamā pulvera vietā uzsākot lietot kapsulas, var būt jāmaina deva. Ārsts lems par piemērotu devas lielumu, ņemot vērā Jūsu bērna ķermeņa masu.

Nav ieteikumu par REYATAZ devām bērniem, kas ir jaunāki par trim mēnešiem.

REYATAZ kapsulas jāuzņem ar ēdienu (ar maltīti vai sātīgām uzkodām). Kapsulas jānorij veselas. **Neatveriet kapsulas.**

Ja esat lietojis REYATAZ vairāk nekā noteikts

Ja Jūs vai Jūsu bērns būs saņēmis pārāk lielu REYATAZ devu, ir iespējama ādas un/vai acu baltumu dzelte un neregulāra sirdsdarbība (QT intervāla pagarināšanās).

Ja esat nejauši iedzēris vairāk REYATAZ kapsulu nekā to noteicis ārsts, vajag griezties pie sava HIV ārstējošā ārsta vai meklēt padomu tuvākajā ārstniecības iestādē.

Ja esat aizmirsis lietot REYATAZ

Ja nejauši aizmirsāt lietot zāles, iedzeriet izlaisto devu cik ātri vien iespējams kopā ar ēdienu un kārtējo devu lietojiet, kad tai ir pienācis paredzētais laiks. Ja nākamās devas lietošanai paredzētais laiks ir gandrīz pienācis, neuzņemiet izlaisto devu. Uzgaidiet un lietojiet kārtējo devu tad, kad tai pienācis iepriekš paredzētais laiks. **Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.**

Ja pārtraucat lietot REYATAZ

Nepārtrauciet lietot REYATAZ, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārstējot HIV infekciju, ne vienmēr ir iespējams atšķirt REYATAZ izraisītās blakusparādības no citu vienlaikus lietotu medikamentu izraisītām blakusparādībām vai arī no HIV infekcijas komplikācijām. Tāpēc svarīgi ir informēt ārstu par jebkurām neparastām veselības pārmaiņām.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas jebkura no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

- Ir ziņots par ādas izsitumiem un niezi, kas dažkārt var būt ļoti izteikta. Izsitumi parasti izzūd divu nedēļu laikā, nekādā veidā nemainot ārstēšanu ar REYATAZ. Izteikti izsitumi var rasties kopā ar citiem simptomiem, kas var būt nopietni. Ja Jums rodas ļoti izteikti izsitumi vai ja tie ir kopā ar gripai līdzīgiem simptomiem, pūslīšu veidošanos uz ādas, drudzi, mutes čūlām, muskuļu vai locītavu sāpēm, sejas tūsku, acu iekaisumu kopā ar to apsarkumu (konjunktivītu) vai sāpīgiem, karstiem vai sarkaniem ādas mezgliņiem, nekavējoties pārtrauciet REYATAZ lietošanu un konsultējieties ar savu ārstu.
- Bieži ir ziņots par ādas vai acu baltumu dzelti, ko izraisa augsts bilirubīna līmenis asinīs. Šī blakusparādība pieaugušajiem un zīdaiņiem pēc triju mēnešu vecuma parasti nav bīstama, tomēr tā var būt nopietnas patoloģijas simptoms. Ja Jūsu āda vai acu baltumi kļūst dzelteni, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.
- Dažkārt ir iespējamās sirdsdarbības (sirds ritma) pārmaiņas. Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir reibonis, viegla apreibuma sajūta vai pēkšņs ģībonis. Tie var būt nopietnas sirds patoloģijas pazīmes.
- Retākos gadījumos ir iespējami aknu darbības traucējumi. Pirms sākt ārstēšanu ar REYATAZ un arī tās laikā ārstam jāizdara asinsanalīzes. Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, arī B vai C hepatīta infekcija, šie traucējumi var pastiprināties. Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums parādās tumšs (tējas krāsas) urīns, nieze, ādas vai acu baltumu dzelte, sāpes vēderā, gaiši izkārnījumi vai slikta dūša.
- Retākos gadījumos REYATAZ lietotājiem rodas žultspūšļa patoloģijas. To simptomi var izpausties kā sāpes vēdera labajā pusē vai tā vidējā augšdaļā, slikta dūša, vemšana, drudzis vai ādas/acu baltumu dzelte.

- REYATAZ var ietekmēt to, cik labi strādā Jūsu nierēs.
- Retākos gadījumos REYATAZ lietotājiem rodas nierakmeņi. Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums rodas nierakmeņu simptomi, kas var izpausties kā sāpes muguras vai vēdera lejasdaļā, asinis urīnā vai sāpes urinēšanas laikā.

Citas blakusparādības, par kurām ziņots pēc REYATAZ lietošanas pacientu ārstēšanai, ir šādas:

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- vemšana, caureja, sāpes vēderā (sāpes kuņģī vai diskomforts), slikta dūša, dispepsija (gremošanas traucējumi);
- nogurums (galējs spēku izsīkums).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- perifērā neiropātija (nejūtīgums, nespēks, tirpšana vai sāpes rokās un kājās);
- paaugstināta jutība (alerģiskas reakcijas);
- astēnija (neparasts piekusums vai nespēks);
- ķermeņa masas samazināšanās vai palielināšanās, anoreksija (apetītes zudums), apetītes palielināšanās;
- depresija, trauksme, miega traucējumi;
- dezorientācija, amnēzija (atmiņas zudums), reibonis, miegainība, murgaini sapņi;
- sinkope (ģībonis), hipertensija (augsts asinsspiediens);
- dispnoja (apgrūtināta elpošana);
- pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums), gastrīts (kuņģa iekaisums), aftozs stomatīts (čūlas un aukstumpumpas mutē), disgeizija (garšas traucējumi), flatulence (gāzu veidošanās), sausums mutē, vēdera uzpūšanās;
- angioedēma (smags ādas un citu audu, visbiežāk lūpu un acu, pietūkums);
- alopecija (neparasta matu izkrišana), pruritus (nieze);
- muskuļu atrofija (muskuļu sarūkums), artralģija (sāpes locītavās), mialģija (sāpes muskuļos);
- intersticiāls nefrīts (nieru iekaisums), hematūrija (asins urīnā), proteinūrija (pārmērīgs olbaltumvielu daudzums urīnā), polakiūrija (bieža urinācija);
- ginekomastija (krūšu dziedzera palielināšanās vīriešiem);
- sāpes krūtīs, savārgums (vispārēja neveseluma sajūta), drudzis;
- bezmiegs (grūtības iemigt).

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- gaitas traucējumi (neparasta gaita);
- tūska (sapampums);
- hepatosplenomegālija (palielinātas aknas un liesa);
- miopātija (smeldzoši muskuļi, muskuļu jutīgums vai vājums, ko neizraisa darbība);
- sāpes nierēs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto **nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju***. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt REYATAZ

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes, kastītes vai blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko REYATAZ satur

- Aktīvā viela ir atazanavīrs. Katrā kapsulā ir 300 mg atazanavīra (sulfāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir krospovidons, laktozes monohidrāts, magnija stearāts. Kapsulas apvalks un pārtikas tinte, ar ko veiktas apdrukas uz kapsulām, satur želatīnu, šellaku, amonija hidroksīdu, simetikonu, sarkano dzelzs oksīdu, melno dzelzs oksīdu, dzelteno dzelzs oksīdu, propilēnglikolu, indigokarmīnu (E132) un titāna dioksīdu (E171).

REYATAZ ārējais izskats un iepakojums

Katra REYATAZ 300 mg kapsula satur 300 mg atazanavīra.

Kapsulas ir necaurspīdīgas, tumši sarkanas un zilas. Uz tām ar balto pārtikas tinti uz vienas puses uzdrukāts "BMS 300 mg" un uz otras puses "3622".

REYATAZ 300 mg cietās kapsulas pieejamas pudelēs pa 30 kapsulām. Vienā kastītē ir vai nu viena, vai trīs pudeles ar 30 cietām kapsulām katrā pudelē.

REYATAZ 300 mg cietās kapsulas pieejamas arī blisterplāksnītēs pa 30 kapsulām iepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi visās valstīs var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

REYATAZ 50 mg iekšķīgi lietojams pulveris

Atazanavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem.
- Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir REYATAZ un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms REYATAZ lietošanas
3. Kā lietot REYATAZ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt REYATAZ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir REYATAZ un kādam nolūkam to lieto

REYATAZ ir pretvīrusu (jeb antiretrovirāls) līdzeklis. Tas ir viens no *proteāžu inhibitoriem*. Šīs zāles kontrolē cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju, aizturot proteīnu, kas nepieciešams, lai HIV varētu vairoties. Tas samazina HIV daudzumu organismā un šādā veidā stiprina Jūsu imūnsistēmu. Tādējādi REYATAZ mazina ar HIV infekciju saistīto slimību attīstības risku.

REYATAZ pulveri iekšķīgai lietošanai var lietot vismaz trīs mēnešus veciem bērniem ar ķermeņa masu vismaz 5 kg (skatīt 3. punktu, "Kā lietot REYATAZ"). Ārsts Jums ir parakstījis REYATAZ, jo Jūs esat inficēts ar HIV, kurš izraisa iegūto imūndeficīta sindromu (AIDS). Tas vienmēr jālieto kopā ar mazām ritonavīra devām un kombinācijā ar citām zālēm pret HIV. Ārsts pārrunās ar Jums, kura šo zāļu kombinācija ar REYATAZ ir labākā Jums.

2. Kas Jums jāzina pirms REYATAZ lietošanas

Nelietojiet REYATAZ šādos gadījumos:

- **ja Jums ir alerģija** pret atazanavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- **ja Jums ir vidēji smaga vai smaga aknu slimība.** Pirms nolemt par to, vai Jūs drīkstat lietot REYATAZ, ārsts noskaidros, cik smaga Jums ir aknu slimība.
- **ja Jūs lietojat kādu no šīm zālēm:** sk. arī *Citas zāles un REYATAZ*
 - rifampicīnu (antibiotika tuberkulozes ārstēšanai);
 - astemizolu vai terfenadīnu (parasti tiek lietoti alerģijas simptomu ārstēšanai, tie mēdz būt pieejami bez receptes); cisapīdu (to lieto kuņģa refluksa, saukta arī par grēmām, ārstēšanai); pimoīdu (tiek lietots šizofrēnijas ārstēšanai); kvinidīnu vai bepridilu (tos lieto sirds ritma koriģēšanai); ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu, metilergonovīnu (lieto galvassāpju ārstēšanai); un alfuzosīns (lieto palielinātas prostatas dziedzeru ārstēšanai);
 - kvetiapīnu (lieto šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un depresijas ārstēšanai); lurazidonu (lieto šizofrēnijas ārstēšanai);
 - asinszāli (*Hypericum perforatum* vai angļu valodā - St. John's wort) saturošas augu izcelsmes zāles;

- triazolāmu un orāli (iekšķīgi) lietojamu midazolāmu (lieto, lai palīdzētu Jums iemigt un/vai trauksmes mazināšanai);
- lomitapīdu, simvastatīnu un lovastatīnu (lieto, lai pazeminātu holesterīna līmeni asinīs);
- grazoprevīru saturošas zāles, tostarp elbasvīra/grazoprevīra fiksētas devas kombināciju un glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju (lieto, lai ārstētu hronisku C hepatīta infekciju);
- apalutamīdu (lieto prostatas vēža ārstēšanai), enkorafenibu (lieto vēža ārstēšanai) un ivosidenibu (lieto vēža ārstēšanai);
- karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu (lieto krampju ārstēšanai).

Nelietojiet sildenafilu kopā ar REYATAZ, ja sildenafilis jālieto plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai. Sildenafilu izmanto arī erektilās disfunkcijas ārstēšanai. Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat sildenafilu erektilās disfunkcijas ārstēšanai.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

REYATAZ neizārstē HIV infekciju. Jums var turpināt rasties infekcijas vai slimības, kas saistītas ar HIV infekciju.

Daļai cilvēku jābūt īpaši piesardzīgiem pirms REYATAZ lietošanas vai tās laikā. Pirms REYATAZ lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu un pārliedzinieties, ka ārsts zina:

- ja Jums ir B vai C hepatīts;
- ja Jums attīstās žultsakmeņu pazīmes vai simptomi (sāpes vēdera labajā pusē);
- ja Jums ir A vai B tipa hemofīlija;
- ja Jums nepieciešama hemodialīze.

REYATAZ var ietekmēt to, cik labi strādā Jūsu nieres.

Ir ziņots par nierakmeņu veidošanos pacientiem, kas lieto REYATAZ. Ja Jums parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par nierakmeņu veidošanos (sāpes sānā, asins urīnā, sāpes urinējot), lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu!

Dažiem pacientiem ar tālu progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta medikamentu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko oportūnisko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu! Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu informējiet savu ārstu.

Pacienti, kas lieto REYATAZ, ir novērota hiperbilirubinēmija (paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs). Tās pazīmes ir viegla ādas un acu dzelte. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu informēties savu ārstu.

Ir ziņots par smagiem izsitumiem uz ādas, tostarp par Stīvensa-Džonsona sindromu, pacientiem, kuri lietojuši REYATAZ. Ja Jums rodas izsitumi, nekavējoties informēties savu ārstu.

Ja Jūs ievērojat izmaiņas sirdspukstos (sirds ritma izmaiņas), lūdzu informēties savu ārstu. Bērniem, kuri saņem REYATAZ, iespējams jāuzrauga sirdsdarbība. To nolems Jūsu bērna ārsts.

Bērni

Nedodiet šīs zāles triju mēnešu vecumu un 5 kg ķermeņa masu nesaņēmušiem bērniem. Nopietnu komplikāciju riska dēļ REYATAZ lietošana triju mēnešu vecumu un 5 kg ķermeņa masu nesaņēmušiem bērniem nav pētīta.

Citas zāles un REYATAZ

REYATAZ nedrīkst lietot kopā ar noteiktām zālēm. Šīs zāles ir uzskaitītas 2. sadaļas "Nelietojiet REYATAZ šādos gadījumos" sākumā.

Ir daži citi medikamenti, ko nedrīkst lietot kopā ar REYATAZ. Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Sevišķi svarīgi būtu pieminēt:

- citas zāles HIV ārstēšanai (piemēram, indinavīru, nevirapīnu un efavirenzu);
- sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru (tiek lietots C hepatīta ārstēšanai);
- sildenafilu, vardenafilu vai tadalafilu (to lieto vīriešiem impotences (erektīlās disfunkcijas) ārstēšanai);
- ja Jūs lietojat orālos kontraceptīvos līdzekļus (**tabletes**, lai aizsargātos no grūtniecības) ar REYATAZ, pārliecinieties, ka lietojat šos līdzekļus tieši tā, kā teicis ārsts, un neizlaižat nevienu devu;
- jebkuras zāles, kuras lieto kuņģa skābās sulas izraisīto slimību ārstēšanai (piem., antacīdi jālieto vienu stundu pirms vai divas stundas pēc REYATAZ lietošanas, H₂-receptoru blokatori, piemēram, famotidīns, un protonu sūkņa inhibitori, piemēram, omeprazols);
- zāles asinsspiediena pazemināšanai, sirdsdarbības palēnināšanai vai ritma korekcijai (amiodarons, diltiazems, sistēmiski ievadāms lidokaīns, verapamils);
- atorvastatīnu, pravastatīnu un fluvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- salmeterolu (lieto astmas ārstēšanai);
- ciklosporīnu, takrolimus un sirolimus (zāles organisma imūno efektu mazināšanai);
- noteiktas antibiotikas (rifabutīns, klaritromicīns);
- ketokonazolu, itrakonazolu un vorikonazolu (pretsēnīšu līdzekļi);
- apiksabānu, dabigatranu, edoksabānu, rivaroksabānu, varfarīnu, klopidoģrelu, prazugrelu un tikagreloru (lieto, lai mazinātu asins recēšanu);
- lamotrigīnu (pretepilepsijas līdzeklis);
- irinotekānu (lieto vēža ārstēšanai);
- elagolīksu (gonadotropīnu atbrīvojošā hormona receptoru antagonists, ko lieto stipru sāpju ārstēšanai endometriozes gadījumā);
- fostamatinību (lieto hroniskas imūnās trombocitopēnijas ārstēšanai);
- sedatīvus līdzekļus (piemēram, midazolams injekcijas veidā);
- buprenorfinu (lieto opioīdu izraisītās atkarības un sāpju ārstēšanai);
- kortikosteroīdus (visi ievadīšanas veidi, ieskaitot deksametazonu).

Dažām zālēm var būt savstarpēja mijiedarbība ar ritonavīru, kas ir zāles, kuras lieto kopā ar REYATAZ. Informēties savu ārstu, ja Jūs lietojat inhalējamu vai nazāli (degunā) lietojamu kortikosteroīdu, tai skaitā flutikazonu vai budezonīdu (lieto, lai ārstētu alerģijas simptomus vai astmu).

REYATAZ kopā ar uzturu un dzērienu

Skatīt 3. punktu, "Kā lietot REYATAZ".

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

REYATAZ aktīvā viela atazanavīrs izdalās mātes pienā. REYATAZ lietošanas laikā pacientes nedrīkst zīdīt bērnus.

Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, **jo HIV infekcija var tikt nodota bērnam ar mātes pienu.**

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja Jūs sajūtat reiboni vai neskaidru sajūtu galvā, nevadiet transportlīdzekli un nestrādājiet ar mehānismiem, un nekavējoties sazinieties ar ārstu.

REYATAZ iekšķīgi lietojamais pulveris satur:

- 63 mg aspartāma katrā paciņā. Aspartāms ir fenilalanīna avots. Tas var būt kaitīgs pacientiem ar fenilketonūriju (FKU), retu ģenētisko slimību, kuras gadījumā fenilalanīns uzkrājas, jo organisms nevar to pareizi izvadīt.
- saharozi (1,3 g katrā paciņā). Tas jāņem vērā attiecībā uz cukura diabēta slimniekiem. Var bojāt zobus. Ja ārsts ir teicis, ka Jūsu bērns nepanes dažus cukurus, pirms dot šīs zāles savam bērnam, sazinieties ar ārstu.

3. Kā lietot REYATAZ

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam. Ir svarīgi lietot REYATAZ tieši tā, kā to noteicis ārsts. Tad Jūs varat būt pārliecināts, ka zāles būs iedarbīgas un mazināsies vīrusa izraisītas rezistences pret ārstēšanu attīstības risks.

Ja šīs zāles tiek lietotas vismaz trīs mēnešus vecam bērnam ar ķermeņa masu vismaz 5 kg, bērna ārsts atbilstoši devu noteiks, ņemot vērā bērna ķermeņa masu. REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera bērniem paredzētā deva jāaprēķina atkarībā no ķermeņa masas, un to lieto vienreiz dienā kopā ar ritonavīru un ēdienu, kā norādīts tālāk.

Ķermeņa masa (kg)	REYATAZ deva vienreiz dienā (mg)	Ritonavīra deva vienreiz dienā (mg)
Vismaz 5 līdz < 15	200 mg (4 paciņas ^a)	80 mg ^b
Vismaz 15 līdz < 35	250 mg (5 paciņas ^a)	80 mg ^b
vismaz 35	300 mg (6 paciņas ^a)	100 mg ^c

^a Katrā paciņā ir 50 mg REYATAZ

^b Ritonavīra iekšķīgi lietojamais šķīdums

^c Ritonavīra iekšķīgi lietojamais šķīdums vai kapsulas/tabletes

Lietošanai pieaugušajiem un vismaz sešus gadus veciem bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg un kuri spēj norīt kapsulas, ir pieejamas arī REYATAZ kapsulas. Ieteicams REYATAZ iekšķīgi lietojamo pulveri aizstāt ar REYATAZ kapsulām tiklīdz pacienti spēj norīt kapsulas.

Iekšķīgi lietojamā pulvera vietā uzsākot lietot kapsulas, var būt jāmaina deva. Ārsts lems par piemērotu devas lielumu, ņemot vērā Jūsu bērna ķermeņa masu.

Nav ieteikumu par REYATAZ devām pediatrikajiem pacientiem, kas ir jaunāki par trim mēnešiem.

Norādījumi par REYATAZ iekšķīgi lietojamo pulveri:

- Bērniem, kuri spēj dzert no tasītes, REYATAZ iekšķīgi lietojamais pulveris jāsaņem kopā ar ēdienu vai dzērienu. Ja REYATAZ iekšķīgi lietojamais pulveris tiek lietots maisījumā ar ūdeni, šīs zāles jāieņem ēšanas laikā.
- Bērniem, kas nespēj ēst cietu ēdienu vai dzert no tasītes, REYATAZ iekšķīgi lietojamais pulveris jāsamaisa ar zīdaiņu maisījumu un jāievada ar iekšķīgi lietojamo šķīdumu ievadīšanas šļirci. Iekšķīgi lietojamo šķīdumu ievadīšanas šļirci palūdziet savam farmaceitam. Ja REYATAZ ir samaisīts ar zīdaiņu maisījumu, neizmantojiet bērnu pudelīti.
- Informāciju par REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera devas sagatavošanu un ievadīšanu skatīt lietošanas instrukcijas beigās – punktā “Lietošana”.
- REYATAZ iekšķīgi lietojamais pulveris jāizlieto 60 minūšu laikā pēc samaisīšanas.

Ja esat lietojis REYATAZ vairāk nekā noteikts

Ja Jūs vai Jūsu bērns būs saņēmis pārāk lielu REYATAZ devu, ir iespējama ādas un/vai acu baltumu dzelte un neregulāra sirdsdarbība (QT intervāla pagarināšanās).

Ja esat nejausi iedzēris vairāk REYATAZ kapsulu nekā to noteicis ārsts, vajag griezties pie sava HIV ārstējošā ārsta vai meklēt padomu tuvākajā ārstniecības iestādē.

Ja esat aizmirsis lietot REYATAZ

Ja esat izlaidis devu vai aizmirsis iedot bērnam viņa devu, kopā ar ēdienu ieņemiet vai iedodiet nākamo devu, tiklīdz tas ir iespējams. Pēc tam parastajā laikā ieņemiet vai iedodiet bērnam nākamo devu. Ja gandrīz jau ir pienācis laiks nākamajai devai, neieņemiet vai nedodiet bērnam izlaisto devu. Nogaidiet un parastajā laikā ieņemiet vai iedodiet bērnam nākamo devu. **Nelietojiet un nedodiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.**

Ja pārtraucat lietot REYATAZ

Nepārtrauciet lietot REYATAZ, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārstējot HIV infekciju, ne vienmēr ir iespējams atšķirt REYATAZ izraisītās blakusparādības no citu vienlaikus lietotu medikamentu izraisītām blakusparādībām vai arī no HIV infekcijas komplikācijām. Tāpēc svarīgi ir informēt ārstu par jebkurām neparastām veselības pārmaiņām.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas jebkura no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

- Ir ziņots par ādas izsitumiem un niezi, kas dažkārt var būt ļoti izteikta. Izsitumi parasti izzūd divu nedēļu laikā, nekādā veidā nemainot ārstēšanu ar REYATAZ. Izteikti izsitumi var rasties kopā ar citiem simptomiem, kas var būt nopietni. Ja Jums rodas ļoti izteikti izsitumi vai ja tie ir kopā ar gripai līdzīgiem simptomiem, pūslīšu veidošanos uz ādas, drudzi, mutes čūlām, muskuļu vai locītavu sāpēm, sejas tūska, acu iekaisumu kopā ar to apsarkumu (konjunktivītu) vai

sāpīgiem, karstiem vai sarkaniem ādas mezgliņiem, nekavējoties pārtrauciet REYATAZ lietošanu un konsultējieties ar savu ārstu.

- Bieži ir ziņots par ādas vai acu baltumu dzelti, ko izraisa augsts bilirubīna līmenis asinīs. Šī blakusparādība pieaugušajiem un zīdaiņiem pēc triju mēnešu vecuma parasti nav bīstama, tomēr tā var būt nopietnas patoloģijas simptoms. Ja Jūsu āda vai acu baltumi kļūst dzelteni, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.
- Dažkārt ir iespējamās sirdsdarbības (sirds ritma) pārmaiņas. Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir reibonis, viegla apreibuma sajūta vai pēkšņs ģībonis. Tie var būt nopietnas sirds patoloģijas pazīmes.
- Retākos gadījumos ir iespējami aknu darbības traucējumi. Pirms sākt ārstēšanu ar REYATAZ un arī tās laikā ārstam jāizdara asinsanalīzes. Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, arī B vai C hepatīta infekcija, šie traucējumi var pastiprināties. Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums parādās tumšs (tējas krāsas) urīns, nieze, ādas vai acu baltumu dzelte, sāpes vēderā, gaiši izkārnījumi vai slikta dūša.
- Retākos gadījumos REYATAZ lietotājiem rodas žultspūšļa patoloģijas. To simptomi var izpausties kā sāpes vēdera labajā pusē vai tā vidējā augšdaļā, slikta dūša, vemšana, drudzis vai ādas/acu baltumu dzelte.
- REYATAZ var ietekmēt to, cik labi strādā Jūsu nieres.
- Retākos gadījumos REYATAZ lietotājiem rodas nierakmeņi. Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums rodas nierakmeņu simptomi, kas var izpausties kā sāpes muguras vai vēdera lejasdaļā, asinis urīnā vai sāpes urinēšanas laikā.

Citas bākusparādības, par kurām ziņots pēc REYATAZ lietošanas pacientu ārstēšanai, ir šādas:

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- vemšana, caureja, sāpes vēderā (sāpes kuņģī vai diskomforts), slikta dūša, dispepsija (gremošanas traucējumi);
- nogurums (galējs spēku izsīkums).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- perifērā neiropātija (nejūtīgums, nespēks, tirpšana vai sāpes rokās un kājās);
- paaugstināta jutība (alerģiskas reakcijas);
- astēnija (neparasts piekusums vai nespēks);
- ķermeņa masas samazināšanās vai palielināšanās, anoreksija (apetītes zudums), apetītes palielināšanās;
- depresija, trauksme, miega traucējumi;
- dezorientācija, amnēzija (atmiņas zudums), reibonis, miegainība, murgaini sapņi;
- sinkope (ģībonis), hipertensija (augsts asinsspiediens);
- dispnoja (apgrūtināta elpošana);
- pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums), gastrīts (kuņģa iekaisums), aftozs stomatīts (čūlas un aukstumpumpas mutē), disgeizija (garšas traucējumi), flatulence (gāzu veidošanās), sausums mutē, vēdera uzpūšanās;
- angioedēma (smags ādas un citu audu, visbiežāk lūpu un acu, pietūkums);
- alopecija (neparasta matu izkrišana), pruritus (nieze);
- muskuļu atrofija (muskuļu sarūkums), artralģija (sāpes locītavās), mialģija (sāpes muskuļos);
- intersticiāls nefrīts (nieru iekaisums), hematūrija (asins urīnā), proteinūrija (pārmērīgs olbaltumvielu daudzums urīnā), polakiūrija (bieža urinācija);
- ginekomastija (krūšu dziedzera palielināšanās vīriešiem);
- sāpes krūtīs, savārgums (vispārēja neveseluma sajūta), drudzis;
- bezmiegs (grūtības iemigt).

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- gaitas traucējumi (neparasta gaita);
- tūska (sapampums);
- hepatosplenomegālija (palielinātas aknas un liesa);

- miopātija (smeldzoši muskuļi, muskuļu jutīgums vai vājums, ko neizraisa darbība);
- sāpes nierēs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto **nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju***. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt REYATAZ

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai paciņas. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Neatvērt paciņu, pirms neesat sagatavojies lietošanai.

Pēc iekšķīgi lietojamā pulvera samaisīšanas ar ēdienu vai dzērienu to ne ilgāk kā vienu stundu ir atļauts uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko REYATAZ satur

- Aktīvā viela ir atazanavīrs. Katrā paciņā ir 50 mg atazanavīra (sulfāta formā).
- Citas sastāvdaļas ir aspartāms (E951), saharoze un apelsīnu-vaniļas aromatizētājs.

REYATAZ ārējais izskats un iepakojums

Katrā REYATAZ 50 mg iekšķīgi lietojamā pulvera paciņā ir 50 mg atazanavīra (sulfāta formā).

Ir pieejams viena lieluma iepakojums – katrā kastītē ir 30 paciņu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas norādījumi

Šajā instrukcijā ir aprakstīts, kā sagatavot un lietot REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera devu. Pārliecinieties, ka esat izlasījis un sapratis šos norādījumus, pirms bērnam dot šīs zāles. Ārsts lems par piemērotu devas lielumu, ņemot vērā Jūsu bērna vecumu un ķermeņa masu.

Šīs zāles bērnam vienmēr jāiedod 60 minūšu laikā pēc samaisīšanas ar ēdienu vai dzērienu.

Pirms lietot šīs zāles

1. Nosakiet devu un nepieciešamo REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera paciņu skaitu (skatīt 3. punktu "Kā lietot REYATAZ").
2. Pirms lietošanas piesitiet pie paciņas. Pa punktoto līniju atgrieziet visas paciņas.
3. No tālāk aprakstītā izvēlieties piemērotu veidu, kā savam bērnam iedot REYATAZ iekšķīgi lietojamo pulveri. Var izmantot lielāku šķidrā zīdaiņu maisījuma, dzēriena vai ēdiena daudzumu. Nodrošiniet, lai bērns saņemtu visu šķidrā zīdaiņu maisījuma, dzēriena vai ēdiena daudzumu.

Zāļu sagatavošana un iebarošana kopā ar šķidro zīdaiņu maisījumu, dzērienu vai ēdienu, izmantojot zāļu tasīti vai nelielu trauciņu un perorālo šļirci (perorālo šļirci palūdziet farmaceitam)

1. Paņemiet zāļu tasīti vai nelielu trauciņu un ieberiet tajā paciņu saturu.
2. Pievienojiet 10 ml sagatavota šķidra zīdaiņu maisījuma un samaisiet ar karotīti.
3. Ielieciet perorālās šļirces galu maisījumā un velciet virzuli atpakaļ, līdz šļircē ir ievilkts viss zīdaiņu maisījums.
4. Ielieciet šļirci bērna mutē, vēršot pret vaigu, un spiediet virzuli uz leju, lai izvadītu zāles.
5. Tasītē vai trauciņā ielejiet vēl 10 ml sagatavotā zīdaiņu maisījuma un ieskalojiet tasītē vai trauciņā atlikušo iekšķīgi lietojamo pulveri.
6. Ielieciet šļirces galu maisījumā un velciet virzuli atpakaļ, līdz šļircē ir ievilkts viss zīdaiņu maisījums.
7. Ielieciet šļirci bērna mutē, vēršot pret vaigu, un spiediet virzuli uz leju, lai izvadītu zāles.
8. Tūlīt pēc REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera iebarošanas iedodiet bērnam ieteikto ritonavīra devu.

Zāļu sagatavošana un lietošana kopā ar dzērienu

1. Ieberiet paciņu saturu dzēriena tasītē.
2. Pievienojiet 30 ml dzēriena un samaisiet ar karotīti.
3. Lieciet bērnam izdzert maisījumu.
4. Tasītē ielejiet vēl 15 ml dzēriena, samaisiet un lieciet bērnam izdzert.
5. Ja tiek izmantots ūdens, vienlaikus ir arī jāēd.

Zāļu sagatavošana un lietošana kopā ar ēdienu

1. Nelielā trauciņā ieberiet paciņu saturu.
2. Pievienojiet vismaz vienu ēdamkaroti ēdiena un samaisiet.
3. Iebarojiet bērnam maisījumu.
4. Trauciņā ielieciet vēl vienu ēdamkaroti ēdiena, samaisiet un atkal iebarojiet bērnam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par REYATAZ iekšķīgi lietojamā pulvera devas sagatavošanu vai iebarošanu, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.