

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

REYATAZ 200 mg kapsuli ibsin
REYATAZ 300 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

REYATAZ 200 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 200 mg ta' atazanavir (bħala sulfat).

Eċċipjent b'effett magħruf: 109.57 mg ta' lactose kull kapsula.

REYATAZ 300 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 300 mg ta' atazanavir (bħala sulfat).

Eċċipjent b'effett magħruf: 164.36 mg ta' lactose kull kapsula.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

REYATAZ 200 mg kapsuli ibsin

Kapsula opaka blu u bajda stampata b'inka bajda u blu, b'"BMS 200 mg" fuq nofs u b'"3,631" fuq in-nofs l-ieħor.

REYATAZ 300 mg kapsuli ibsin

Kapsula opaka blu u bajda stampata b'inka bajda u blu, b'"BMS 300 mg" fuq nofs u b'"3,622" fuq in-nofs l-ieħor.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1. Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-kapsuli REYATAZ, li jingħataw flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, huma indikati bħala kura lil pazjenti adulti u pedjatriċi li għandhom 6 snin jew aktar infettati b'HIV-1 flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra (ara sezzjoni 4.2).

Skont tagħrif viroloġiku u kliniku minn pazjenti adulti, m'hu mistenni ebda benefiċċju f'pazjenti b'razez rezistenti għall-inibituri ta' protease multipliċi (≥ 4 mutazzjonijiet PI).

L-għażla ta' REYATAZ f'pazjenti adulti u pedjatriċi li diġà ħadu l-kura għandha tkun ibbażata fuq il-prova tar-reżistenza virali tal-individwu u l-istorja tal-kura kollha li diġà ha l-pazjent (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tibda tingħata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' l-infezzjoni HIV.

Požoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata tal-kapsuli ta' REYATAZ hija ta' 300 mg darba kuljum flimkien ma' ritonavir 100 mg darba kuljum ma' l-ikel. Ritonavir jingħata biex isahħaħ il-qawwa farmakokinetika ta' atazanavir (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). (Ara wkoll sezzjoni 4.4 L-irtirar ta' ritonavir biss taħt kundizzjonijiet restrittivi).

Pazjenti pedjatriċi (minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena u jiżnu mill-inqas 15 kg)

Id-doża ta' kapsuli ta' atazanavir għal pazjenti pedjatriċi hi bbażata fuq il-piż tal-ġisem kif jidher f'Tabella 1 u m'għandhiex taqbeż id-doża rakkomandata tal-adulti. Il-kapsuli ta' REYATAZ għandhom jittieħdu flimkien ma' ritonavir u jridu jittieħdu mal-ikel.

Tabella 1: Doża għal pazjenti pedjatriċi (minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena u jiżnu mill-inqas 15 kg) għal kapsuli REYATAZ ma' ritonavir

Piż tal-Ġisem (kg)	REYATAZ Doża darba kuljum	doża ta' ritonavir darba kuljum ^a
minn 15 sa inqas minn 35	200 mg	100 mg
tal-inqas 35	300 mg	100 mg

^a Kapsuli, pilloli jew soluzzjoni orali ta' ritonavir.

Pazjenti pedjatriċi (li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg): REYATAZ trab orali huwa disponibbli għal pazjenti pedjatriċi li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal REYATAZ trab orali). Il-qlib għall-kapsuli ta' REYATAZ minn trab orali ta' REYATAZ huwa mhegġeġ malli l-pazjenti jkunu jistgħu jibilgħu l-kapsuli b'mod konsistenti.

Fit-tranzizzjoni bejn il-formulazzjonijiet, jaf tkun meħtieġa bidla fid-doża. Ikkonsulta t-tabella tad-dożaġġ għall-formulazzjoni speċifika (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal REYATAZ trab orali).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-dożaġġ. REYATAZ b'ritonavir mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkunu fuq l-emodjalisi (ara sezzjoni 4.4, u 5.2).

Indeboliment epatiku

REYATAZ ma' ritonavir ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. REYATAZ ma' ritonavir għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif. REYATAZ ma' ritonavir m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn moderat għal sever (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Fil-każ li ritonavir jiġi rtirat mill-iskeda inizjali rakkomandata msaħħa b'ritonavir (ara sezzjoni 4.4), REYATAZ mhux imsaħħaħ ikun jista' jinżamm f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif f'doża ta' 400 mg u f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat b'doża mnaqqsa ta' 300 mg darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). REYATAZ mhux imsaħħaħ ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

Tqala u Wara twelid

Matul it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala:

REYATAZ 300 mg ma' ritonavir 100 mg jista' ma jipprovdix espożizzjoni biżżejjed għal atazanavir, b'mod speċjali meta l-attività ta' atazanavir tar-reġimen kollu tkun tista' tiġi kompromessa minhabba reżistenza għall-medicina. Minhabba li hemm dejta limitata disponibbli u minhabba varjabilità bejn pazjent u ieħor matul it-tqala, il-Monitoraġġ Terapewtiku tal-Medicina (TDM) jista' jiġi kkunsidrat sabiex tkun żgurata espożizzjoni adegwata.

Ir-riskju ta' aktar tnaqqis fl-espożizzjoni ta' atazanavir huwa mistenni meta atazanavir jingħata ma' prodotti mediċinali magħrufin li jnaqqsu l-espożizzjoni tiegħu (eż. tenofovir disoproxil jew antagonisti tar-riċettur ta' H₂).

- Jekk ikun meħtieġ tenofovir disoproxil jew antagonista ta' riċettur ta' H₂, tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' REYATAZ 400 mg ma' ritonavir 100 mg b'TDM (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.2).
- Huwa rrakkomandat li jintuża REYATAZ ma' ritonavir għal pazjenti tqal li jkunu qegħdin jirċievu kemm tenofovir disoproxil kif ukoll antagonista tar-riċettur H₂.

(Ara sezzjoni 4.4 L-irtirar ta' ritonavir biss taħt kundizzjonijiet restrittivi).

Fiz-żmien ta' wara t-twelid:

Wara tnaqqis possibbli fl-espożizzjoni ta' atazanavir matul it-tieni u t-tielet trimestru, l-espożizzjonijiet ta' atazanavir jistgħu jiżdiedu matul l-ewwel xahrejn ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.2). Għaldaqstant, pazjenti li jkunu għadhom kif welldu għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi.

- Matul dan il-perjodu, pazjenti li jkunu għadhom kif welldu għandhom isegwu l-istess rakkomandazzjoni tad-doża bħal għal pazjenti mhux tqal, inkluż il-ko-amministrazzjoni ta' prodotti mediċinali magħrufin li jaffettwaw l-espożizzjoni għal atazanavir (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti pedjatriċi (li għandhom inqas minn 3 xhur)

REYATAZ ma għandux jintuża fi tfal li għandhom inqas minn 3 xhur minhabba tħassib relatat mas-sigurtà speċjalment meta jitqies ir-riskju potenzjali ta' kernicterus.

Metodu ta' kif għandu jingħata:

Għal użu orali. Il-pazjent irid jibla' l-kapsuli shah.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fit-taqsimha 6.1.

REYATAZ huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2). REYATAZ ma' ritonavir huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.2).

L-għoti flimkien ma' simvastatin jew lovastatin (ara sezzjoni 4.5).

Il-kombinazzjoni tal-inibitur PDE5 sildenafil meta użat għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH - pulmonary arterial hypertension) biss (ara sezzjoni 4.5). Għal għoti flimkien ta' sildenafil għall-kura ta' disfunzjoni erettile, ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.5.

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' isoform CYP3A4 ta' cytochrome P450 u li għandhom meded terapewtiċi doġoq (eż., quetiapine, lurasidone, alfuzosin, astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil, triazolam, midazolam mogħtija mill-ħalq (għal midazolam parenterali, ara sezzjoni 4.5), lomitapide, u ergot alkaloids, b'mod partikolari ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylegonovine) (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' CYP3A4 minhabba l-potenzjal ta' telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza possibbli (eż., rifampicin, St. John's wort, apalutamide, encorafenib, ivosidenib, carbamazepine, phenobarbital u phenytoin) (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ma' prodotti li fihom grazoprevir, inkluż doża fissa kombinata ta' elbasvir/grazoprevir (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ma' doża fissa kombinata ta' glecaprevir/pibrentasvir (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-użu ta' REYATAZ flimkien ma' ritonavir f'dożi ta' iktar minn 100 mg darba kuljum ma' ġiex evalwat klinikament. L-użu ta' doži oghla ta' ritonavir jista' jbidel il-profil totali tas-sigurtà ta' atazanavir (effetti kardjaċi, iperbilirubinemja) u għalhekk mhux irrikmandat li jingħata. Hu biss meta atazanavir ma' ritonavir jingħata flimkien ma' efavirenz, li zieda fid-doża ta' ritonavir għal 200 mg darba kuljum tista' tiġi kkunsidrata. F'dan il-każ, monitoraġġ kliniku mill-qrib hu meħtieġ (ara Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott hawn taħt).

Pazjenti b'kondizzjonijiet ko-eżistenti

Indeboliment epatiku: Atazanavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied u zidiet fil-konċentrazzjoni tal-plażma ġew osservati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' REYATAZ ma' ġewx stabbiliti f'pazjenti b'mard tal-fwied preżenti sinifikanti. Pazjenti li jbatu minn epatite kronika B jew Ċ u kkurati b'tahlita ta' terapija antiretrovirali għandhom iktar riskju ta' reazzjonijiet avversi, epatiċi severi u potenzjalment fatali. F'każ ta' tahlita ta' terapija antiretrovirali għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li diġà jbatu minn mard tal-fwied, inkluż epatite attiva kronika, jista' jkollhom anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied aktar spiss waqt tahlita ta' terapija antiretrovirali u għandhom jiġu ċċekkjati skond il-prattika stabbilita. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-marda tal-fwied qed tiggrava f'dawn il-pazjenti, it-twaqqif jew l-interruzzjoni tal-kura għandu jiġi kkunsiderat.

Indeboliment renali: L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Madankollu, REYATAZ mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkunu fuq l-emoġjalisi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Titwil tal-QT: Fi studji kliniċi ġie osservat titwil mingħajr sintomi relatat mad-doża fl-intervall ta' PR bi REYATAZ. Għandha tintuża kawtela ma' prodotti mediċinali magħrufin li jinduċu prolongazzjonijiet PR. F'pazjenti li diġà għandhom problemi fit-trasmissjoni (bundle-branch tat-tieni grad jew oghla, atrijs-ventrikulari jew kumpless), REYATAZ għandu jintuża b'attenzjoni u biss jekk il-vantaġġi huma akbar mir-riskji (ara sezzjoni 5.1). Għandha tingħata attenzjoni partikulari meta REYATAZ ikun preskritt flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jżidu l-intervall QT u/jew f'pazjenti li diġà għandhom fatturi ta' riskju (bradikardja, QT kongenitali twila, żbilanċi ta' elettroliti (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3).

Pazjenti li jbatu minn emofilja: Hemm rapporti li pazjenti li jbatu minn emofilja tip A u B li ġew ikkurati b'inibituri ta' proteasi kellhom iktar fsada, inkluż ematomi u emartrosi spontanja fil-ġilda. Xi pazjenti ngħataw fattur VIII addizzjonali. F'iktar minn nofs il-każi rrapportati, il-kura b'inibituri ta' proteasi tkompletat jew reġġet bdiet jekk kienet twaqqfet. Ġiet osservata xi konnessjoni każwali għalkemm ma kienx spjegat kif taħdem. Għalhekk pazjenti li jbatu minn emofilja għandhom jiġu infurmati li jista' jkollhom aktar emorraġja.

Parametri tal-piż u metaboliċi

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-dem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-zieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-dem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Minn studji kliniċi sar magħruf li REYATAZ ma' ritonavir jikkaguna dislipidemja inqas qawwija minn lopinavir ma' ritonavir f'pazjenti li qatt ma kienu ttrattati fil-passat (Studju 138) jew f'pazjenti li kienu ttrattati fil-passat (Studju 045), (ara sezzjoni 5.1).

Iperbilirubinemja

Kien hemm livelli gholja riversibbli fil-bilirubin indirett (mhux konjugat) assoċjati ma' l-inibizzjoni tal-UDP-glucuronosil transferasi (UGT) f'pazjenti li ħadu REYATAZ (ara sezzjoni 4.8). Għandhom jiġu kkonsidrati, etjoloġiji alternattivi f'pazjenti li jiehdu REYATAZ, jekk il-pazjenti jkollhom żieda fit-transaminase tal-fwied assoċjati ma' bilirubin għoli. Tista' tiġi kkunsidrata terapija antiretrovirali oħra minflok REYATAZ jekk is-suffeġra jew ikterus sklerali ma jkunux aċċettabbli għal pazjent. M'għandiex titnaqqas id-doża ta' atazanavir għax dan jista' jikkaguna nuqqas fl-effett terapewtiku u fl-iżvilupp ta' rezistenza.

Indinavir huwa wkoll assoċjat ma' iperbilirubinemja indiretta (mhux konjugata) minħabba l-inibizzjoni ta' UGT. Tahlita ta' terapija ta' REYATAZ u indinavir ma gietx studjata u l-użu taż-żewġ mediċini flimkien mhux irrikmandat (ara sezzjoni 4.5).

L-irtirar ta' ritonavir biss taht kundizzjonijiet restrittivi

Il-kura standard rakkomandata hija REYATAZ imsaħħa b'ritonavir, li din tiżgura l-aqwa parametri farmakokinetiċi u livell ta' soppressjoni viroloġika.

L-irtirar ta' ritonavir mill-iskeda msahħa ta' REYATAZ mhuwiex rakkomandat, iżda jista' jiġi kkunsidrat f'pazjenti adulti fid-doża ta' 400 mg darba kuljum mal-ikel u biss taht il-kundizzjonijiet restrittivi kombinati li ġejjin:

- nuqqas ta' falliment viroloġiku preċedenti
- tagħbija virali mhux rilevabbli matul is-6 xhur ta' qabel taht l-iskeda attwali
- razez virali li ma jkunux qed iġorru mutazzjonijiet assoċjati ta' rezistenza għall-HIV (RAMs) għall-iskeda attwali.

REYATAZ mogħti mingħajr ritonavir ma għandux jiġi kkunsidrat f'pazjenti li jkunu qegħdin jiġu kkurati bi skeda bażika li jkun fiha tenofovir disoproxil u ma' mediċini konkomitanti oħra li jnaqqsu l-bijodisponibilità ta' atazanavir (ara sezzjoni 4.5 Fil-każ tal-irtirar ta' ritonavir mill-iskeda rakkomandata msahħa b'atazanavir) jew fil-każ li jiġi pperċepit li l-konformità se tkun diffiċli.

REYATAZ mogħti mingħajr ritonavir ma għandux jintuża fuq pazjenti li jkunu qegħdin jistennew tarbija peress li dan jista' jwassal għal espożizzjoni subottimali ta' tħassib partikolari għall-infezzjoni tal-omm u trażmissjoni vertikali.

Kolelitjażi

Kolelitjażi giet irrapportata f'pazjenti li kienu qed jirċievu REYATAZ (ara sezzjoni 4.8). Xi pazjenti kellhom bżonn ta' rikoveru l-isptar għal ġestjoni addizzjonali u xi wħud kellhom xi kumplikazzjonijiet. Jekk isehħu sinjali jew sintomi ta' kolelitjażi, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni temporanja jew inkella waqfien tal-kura.

Mard tal-kliewi kroniku

Waq t sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq, ġie rrapportat mard tal-kliewi kroniku f'pazjenti infettati bl-HIV ikkurati b'atazanavir, ma' jew mingħajr ritonavir. Studju ta' osservazzjoni prospettiv kbir wera assoċjazzjoni bejn inċidenza miżjuda ta' mard tal-kliewi kroniku u esponiment kumulattiv għal reġimen li jkun fih atazanavir/ritonavir f'pazjenti infettati bl-HIV b'eGFR li għall-bidu tkun normali. Din l-assoċjazzjoni giet osservata b'mod indipendenti mill-esponiment għal tenofovir disoproxil. Matul id-durata tal-kura għandu jinżamm monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-kliewi tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Nefrolitjażi

Nefrolitjażi giet irrapportata f'pazjenti li kienu qed jirċievu REYATAZ (ara sezzjoni 4.8). Xi pazjenti kellhom bżonn ta' rikoveru l-isptar għal ġestjoni addizzjonali u xi wħud kellhom xi

kumplikazzjonijiet. F'xi każijiet, nefrolitjażi kienet assoċjata ma' indeboliment renali akut jew ma' insuffiċjenza renali. Jekk isehhu sinjali jew sintomi ta' nefrolitjażi, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni temporanja jew inkella waqfien tal-kura.

Sindrome ta' riattivazzjoni ta' l-immunità

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja gravi meta jkunu qed jieħdu taħlita ta' terapija antiretrovirali (CART), tista' tkun ikkaġunata reazzjoni ta' infjammazzjoni għal patoġeni bla sintomi jew daww opportunistiċi residwali u din tista' tikkaguna kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, tali reazzjonijiet kienu osservati fl-ewwel ġimgħat jew xhur minn meta nbdiet il-CART. Eżempji rilevanti huma retinite taċ-ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite *Pneumocystis jirovecii*. Kull sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġi evalwat u għandha tinbeda kura meta jkun hemm bżonnha. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u l-epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jsehhu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Ostjonekrosi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li hi minn hafna fatturi (inklużi użu ta' corticosteroid, konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni gravi, indiċi tal-massa tal-ġisem oġġla), każi ta' ostjonekrosi ġew irrappurtati b'mod partikulari f'pazjenti bil-marda tal-HIV avvanzata u/jew espożizzjoni fit-tul għat-terapija antiretrovirali mħallta (CART). Il-pazjenti għandhom ikunu avżati sabiex ifittxu parir mediku jekk iħossu xi uġiġ fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà biex jiċċaqilqu.

Raxx u sindromi assoċjati

Normalment, ir-raxxijiet huma eruzzjonijiet tal-ġilda makulopapulari ħfief għal moderati li jsehhu fi żmien l-ewwel 3 ġimgħat minn meta tinbeda l-kura b'REYATAZ.

Is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzzjonijiet tossiċi tal-ġilda u s-sindromu ta' raxx dovut għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemici (DRESS - *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu REYATAZ. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija mis-sinjali u s-sintomi u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. REYATAZ għandu jitwaqqaf jekk jiżviluppa raxx sever.

L-aqwa riżultati fil-ġestjoni ta' dawn l-avvenimenti jiġu minn dijanjożi bikrija u interruzzjoni immedjata ta' kwalunkwe medicina sospetta. Jekk il-pazjent ikun żviluppa SJS jew DRESS assoċjati mal-użu ta' REYATAZ, REYATAZ ma jistax jergax jibda jingħata.

Prodotti mediċinali li ma jaqblux ma' din il-medicina

Il-kombinazzjoni ta' REYATAZ ma' atorvastatin mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess ħin ta' REYATAZ ma' nevirapine jew efavirenz mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Jekk l-għoti fl-istess ħin ta' REYATAZ ma' NNRTI ikun meħtieġ, tista' tkun meħtieġa żieda fid-doża kemm ta' REYATAZ kif ukoll ta' ritonavir għal 400 mg u 200 mg, rispettivament, f'kombinazzjoni ma' efavirenz b'monitoraġġ kliniku mill-qrib.

Atazanavir huwa prinċipalment metabolizzat minn CYP3A4. L-għoti fl-istess ħin ta' REYATAZ ma' prodotti mediċinali oħra li jstimulaw CYP3A4 mhux irrikmandat (ara sezzjoni 4.5).

Inibituri PDE5 użati għall-kura ta' disfunzjoni erettili: għandha tingħata attenzjoni partikolari meta jingħataw inibituri PDE5 (sildenafil, tadalafil, jew vardenafil) b'riċetta ta' tabib għall-kura ta' disfunzjoni erettili f'pazjenti li jirċievu REYATAZ. L-għoti fl-istess ħin ta' REYATAZ ma' dawn il-prodotti mediċinali huwa mistenni li jżid sostanzjalment il-konċentrazzjonijiet tagħhom u jista'

jirriżulta f'reazzjonijiet avversi assoċjati ma' PDE5 bħal pressjoni baxxa, tibdil fil-vista, u priapismu (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti fl-istess ħin ta' voriconazole u REYATAZ ma' ritonavir mhuwiex rakkomandat sakemm stima tal-benefiċċji/riskji ma tkunx tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.

Fil-maġġoranza tal-pazjenti, tnaqqis kemm fl-esponiment għal voriconazole u għal atazanavir huwa mistenni. F'għadd żgħir ta' pazjenti mingħajr allele CYP2C19 funzjonali, hu mistenni li jkun hemm żieda sinifikattiva fl-esponimenti għal voriconazole (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ta' REYATAZ/ritonavir u fluticasone jew glucocorticoids oħra li huma metabolizzati b'CYP3A4 mhux rakkomandat sakemm il-benefiċċju mistenni ma jkunx akbar mir-riskju ta' l-effetti sistematiċi ta' corticosteroid, inkluż is-sindrome ta' Cushing u t-trażżin adrenali (ara sezzjoni 4.5).

L-użu fl-istess ħin ta' salmeterol u REYATAZ jista' jirriżulta f'żieda fl-episodji kardjovaskulari avversi assoċjati ma' salmeterol. L-ghoti fl-istess ħin ta' salmeterol u REYATEZ mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-assorbiment ta' atazanavir jista' jonqos f'sitwazzjonijiet fejn il-pH fl-istonku jiżdied irrispettivament mill-kawża.

Amministrazzjoni fl-istess ħin ta' REYATAZ ma' inibituri proton pump m'hijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5). Jekk il-kombinazzjoni ta' REYATAZ ma' inibitur proton pump titqies bħala wahda inevitabbli, monitoraġġ kliniku mill-qrib huwa rakkomandat f'kombinazzjoni ma' żieda fid-doża ta' REYATAZ ta' 400 mg ma' 100 mg ta' ritonavir; id-doži ta' inibituri proton pump komparabbli ma' omeprazole 20 mg ma għandhomx jinqabżu.

L-ghoti flimkien ta' REYATAZ ma' kontraċettivi ormonali oħrajn li jkun fihom progestogens, ħlief norgestimate jew norethindrone ma ġiex studjat, u għalhekk għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjoni pedjatrika

Sigurtà

Prolongazzjoni asintomatika tal-intervall PR kienet aktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi milli fl-adulti. Imblokk AV asintomatiku tal-ewwel u t-tieni grad kien irrapportat f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8). Għandha tintuża kawtela ma' prodotti mediċinali magħrufin li jinduċu prolongazzjonijiet PR. F'pazjenti pedjatriċi bi problemi ta' konduzzjoni li kienu jeżistu minn qabel (imblokk atriiovaskulari tat-tieni grad jew oġġla jew imblokk kumpless tal-bundle-branch block), REYATAZ għandu jintuża b'kawtela u biss meta l-benefiċċji jiżbqu r-riskju. Huwa rakkomandat monitoraġġ kardijaku skont il-preżenza tar-riżultati kliniċi (eż. bradikardija).

Effikaċja

Atazanavir/ritonavir mhuwiex effettiv f'razez virali li jkun fihom mutazzjonijiet multipli ta' reżistenza.

Eċċipjenti

Lactose

Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza Lapp lactase, jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jingħataw dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Meta REYATAZ u ritonavir jingħataw flimkien, il-profil metaboliku ta' interazzjoni ta' ritonavir jista' jippredomina għax ritonavir huwa inibitur ta' CYP3A4 iktar qawwi minn atazanavir. Qabel ma tinbeda terapija ta' REYATAZ ma' ritonavir wiehed għandu jaqra s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ritonavir.

Atazanavir jiġi metabolizzat fil-fwied permezz ta' CYP3A4. Jinibixxi l-CYP3A4. Għalhekk, REYATAZ huwa kontra-indikat ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP3A4 u li għandhom indiċi terapewtiku limitat: quetiapine, lurasidone, alfuzosin, astemizole, terfenadine, cisapride, pimozone, quinidine, bepridil, triazolam, midazolam mogħti mill-ħalq, lomitapide, u alkaloidi ergot, partikolarment ergotamine u dihydroergotamine (ara sezzjoni 4.3).

L-għoti flimkien ta' REYATAZ ma' prodotti li fihom grazoprevir, inkluż doża fissa kombinata ta' elbasvir/grazoprevir huwa kontra-indikat minħabba ż-żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' grazoprevir u elbasvir u l-potenzjal għaż-żieda fir-riskju ta' żidiet fl-ALT assoċjati ma' konċentrazzjonijiet miżjuda ta' grazoprevir (ara sezzjoni 4.3). L-għoti flimkien ta' REYATAZ ma' doża fissa kombinata ta' glecaprevir/pibrentasvir huwa kontra-indikat minħabba ż-żieda potenzjali fir-riskju ta' żidiet fl-ALT minħabba żieda sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' glecaprevir u pibrentasvir (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjonijiet oħra

L-interazzjonijiet bejn atazanavir u prodotti mediċinali oħra huma elenkati fit-tabella ta' hawn isfel (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, l-ebda bidla bħala “↔”). Jekk ikunu disponibbli, intervalli ta' kunfidenza ta' 90 % (CI) jiġu muriġa f'parentesi. L-istudji ppreżentati f'Tabella 2 saru f'individwi b'saħħithom sakemm mhux innotat mod ieħor. Importanti, ħafna studji saru b'atazanavir mhux imsaħħaħ, li mhuwiex ir-regim rakkomandat ta' atazanavir (ara sezzjoni 4.4).

Jekk ikun hemm ġustifikazzjoni medika għall-irtirar ta' ritonavir taħt kundizzjonijiet restrittivi (ara sezzjoni 4.4), għandha tingħata attenzjoni speċjali lil interazzjonijiet ta' atazanavir li jistgħu jvarjaw fin-nuqqas ta' ritonavir (ara l-informazzjoni fit-Tabella 2 hawn taħt).

Interazzjonijiet bejn atazanavir u prodotti mediċinali oħra, inkluż dawk li għalihom l-għoti flimkien huwa kontra-indikat, huma elenkati fit-tabella hawn taħt:

Tabella 2: Interazzjonijiet bejn REYATAZ u prodotti mediċinali oħra

Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin
SUSTANZI KONTRA L-HCV		
Grazoprevir 200 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' Atazanavir: ↑43% (↑30% ↑57%) C_{max} ta' Atazanavir: ↑12% (↑1% ↑24%) C_{min} ta' Atazanavir: ↑23% (↑13% ↑134%) AUC ta' Grazoprevir: ↑958% (↑678% ↑1339%) C_{max} ta' Grazoprevir: ↑524% (↑342% ↑781%) C_{min} ta' Grazoprevir: ↑1064% (↑696% ↑1602%) Il-konċentrazzjonijiet ta' Grazoprevir żdiedu ħafna meta ngħata flimkien ma' atazanavir/ritonavir.	L-għoti flimkien ta' REYATAZ u elbasvir/grazoprevir huwa kontra-indikat minħabba żieda sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' grazoprevir u żieda potenzjali assoċjata fir-riskju ta' żieda fl-ALT (ara sezzjoni 4.3).
Elbasvir 50 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' Atazanavir: ↑7% (↓2% ↑17%) C_{max} ta' Atazanavir: ↑2% (↓4% ↑8%) C_{min} ta' Atazanavir: ↑15% (↑2% ↑29%) AUC ta' Elbasvir: ↑376% (↑307% ↑456%) C_{max} ta' Elbasvir: ↑315% (↑246% ↑397%) C_{min} ta' Elbasvir: ↑545% (↑451% ↑654%) Il-konċentrazzjonijiet ta' Elbasvir żdiedu meta ngħata flimkien ma' atazanavir/ritonavir.	

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg doża wahda* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' sofosbuvir : ↑40% (↑25% ↑57%) C_{max} ta' sofosbuvir: ↑29% (↑9% ↑52%) AUC ta' velpatasvir: ↑93% (↑58% ↑136%) C_{max} ta' velpatasvir: ↑29% (↑7% ↑56%) AUC ta' voxilaprevir: ↑331% (↑276% ↑393%) C_{max} ta' voxilaprevir: ↑342% (↑265% ↑435%) *Nuqqas ta' interazzjoni tal-farmakokinetika jammonta għal 70-143 % L-effett fuq l-esponiment għal atazanavir u ritonavir ma ġiex studjat. Mistenni: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni bejn REYATAZ/ritonavir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir huwa l-inibizzjoni ta' OATP1B, P-gp, u CYP3A.	L-ghoti flimkien ta' REYATAZ ma' prodotti li fihom voxilaprevir mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' voxilaprevir. L-ghoti flimkien ta' REYATAZ ma' kura li tinkludi voxilaprevir mhuwiex irrakkomandat.
Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum*)	AUC ta' glecaprevir: ↑553% (↑424% ↑714%) C_{max} ta' glecaprevir: ↑306% (↑215% ↑423%) C_{min} ta' glecaprevir: ↑1 330% (↑885% ↑1 970%) AUC ta' pibrentasvir: ↑64% (↑48% ↑82%) C_{max} ta' pibrentasvir: ↑29% (↑15% ↑45%) C_{min} ta' pibrentasvir: ↑129% (↑95% ↑168%) *Huwa rrapportat effett ta' atazanavir u ritonavir fuq l-ewwel doża ta' glecaprevir u pibrentasvir.	L-ghoti flimkien ta' REYATAZ ma' glecaprevir/pibrentasvir huwa kontra-indikat minhabba ż-zieda potenzjali fir-riskju ta' żidiet fl-ALT minhabba żieda sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' glecaprevir u pibrentasvir (ara sezzjoni 4.3).
ANTIPLEJTLITS		
Ticagrelor	Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	L-ghoti flimkien ta' REYATAZ ma' ticagrelor mhuwiex irrakkomandat minhabba żieda potenzjali fl-attività kontra l-plejtlits ta' ticagrelor.
Clopidogrel	Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	L-ghoti flimkien ma' clopidogrel mhuwiex irrakkomandat minhabba tnaqqis potenzjali fl-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.
Prasugrel	Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	Mhu mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża meta prasugrel jingħata flimkien ma' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir).

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTI-RETROVIRALI		
<i>Inibituri tal-protease:</i> L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ/ritonavir u inibituri oħrajn tal-protease ma ġiex studjat iżda huwa mistenni li jżid l-espożizzjoni għal inibituri oħrajn tal-protease. Għaldaqstant, l-ghoti fl-istess hin bħal dan mhuwiex rakkomandat.		
Ritonavir 100 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg darba kuljum) Studji mwettqa fuq pazjenti infettati bl-HIV.	AUC ta' Atazanavir: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)* C _{max} ta' Atazanavir: ↑120% (↑56% ↑211%)* C _{min} ta' Atazanavir: ↑713 % (↑359 % ↑1,339 %)* *F'analizi kombinata, atazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg (n = 33) tqabbel ma' atazanavir 400 mg mingħajr ritonavir (n = 28). Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni bejn atazanavir u ritonavir huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.	Ritonavir 100 mg darba kuljum jintuża bħala booster tal-farmakokinetika ta' atazanavir.
Indinavir	Indinavir hu assoċjat ma' iperbilirubinemija mhux konjugata indiretta minħabba l-inibizzjoni ta' UGT.	L-ghoti flimkien ta' REYATAZ u indinavir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
<i>Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)</i>		
Lamivudine 150 mg darbtejn kuljum + zidovudine 300 mg darbtejn kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)	Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine u zidovudine.	Fuq il-baži ta' dan it-tagħrif u minħabba li ritonavir mhuwiex mistenni li jkollu impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika tan-NRTIs, l-ghoti fl-istess hin ta' dawn il-prodotti medicinali u REYATAZ mhuwiex mistenni li jibdel b'mod sinifikanti l-espożizzjoni tal-prodotti medicinali mogħtija fl-istess hin.
Abacavir	L-ghoti fl-istess hin ta' abacavir u REYATAZ mhuwiex mistenni li jibdel b'mod sinifikanti l-espożizzjoni ta' abacavir.	
Didanosine (pilloli buffered) 200 mg/stavudine 40 mg, it-tnejn doża wahda (atazanavir 400 mg doża wahda)	Atazanavir, għoti fl-istess hin ma' ddI+d4T (fi stat sajjem) AUC ta' Atazanavir: ↓87 % (↓92 % ↓79 %) C _{max} ta' Atazanavir: ↓89 % (↓94 % ↓82 %) C _{min} ta' Atazanavir: ↓84 % (↓90 % ↓73 %) Atazanavir, iddożat siegħa wara ddI+d4T (fi stat sajjem) AUC ta' Atazanavir: ↔3 % (↓36 % ↑67 %) C _{max} ta' Atazanavir: ↑12 % (↓33 % ↑18 %) C _{min} ta' Atazanavir: ↔3 % (↓39 % ↑73 %) Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir naqsu ħafna meta nġhata fl-istess hin ma' didanosine (pilloli buffered) u stavudine. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa solubilità mnaqsa ta' atazanavir hekk kif tiżdied il-pH relatata mal-preżenza ta' sustanza kontra l-aċidi fil-pilloli buffered ta' didanosine. Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' didanosine u stavudine.	Didanosine għandu jittiehed fi stat sajjem sagħtejn wara t-teħid ta' REYATAZ mal-ikel. L-ghoti fl-istess hin ta' stavudine ma' REYATAZ mhuwiex mistenni li jibdel b'mod sinifikanti l-espożizzjoni ta' stavudine.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Didanosine (kapsuli miksijin b'mod enteriku) 400 mg doża wahda (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	Didanosine (mal-ikel) AUC ta' Didanosine: ↓34 % (↓41 % ↓27 %) C _{max} ta' Didanosine: ↓38 % (↓48 % ↓26 %) C _{min} ta' Didanosine: ↑25 % (↓8 % ↑69 %) Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir meta nġhata ma' didanosine miksi b'mod enteriku, iżda l-ghoti mal-ikel naqqas il-koncentrazzjonijiet ta' didanosine.	
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum) 300 mg tenofovir disoproxil fumarate huwa ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil. Studji mwettqa fuq pazjenti infettati bl-HIV	AUC ta' Atazanavir: ↓22 % (↓35 % ↓6 %) * C _{max} ta' Atazanavir: ↓16 % (↓30 % ↔0 %) * C _{min} ta' Atazanavir: ↓23 % (↓43 % ↑2 %) * * F'analizi kombinata minn bosta studji kliniċi, atazanavir/ritonavir 300/100 mg mogħti fl-istess hin ma' tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (n = 39) tqabbel ma' atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n = 33). L-effikaċja ta' REYATAZ/ritonavir f'kombinazzjoni ma' tenofovir disoproxil fumarate f'pazjenti li kienu diġà ħadu l-kura qabel, ġiet osservata fl-istudju kliniku 045 u f'pazjenti li qatt ma ħadu l-kura qabel fi studju kliniku 138 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni bejn atazanavir u tenofovir disoproxil fumarate mhux magħruf.	Meta jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil fumarate, huwa rakkomandat li REYATAZ 300 mg jingħata ma' ritonavir 100 mg u tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (kollha bħala doża unika mal-ikel).
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum) 300 mg tenofovir disoproxil fumarate huwa ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil.	AUC ta' Tenofovir disoproxil fumarate: ↑37 % (↑30 % ↑45 %) C _{max} ta' Tenofovir disoproxil fumarate: ↑34 % (↑20 % ↑51 %) C _{min} ta' Tenofovir disoproxil fumarate: ↑29 % (↑21 % ↑36 %)	Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil fumarate, inkluż disturbi renali.
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	Atazanavir (pm): kollha mogħtija mal-ikel AUC ta' Atazanavir: ↔0 % (↓9 % ↑10 %)* C _{max} ta' Atazanavir: ↑17 % (↑8 % ↑27 %)* C _{min} ta' Atazanavir: ↓42 % (↓51 % ↓31 %)*	L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz u REYATAZ mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Efavirenz 600 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 200 mg darba kuljum)	Atazanavir (pm): kollha mogħtija mal-ikel AUC ta' Atazanavir: ↔6 % (↓10 % ↑26 %)*/** C _{max} ta' Atazanavir: ↔9 % (↓5 % ↑26 %)*/** C _{min} ta' Atazanavir: ↔12 % (↓16 % ↑49 %)*/** *Meta mqabbel ma' REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum filgħaxija mingħajr efavirenz. Dan it-tnaqqis fis-C _{min} ta' atazanavir jista' jaffettwa b'mod negattiv l-effikaċja ta' atazanavir. Il-mekkaniżmu tal-interazzjoni ta' efavirenz/atazanavir huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4. **Fuq il-bażi ta' paragun storiku.	
Nevirapine 200 mg darbtejn kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum) Studju mwettaq fuq pazjenti infettati bl-HIV.	AUC ta' Nevirapine: ↑26 % (↑17 % ↑36 %) C _{max} ta' Nevirapine: ↑21 % (↑11 % ↑32 %) C _{min} ta' Nevirapine: ↑35 % (↑25 % ↑47 %) AUC ta' Atazanavir: ↓19 % (↓35 % ↑2 %)* C _{max} ta' Atazanavir: ↔2 % (↓15 % ↑24 %)* C _{min} ta' Atazanavir: ↓59 % (↓73 % ↓40 %)* *Meta mqabbel ma' REYATAZ 300 mg u ritonavir 100 mg mingħajr nevirapine. Dan it-tnaqqis fis-C _{min} ta' atazanavir jista' jaffettwa b'mod negattiv l-effikaċja ta' atazanavir. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni ta' nevirapine/atazanavir huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4.	L-ghoti fl-istess hin ta' nevirapine u REYATAZ mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
<i>Inibituri tal-Integrace</i>		
Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (atazanavir/ritonavir)	AUC ta' Raltegravir: ↑41 % C _{max} ta' Raltegravir: ↑24 % C _{12hr} ta' Raltegravir: ↑77 % Il-mekkaniżmu huwa inibizzjoni ta' UGT1A1.	L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ għal raltegravir.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTIBIJOTIČI		
Clarithromycin 500 mg darbtejn kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)	AUC ta' Clarithromycin: ↑94 % (↑75 % ↑116 %) C_{max} ta' Clarithromycin: ↑50 % (↑32 % ↑71 %) C_{min} ta' Clarithromycin: ↑160 % (↑135 % ↑188 %) 14-OH clarithromycin AUC ta' 14-OH clarithromycin: ↓70 % (↓74 % ↓66 %) C_{max} ta' 14-OH clarithromycin: ↓72 % (↓76 % ↓67 %) C_{min} ta' 14-OH clarithromycin: ↓62 % (↓66 % ↓58 %) AUC ta' Atazanavir: ↑28 % (↑16 % ↑43 %) C_{max} ta' Atazanavir: ↔6 % (↓7 % ↑20 %) C_{min} ta' Atazanavir: ↑91 % (↑66 % ↑121 %) Tnaqqis fid-doża ta' clarithromycin jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet subterapewtiċi ta' 14-OH clarithromycin. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni ta' clarithromycin/atazanavir huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.	Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar tnaqqis tad-doża; għaldaqstant, għandha tintuża l-kawtela jekk REYATAZ jingħata fl-istess hin ma' clarithromycin.
ANTIFUNGALI		
Ketoconazole 200 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)	Ma gie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir.	Ketoconazole u itraconazole għandhom jintużaw b'kawtela ma' REYATAZ/ritonavir, mhumiex rakkomandati doži għoljin ta' ketoconazole u itraconazole (>200 mg/kuljum).
Itraconazole	Bħal ketoconazole, itraconazole huwa inibitur qawwi kif ukoll substrat ta' CYP3A4.	
	Fuq il-baži ta' tagħrif miksub b'PIs oħra msahħa u ketoconazole, fejn l-AUC ta' ketoconazole wriet żieda ta' tliet darbiet iktar, REYATAZ/ritonavir huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet ta' ketoconazole jew itraconazole.	

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Voriconazole 200 mg darbtejn kuljum (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum) Individwi b'tal-anqas allele CYP2C19 funzjonali wiehed.	AUC ta' Voriconazole: ↓33 % (↓42 % ↓22 %) C _{max} ta' Voriconazole: ↓10 % (↓22 % ↓4 %) C _{min} ta' Voriconazole: ↓39 % (↓49 % ↓28 %) AUC ta' Atazanavir: ↓12 % (↓18 % ↓5 %) C _{max} ta' Atazanavir: ↓13 % (↓20 % ↓4 %) C _{min} ta' Atazanavir: ↓20 % (↓28 % ↓10 %) AUC ta' Ritonavir: ↓12 % (↓17 % ↓7 %) C _{max} ta' Ritonavir: ↓9 % (↓17 % ↔0 %) C _{min} ta' Ritonavir: ↓25 % (↓35 % ↓14 %) Fil-maġġoranza tal-pazjenti b'tal-anqas allele CYP2C19 funzjonali wiehed, hu mistenni li jkun hemm tnaqqis kemm fl-esponiment għal voriconazole u għal atazanavir.	L-ghoti fl-istess hin ta' voriconazole u REYATAZ ma' ritonavir mhuwiex rakkomandat sakemm valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju għall-pazjent ma tiġġustifikax l-użu ta' voriconazole (ara sezzjoni 4.4). Meta l-kura b'voriconazole tkun meħtieġa, il-ġenotip CYP2C19 tal-pazjent għandu jitwettaq jekk ikun vijabbli. Għalhekk, jekk il-kombinazzjoni ma tkunx tista' tiġi evitata, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin qed jingħataw skont l-istat ta' CYP2C19: - f'pazjenti b'tal-anqas allele CYP2C19 wiehed, monitoraġġ kliniku mill-qrib għat-telf tal-effikaċja kemm ta' voriconazole (sinjali kliniċi) u atazanavir (rispons viroloġiku) hu rakkomandat. - f'pazjenti mingħajr allele CYP2C19 funzjonali, monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju mill-qrib ta' każijiet avversi assoċjati ma' voriconazole hu rakkomandat. Jekk il-ġenotipar ma jkunx vijabbli, għandu jitwettaq monitoraġġ shih tas-sigurtà u l-effikaċja.
Voriconazole 50 mg darbtejn kuljum (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum) Individwi mingħajr allele CYP2C19 funzjonali.	AUC ta' Voriconazole: ↑561 % (↑451 % ↑699 %) C _{max} ta' Voriconazole: ↑438 % (↑355 % ↑539 %) C _{min} ta' Voriconazole: ↑765 % (↑571 % ↑1 020 %) AUC ta' Atazanavir: ↓20 % (↓35 % ↓3 %) C _{max} ta' Atazanavir: ↓19 % (↓34 % ↔0.2 %) C _{min} ta' Atazanavir: ↓31 % (↓46 % ↓13 %) AUC ta' Ritonavir: ↓11 % (↓20 % ↓1 %) C _{max} ta' Ritonavir: ↓11 % (↓24 % ↑4 %) C _{min} ta' Ritonavir: ↓19 % (↓35 % ↑1 %) F'għadd żgħir ta' pazjenti mingħajr allele CYP2C19 funzjonali, hu mistenni li jkun hemm żieda sinifikattiva fl-esponimenti għal voriconazole.	Jekk il-ġenotipar ma jkunx vijabbli, għandu jitwettaq monitoraġġ shih tas-sigurtà u l-effikaċja.
Fluconazole 200 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg darba kuljum)	Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir u fluconazole ma nbidlux b'mod sinifikanti meta REYATAZ/ritonavir ingħata fl-istess hin ma' fluconazole.	M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti għad-doża għal fluconazole u REYATAZ.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifabutin 150 mg darbtejn fil-ġimgħa (atazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' Rifabutin: ↑48 % (↑19 % ↑84 %)** C_{max} ta' Rifabutin: ↑149 % (↑103 % ↑206 %)** C_{min} ta' Rifabutin: ↑40 % (↑5 % ↑87 %)** AUC ta' 25-O-desacetyl-rifabutin: ↑990 % (↑714 % ↑1 361 %)** C_{max} ta' 25-O-desacetyl-rifabutin: ↑677 % (↑513 % ↑883 %)** C_{min} ta' 25-O-desacetyl-rifabutin: ↑1 045 % (↑715 % ↑1 510 %)** **Meta mqabbel ma' rifabutin 150 mg darba kuljum wahdu. Total ta' rifabutin u AUC ta' 25-O-desacetyl-rifabutin: ↑119 % (↑78 % ↑169 %). Fi studji li saru qabel, il-farmakokinetika ta' atazanavir ma nbidlitx minn rifabutin.	Meta jingħata ma' REYATAZ, id-doża rakkomandata ta' rifabutin hija ta' 150 mg 3 darbiet fil-ġimgħa fi ġranet fissi (pereżempju, it-Tnejn-l-Erbgħa-il-Ġimgħa). Hemm bżonn ta' aktar monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin li jinkludu newtopenija u uveite minħabba ż-żieda mistennija fl-espożizzjoni għal rifabutin. Aktar tnaqqis fid-doża ta' rifabutin għal 150 mg darbtejn fil-ġimgħa fi ġranet fissi huwa rakkomandat għal pazjenti li għalihom, id-doża ta' 150 mg 3 darbiet fil-ġimgħa mhijiex ittollerata. Wieħed għandu jzomm f'moħħu li d-doża ta' 150 mg darbtejn fil-ġimgħa tista' ma tippovdix l-aħjar espożizzjoni għal rifabutin, b'hekk tista' twassal għal riskju ta' reżistenza għal rifamycin u li l-kura ma tirnexxiex. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal REYATAZ.
Rifampicin	Rifampicin huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u ntweri li jikkawża tnaqqis ta' 72 % fl-AUC ta' atazanavir li jista' jirriżulta f'indeboliment viroloġiku u żvilupp ta' reżistenza. Matul it-tentattivi biex tingheleb l-espożizzjoni mnaqqs billi tiżdied id-doża ta' REYATAZ jew ta' inibituri oħrajn tal-protease b'ritonavir, ġiet osservata frekwenza għolja ta' reazzjonijiet tal-fwied.	Il-kombinazzjoni ta' rifampicin u REYATAZ hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
ANTIPSIKOTIĊI		
Quetiapine	Minħabba inibizzjoni ta' CYP3A4 minn REYATAZ, il-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jiżdiedu.	L-ghoti flimkien ta' quetiapine ma' REYATAZ huwa kontraindikata minħabba li REYATAZ jista' jżid it-tossicità relatata ma' quetiapine. Żieda fil-konċentrazzjoni ta' quetiapine fil-plasma jistgħu jwasslu għal koma (ara sezzjoni 4.3).
Lurasidone	REYATAZ huwa mistenni li jżid il-livelli ta' lurasidone fil-plasma minħabba inibizzjoni ta' CYP3A4.	L-ghoti flimkien ta' lurasidone ma' REYATAZ huwa kontraindikata għaliex dan jista' jżid it-tossicità relatata ma' lurasidone (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku		Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
SUSTANZI LI JNAQQSU L-AĊIDI			
Antagonisti tar-Ricettur H ₂			
Minghajr Tenofovir			Ghal pazjenti li mhux qed jiehdu tenofovir, jekk REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg u antagonisti ta' ricettur H ₂ jinghataw flimkien, m'għandhiex tinqabeż doża ekwivalenti għal famotidine 20 mg darbtejn kuljum. Jekk tkun meħtieġa doża oġhla ta' antagonista ta' ricettur ta' H ₂ (eż. famotidine 40 mg darbtejn kuljum jew ekwivalenti), tista' tiġi kkunsidrata zieda fid-doża ta' REYATAZ/ritonavir minn 300/100 mg għal 400/100 mg.
F'pazjenti infettati bl-HIV, b'atazanavir/ritonavir fid-doża rakkomandata ta' 300/100 mg darba kuljum			
Famotidine 20 mg darbtejn kuljum	AUC ta' Atazanavir: ↓18 % (↓25 % ↑1 %) C _{max} ta' Atazanavir: ↓20 % (↓32 % ↓7 %) C _{min} ta' Atazanavir: ↔1 % (↓16 % ↑18 %)		
Famotidine 40 mg darbtejn kuljum	AUC ta' Atazanavir: ↓23 % (↓32 % ↓14 %) C _{max} ta' Atazanavir: ↓23 % (↓33 % ↓12 %) C _{min} ta' Atazanavir: ↓20 % (↓31 % ↓8 %)		
F'voluntiera f'saħħithom b'atazanavir/ritonavir b'doża miżjuda ta' 400/100 mg darba kuljum			
Famotidine 40 mg darbtejn kuljum	AUC ta' Atazanavir: ↔3 % (↓14 % ↑22 %) C _{max} ta' Atazanavir: ↔2 % (↓13 % ↑8 %) C _{min} ta' Atazanavir: ↓14 % (↓32 % ↑8 %)		
B'Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum (ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil)			
F'pazjenti infettati bl-HIV, b'atazanavir/ritonavir bid-doża rakkomandata ta' 300/100 mg darba kuljum		Ghal pazjenti li jkun qeghdin jiehdu tenofovir disoproxil fumarate, jekk REYATAZ/ritonavir kemm ma' tenofovir disoproxil fumarate kif ukoll ma' antagonist ta' ricettur H ₂ jinghataw flimkien, hija rakkomandata zieda fid-doża ta' REYATAZ għal 400 mg ma' 100 mg ta' ritonavir. Doża ekwivalenti għal famotidine 40 mg darbtejn kuljum m'għandhiex tinqabeż.	
Famotidine 20 mg darbtejn kuljum	AUC ta' Atazanavir: ↓21% (↓34% ↓4%)* C _{max} ta' Atazanavir: ↓21 % (↓36 % ↓4 %)* C _{min} ta' Atazanavir: ↓19 % (↓37 % ↑5 %)*		
Famotidine 40 mg darbtejn kuljum	AUC ta' Atazanavir: ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* C _{max} ta' Atazanavir: ↓23% (↓36 % ↓8%)* C _{min} ta' Atazanavir: ↓25% (↓47% ↑7%)*		
F'pazjenti infettati bl-HIV, b'atazanavir/ritonavir f'doża miżjuda ta' 400/100 mg darba kuljum			
Famotidine 20 mg darbtejn kuljum	AUC ta' Atazanavir: ↑18 % (↑6.5 % ↑30 %)* C _{max} ta' Atazanavir: ↑18% (↑6.7% ↑31%)* C _{min} ta' Atazanavir: ↑24 % (↑10% ↑39%)*		
Famotidine 40 mg darbtejn kuljum	AUC ta' Atazanavir: ↔2.3% (↓13% ↑10%)* C _{max} ta' Atazanavir: ↔5% (↓17% ↑8.4%)* C _{min} ta' Atazanavir: ↔1.3% (↓10% ↑15%)*		
		* Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum u tenofovir disoproxil fumarate 300 mg kollha bħala doża waħda mal-ikel. Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg <i>minghajr tenofovir disoproxil fumarate</i> , il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir huma mistennija li jonqsu b'mod addizzjonali b'madwar 20 %.	
		Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa tnaqqis fis-solubilità ta' atazanavir hekk kif il-pH intragastriku jiżdied bl-imblokkaturi ta' H ₂ .	

Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Inibituri tal-proton pump		
Omeprazole 40 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	Atazanavir (am): sagħtejn wara omeprazole AUC ta' Atazanavir: ↓61% (↓65% ↓55%) C _{max} ta' Atazanavir: ↓66% (↓62% ↓49%) C _{min} ta' Atazanavir: ↓65% (↓71% ↓59%)	L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ ma' ritonavir u inibituri tal-proton pump mhuwiex rakkomandat. Jekk il-kombinazzjoni titqies inevitabbli, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku mill-qrib f'kombinazzjoni ma' zieda fid-doża ta' REYATAZ għal 400 mg ma' 100 mg ta' ritonavir; doži ta' inibituri tal-proton pump komparabbli ma' omeprazole 20 mg m'għandhomx jinqabżu (ara sezzjoni 4.4).
Omeprazole 20 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	Atazanavir (am): siegħa wara omeprazole AUC ta' Atazanavir: ↓30% (↓43% ↓14%)* C _{max} ta' Atazanavir: ↓31% (↓42% ↓17%)* C _{min} ta' Atazanavir: ↓31% (↓46% ↓12%)* * Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum. It-tnaqqis fl-AUC, fis-C _{max} , u fis-C _{min} ma ttaffix meta doża akbar ta' REYATAZ/ritonavir (400/100 mg darba kuljum) giet separata temporalment minn omeprazole bi 12-il siegħa. Għalkemm dan ma giex studjat, huma mistennija riżultati simili b'inibituri ta' proton pump oħrajn. Dan it-tnaqqis fl-espożizzjoni ta' atazanavir jista' jaffettwa b'mod negattiv l-effikaċja ta' atazanavir. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa solubilità mnaqqsa ta' atazanavir hekk kif il-pH intragastriku jiżdied b'inibituri tal-proton pump.	
Antaċidi		
Antaċidi u prodotti mediċinali li fihom buffers	Il-konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' atazanavir fil-plażma jistgħu jkunu l-konsegwenza ta' zieda fil-pH gastriku jekk antaċidi, inklużi prodotti mediċinali buffered jinghataw ma' REYATAZ.	REYATAZ għandu jingħata sagħtejn qabel jew siegħa wara antaċidi jew prodotti mediċinali buffered.
ANTAGONISTA ALPHA 1-ADRENORECEPTOR		
Alfuzosin	Potenzjal għal konċentrazzjonijiet miżjudin ta' alfuzosin li jistgħu jirriżultaw fi pressjoni baxxa. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa inibizzjoni ta' CYP3A4 minn REYATAZ u/jew ritonavir.	L-ghoti fl-istess hin ta' alfuzosin ma' REYATAZ mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.3)
ANTIKOAGULANTI		
Antikoagulanti orali b'azzjoni diretta (DOACs, direct-acting oral anticoagulants)		
Apixaban Rivaroxaban	Potenzjal għal konċentrazzjonijiet miżjuda ta' apixaban u rivaroxaban li jistgħu jirriżultaw f'riskju oghla ta' fsada. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 / u P-gp minn REYATAZ/ritonavir. Ritonavir huwa inibitur qawwi kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp. REYATAZ huwa inibitur ta' CYP3A4. L-inibizzjoni potenzjali ta' P-gp minn REYATAZ mhix magħrufa u ma tistax tiġi eskluża.	L-ghoti flimkien ta' apixaban jew rivaroxaban u REYATAZ ma' ritonavir mhuwiex rakkomandat.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Dabigatran	Potenzjal għal konċentrazzjonijiet miżjuda ta' dabigatran li jistgħu jirriżultaw f'riskju oghla ta' fsada. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' P-gp. Ritonavir huwa inibitur qawwi ta' P-gp. Inibizzjoni potenzjali ta' P-gp minn REYATAZ mhix magħrufa u ma tistax tiġi eskluża.	L-ghoti flimkien ta' dabigatran u REYATAZ ma' ritonavir mhuwiex rakkomandat.
Edoxaban	Potenzjal għal konċentrazzjonijiet miżjuda ta' edoxaban li jistgħu jirriżultaw f'riskju oghla ta' fsada. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' P-gp minn REYATAZ/ritonavir. Ritonavir huwa inibitur qawwi ta' P-gp. Inibizzjoni potenzjali ta' P-gp minn REYATAZ mhix magħrufa u ma tistax tiġi eskluża.	Eżerċita l-kawtela meta edoxaban jintuża ma' REYATAZ. Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjonijiet 4.2 u 4.5 tal-SmPC ta' edoxaban għal rakkomandazzjonijiet xierqa tad-dożaġġ ta' edoxaban għall-ghoti flimkien ma' inibituri ta' P-gp.
<i>Antagonisti tal-vitamina K</i>		
Warfarin	L-ghoti fl-istess hin ma' REYATAZ għandu l-potenzjal li jżid jew inaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' warfarin.	Huwa rakkomandat li l-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) jiġi mmonitorjat b'attenzjoni waqt kura b'REYATAZ speċjalment fil-bidu tat-terapija.
ANTIEPILETTIĊI		
Carbamazepine	REYATAZ jista' jżid il-livelli ta' carbamazepine fil-plasma minhabba inibizzjoni ta' CYP3A4. Minhabba l-effett induttiv ta' carbamazepine, tnaqqis fl-espożizzjoni għal REYATAZ ma jistax jiġi eliminat.	Carbamazepine f'kombinazzjoni ma' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) huwa kontraindikata minhabba r-riskju ta' telf tar-rispons viroloġiku u l-iżvilupp ta' reżistenza (ara sezzjoni 4.3). Għandu jiġi eżerċitat monitoraġġ bir-reqqa tar-rispons viroloġiku tal-pazjent.
Phenytoin, phenobarbital	Ritonavir jista' jnaqqas il-livelli ta' phenytoin u/jew ta' phenobarbital minhabba induzzjoni ta' CYP2C9 u ta' CYP2C19. Minhabba l-effett induttiv ta' phenytoin/phenobarbital, tnaqqis fl-espożizzjoni għal REYATAZ ma jistax jiġi eliminat.	Phenobarbital u phenytoin f'kombinazzjoni ma' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir), huma kontraindikati, minhabba r-riskju ta' telf tar-rispons viroloġiku u l-iżvilupp ta' reżistenza (ara sezzjoni 4.3). Għandu jiġi eżerċitat monitoraġġ bir-reqqa tar-rispons viroloġiku tal-pazjent.
Lamotrigine	L-ghoti flimkien ta' lamotrigine u REYATAZ/ritonavir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' lamotrigine fil-plasma minhabba l-induzzjoni ta' UGT1A4.	Lamotrigine għandu jintuża b'kawtela f'kombinazzjoni ma' REYATAZ/ritonavir. Jekk ikun hemm bżonn, immonitorja l-konċentrazzjonijiet ta' lamotrigine u aġġusta d-doża skont kif ikun meħtieġ.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTINEOPLASTIČI U IMMUNOSUPPRESSANTI		
<i>Antineoplastiċi</i>		
Apalutamide	Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4 b'apalutamide u inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir/ritonavir.	L-ghoti flimkien ma' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal ta' tnaqqis fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' atazanavir u ritonavir b'telf sussegwenti tar-rispons viroloġiku u reżistenza possibbli għall-klassi ta' inibituri tal-protease (ara sezzjoni 4.3). Barra minn hekk, il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' apalutamide jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' atazanavir/ritonavir, li jirriżulta fil-potenzjal għal avvenimenti avversi serji fosthom aċċessjoni.
Encorafenib	Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	L-ghoti flimkien ta' encorafenib ma' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal ta' telf ta' rispons viroloġiku, żvilupp ta' reżistenza, żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' encorafenib u r-riskju sussegwenti ta' avvenimenti avversi serji bħal titwil tal-intervall QT (ara sezzjoni 4.3).
Ivosidenib	Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	L-ghoti flimkien ta' ivosidenib ma' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal ta' telf ta' rispons viroloġiku, żvilupp ta' reżistenza, żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' ivosidenib u r-riskju sussegwenti ta' avvenimenti avversi serji bħal titwil tal-intervall QT (ara sezzjoni 4.3).
Irinotecan	Atazanavir jimpedixxi l-UGT u jista' jinterferixxi mal-metaboliżmu ta' irinotecan, li jirriżulta f'effetti tossiċi miżjuda ta' irinotecan.	Jekk REYATAZ jingħata fl-istess hin ma' irinotecan, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal episodji avversi relatati ma' irinotecan.
<i>Immunosuppressanti</i>		
Cyclosporin Tacrolimus Sirolimus	Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-immunosuppressanti jistgħu jiżdiedu meta jingħataw fl-istess hin ma' REYATAZ minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4.	Huwa rakkomandat monitoraġġ aktar frekwenti tal-konċentrazzjoni terapewtika ta' dawn il-prodotti medicinali sakemm il-livelli fil-plażma jkunu ġew stabbilizzati.

Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
SUSTANZI KARDJOVASKULARI		
<i>Antiarritmiċi</i>		
Amiodarone, Systemic lidocaine, Quinidine	Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn is-sustanzi antiarritmiċi jistgħu jiġdiedu meta jingħataw fl-istess hin ma' REYATAZ. Il-mekkaniżmu ta' amiodarone jew interazzjoni sistemika ta' lidocaine/atazanavir hija l-inibizzjoni ta' CYP3A. Quinidine għandu perjodu terapewtiku dejjaq u huwa kontraindikata minhabba l-inibizzjoni potenzjali ta' CYP3A minn REYATAZ.	Hija meħtieġa l-kawtela u huwa rakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika meta disponibbli. L-użu fl-istess hin ta' quinidine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<i>Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju</i>		
Bepiridil	REYATAZ m'għandux jintuża f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP3A4 u li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq.	L-ghoti fl-istess hin ma' bepridil huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)
Diltiazem 180 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)	AUC ta' Diltiazem: ↑125 % (↑109 % ↑141 %) C_{max} ta' Diltiazem: ↑98 % (↑78 % ↑119 %) C_{min} ta' Diltiazem: ↑142 % (↑114 % ↑173 %) AUC ta' Desacetyl-diltiazem: ↑165 % (↑145 % ↑187 %) C_{max} ta' Desacetyl-diltiazem: ↑172 % (↑144 % ↑203 %) C_{min} ta' Desacetyl-diltiazem: ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Ma gie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir. Kien hemm żieda fl-intervall massimu ta' PR meta mqabbel ma' atazanavir waħdu. L-ghoti fl-istess hin ta' diltiazem u REYATAZ/ritonavir ma giex studjat. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni ta' diltiazem/atazanavir huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.	Huwa rakkomandat tnaqqis inizjali tad-doża ta' diltiazem b'50 %, b'titrazzjoni sussegwenti kif meħtieġ u monitoraġġ tal-ECG.
Verapamil	Il-konċentrazzjonijiet ta' verapamil fis-serum jistgħu jiġdiedu b'REYATAZ minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4.	Għandha tintuża kawtela meta verapamil jingħata fl-istess hin ma' REYATAZ.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
KORTIKOSTEROJDI		
Dexamethasone u kortikosteroidi oħrajn (il-modi kollha kif jittiehed il-prodott)	L-ghoti flimkien ma' dexamethasone jew kortikosteroidi oħra li jinduċu CYP3A jista' jirriżulta f'telf tal-effett terapewtiku ta' REYATAZ u l-iżvilupp tar-reżistenza għal atazanvir u/jew ritonavir. Għandhom jiġu kkunsidrati kortikosteroidi alternattivi. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4 permezz ta' dexamethasone u l-inibizzjoni ta' CYP3A4 permezz ta' atazanvir u/jew ritonavir.	L-ghoti flimkien ma' kortikosteroidi (il-modi kollha kif jittiehed il-prodott) metabolizzati minn CYP3A, b'mod partikolari għall-użu fit-tul, jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw effetti ta' kortikosteroidi sistemici fosthom is-sindromu ta' Cushing u soppressjoni adrenalni. Il-benefiċċju potenzjali tat-trattament kontra r-riskju ta' effetti ta' kortikosteroidi sistemici għandu jiġi kkunsidrat. Għall-ghoti flimkien ta' kortikosteroidi mogħtija mill-ġilda li huma sensittivi għall-inibizzjoni ta' CYP3A, ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-kortikosteroidi għall-kundizzjoni jew l-użi li jżidu l-assorbiment sistemiku tiegħu.
Fluticasone propionate li jingħata minn ġol-imnieher 50 µg 4 darbiet kuljum għal 7 ijiem (ritonavir 100 mg kapsuli darbtejn kuljum) U Kortikosteroidi li Jittiehdu man-Nifs/mill-Imnieher	Il-livelli ta' fluticasone propionate fil-plażma żdiedu b'mod sinifikanti, filwaqt li l-livelli intrinziċi tal-cortisol naqsu b'madwar 86 % (90 % intervall ta' fiduċja 82-89 %). Jistgħu jkunu mistennija livelli akbar meta fluticasone propionate jittiehed man-nifs. Effetti ta' kortikosteroidi sistemici fosthom is-sindrome ta' Cushing u suppressjoni adrenalni ġew irrappurtati f'pazjenti li rċievu ritonavir u ħadu fluticasone propionate man-nifs jew mill-imnieher; dan jista' jseħh ukoll b'kortikosteroidi oħrajn metabolizzati permezz tal-passaġġ ta' P450 3A, eż. budesonide. L-effetti ta' espożizzjoni sistemika għolja għal fluticasone fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma għadhom mhumieks magħrufa. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4. L-użu fl-istess hin ta' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) u Kortikosteroidi li Jittiehdu man-Nifs/mill-Imnieher oħra huwa mistenni li jipproduċi l-istess effetti.	L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ/ritonavir u dawn il-glukokortikoidi metabolizzati b'CYP3A4 mhuwiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-kura ma jkunx jiżboq ir-riskju ta' effetti sistemici mill-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoidi b'monitoraġġ mill-qrib tal-effetti lokali u sistemici jew bidla għal glukokortikoidi, li mhuwiex substrat għal CYP3A4 (eż., beclomethasone). Barra minn hekk, f'każ ta' twaqqif tal-glukokortikoidi, jista' jkun hemm bżonn li jsir tnaqqis progressiv tad-doża fuq perjodu itwal. L-użu fl-istess hin ta' Kortikosteroidi li Jittiehdu man-Nifs/mill-Imnieher u REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' kortikosteroidi li Jittiehdu man-Nifs/mill-Imnieher. Uża b'attenzjoni. Ikkunsidra alternattivi għal Kortikosteroidi li Jittiehdu man-Nifs/mill-Imnieher, b'mod partikolari għal użu fit-tul.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
DISFUNZJONI TAL-EREZZJONI		
<i>Inibituri tal-PDE5</i>		
Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Sildenafil, tadalafil, u vardenafil huma metabolizzati minn CYP3A4. L-ghoti fl-istess hin ma' REYATAZ jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet akbar tal-inibitur PDE5 u žieda fl-episodji avversi relatati ma' inibitur PDE5, fosthom pressjoni baxxa, bidliet viżwali, u prijapiżmu. Il-mekkanizmu ta' din l-interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.	Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar dawn l-effetti sekondarji li jista' jkun hemm meta jintużaw inibituri PDE5 għal disfunzjoni erettili b'REYATAZ (ara sezzjoni 4.4). Ara wkoll PRESSJONI GHOLJA ARTERJALI PULMONARI f'din it-tabella għal aktar informazzjoni dwar l-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ u sildenafil.
ANTAGONISTI TAR-RİĊETTUR TAL-ORMON LI JIRRILAXXA GONADOTROPIN (GnRH)		
Elagolix	Il-mekkanizmu ta' interazzjoni huwa antiċipat li jżid l-esponiment għal elagolix fil-preżenza tal-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	L-użu fl-istess hin ta' elagolix 200 mg darbtejn kuljum ma' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) għal aktar minn xahar mhuwiex irrakkomandat minhabba r-riskju potenzjali ta' avvenimenti avversi bħal telf ta' għadam u židiet fit-transaminases tal-fwied. Illimita l-użu fl-istess hin ta' elagolix 150 mg darba kuljum ma' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) għal 6 xhur.
INIBITURI TAL-KINASE		
Fostamatinib	Il-mekkanizmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	L-użu fl-istess hin ta' fostamatinib ma' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) jista' jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' R406, il-metabolit attiv ta' fostamatinib. Immonitorja għal tossiċitajiet tal-esponiment għal R406 li jirriżultaw f'avvenimenti avversi relatati mad-doża bħal epatotossicità u newtrogenija. Jista' jkun meħtiġ li titnaqqas id-doża ta' fostamatinib.
PRODOTTI MILL-HXEJJEX		
St. John's wort (Hypericum perforatum)	L-użu fl-istess hin ta' St. John's wort ma' REYATAZ jista' jkun mistenni li jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-livelli ta' atazanavir fil-plażma. Dan l-effett jista' jkun minhabba induzzjoni ta' CYP3A4. Hemm riskju ta' telf tal-effett terapewtiku u ta' żvilupp ta' reżistenza (ara sezzjoni 4.3).	L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ ma' prodotti li fihom St. John's wort huwa kontraindikata.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
KONTRAĊETTIVI ORMONALI		
Ethinylestradiol 25 µg + norgestimate (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' Ethinylestradiol: ↓19 % (↓25 % ↓13 %) C_{max} ta' Ethinylestradiol: ↓16 % (↓26 % ↓5 %) C_{min} ta' Ethinylestradiol: ↓37 % (↓45 % ↓29 %) AUC ta' Norgestimate: ↑85 % (↑67 % ↑105 %) C_{max} ta' Norgestimate: ↑68 % (↑51 % ↑88 %) C_{min} ta' Norgestimate: ↑102 % (↑77 % ↑131 %) Filwaqt li l-konċentrazzjoni ta' ethinylestradiol żdiedet ma' atazanavir mogħti waħdu, minhabba l-inibizzjoni kemm ta' UGT kif ukoll ta' CYP3A4 minn atazanavir, l-effett nett ta' atazanavir/ritonavir huwa tnaqqis fil-livelli ta' ethinylestradiol minhabba l-effett ta' induzzjoni ta' ritonavir. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' progestin tista' twassal għal effetti sekondarji relatati (eż., reżistenza għall-insulina, dislipidemija, akne u tikek fuq il-ġilda), b'hekk possibbilment tista' taffettwa l-konformità.	Jekk jingħata kontraċettiv orali ma' REYATAZ/ritonavir, huwa rakkomandat li l-kontraċettiv orali jkollu mill-inqas 30 µg ta' ethinylestradiol u li l-pazjenta tiġi mfakkra b'konformità stretta ma' dan il-kors ta' dożaġġ ta' kontraċezzjoni. L-ghoti flimkien ta' REYATAZ/ritonavir ma' kontraċettivi ormonali ohrajn li jkun fihom progestogens, hliet norgestimate ma' ġiex studjat, u għalhekk għandu jiġi evitat. Huwa rakkomandat metodu alternattiv affidabbli ta' kontraċezzjoni.
Ethinylestradiol 35 µg + norethindrone (atazanavir 400 mg darba kuljum)	AUC ta' Ethinylestradiol: ↑48 % (↑31 % ↑68 %) C_{max} ta' Ethinylestradiol: ↑15 % (↓1 % ↑32 %) C_{min} ta' Ethinylestradiol: ↑91 % (↑57 % ↑133 %) AUC ta' Norethindrone: ↑110 % (↑68 % ↑162 %) C_{max} ta' Norethindrone: ↑67 % (↑42 % ↑196 %) C_{min} ta' Norethindrone: ↑262 % (↑157 % ↑409 %) Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' progestin tista' twassal għal effetti sekondarji relatati (eż., reżistenza għall-insulina, dislipidemija, akne u tikek fuq il-ġilda), b'hekk possibbilment tista' taffettwa l-konformità.	
SUSTANZI LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI		
<i>Inibituri ta' HMG-CoA reductase</i>		
Simvastatin Lovastatin	Simvastatin u lovastatin jiddependu ħafna fuq CYP3A4 għall-metaboliżmu tagħhom u l-ghoti fl-istess hin tagħhom ma' REYATAZ jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet miżjudi.	L-ghoti flimkien ta' simvastatin jew lovastatin ma' REYATAZ huwa kontraindikati minhabba riskju miżjud ta' mijopatija inkluz rhabdomijolizi (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Atorvastatin	Ir-riskju ta' mijopatija li tinkludi rabdomijolizi jista' jizzied ukoll b'atorvastatin, li wkoll jiġi metabolizzat minn CYP3A4.	L-ghoti flimkien ta' atorvastatin ma' REYATAZ mhuwiex rakkomandat. Jekk l-użu ta' atorvastatin jiġi kkunsidrat li hu strettament meħtieġ, l-inqas doża possibbli ta' atorvastatin għandha tingħata b'monitoraġġ bir-regqa tas-sigurtà (ara sezzjoni 4.4).
Pravastatin Fluvastatin	Għalkemm ma ġiex studjat, hemm potenzjal għal żieda fl-esponiment għal pravastatin or fluvastatin meta jingħataw flimkien ma' inibituri tal-protease. Pravastatin mhuwiex metabolizzat minn CYP3A4. Fluvastatin hu parzjalment metabolizzat minn CYP2C9.	Għandha tintuża l-kawtela.
<i>Sustanzi oħra li jimmodifikaw il-lipidi</i>		
Lomitapide	Lomitapide jiddependi hafna fuq CYP3A4 għall-metaboliżmu u l-ghoti flimkien tiegħu ma' REYATAZ ma' ritonavir jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet miżjudi.	L-ghoti flimkien ta' lomitapide u REYATAZ ma' ritonavir huwa kontraindikata minhabba riskju potenzjali ta' livelli miżjuda sinifikanti ta' transaminase u epatotossicità (ara sezzjoni 4.3).
AGONISTI BETA LI JITTIEHDU MAN-NIFS		
Salmeterol	L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet miżjudi ta' salmeterol u żieda fl-episodji avversi assoċjati ma' salmeterol. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir/ritonavir.	L-ghoti fl-istess hin ta' salmeterol ma' REYATAZ mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
OPJOJDI		
Buprenorphine, darba kuljum, doża ta' manteniment stabbli (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' Buprenorphine: ↑67 % C _{max} ta' Buprenorphine: ↑37 % C _{min} ta' Buprenorphine: ↑69 % AUC ta' Norbuprenorphine: ↑105 % C _{max} ta' Norbuprenorphine: ↑61 % C _{min} ta' Norbuprenorphine: ↑101 % Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 u UGT1A1. Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir (meta ngħata ma' ritonavir) ma kinux affettwati b'mod sinifikanti.	L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ ma' ritonavir jitlob monitoraġġ kliniku għal effetti ta' sedazzjoni u konossittivi. Jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' buprenorphine.
Methadone, doża ta' manteniment stabbli (atazanavir 400 mg darba kuljum)	Ma ġie osservat ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' methadone. Minhabba li ġie osservat li doża baxxa ta' ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) m'għandha l-ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' methadone, mhi mistennija l-ebda interazzjoni jekk il-methadone jingħata fl-istess hin ma' REYATAZ, fuq il-bażi ta' dan it-tagħrif.	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża jekk methadone jingħata fl-istess hin ma' REYATAZ.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
PRESSJONI GHOLJA ARTERJALI PULMONARI		
<i>Inibituri PDE5</i>		
Sildenafil	L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ jista' jirrizulta f'koncentrazzjonijiet miżjudin tal-inibitur PDE5 u zieda fl-episodji avversi assoċjati mal-inibitur PDE5. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir/ritonavir.	Doża sikura u effettiva f'kombinazzjoni ma' REYATAZ għadha ma gietx stabbilita għal sildenafil meta użat biex jikkura pressjoni għolja arterjali pulmonari. Sildenafil, meta użat għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari, mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.3).
SEDATTIVI		
<i>Benzodiazepines</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam u triazolam jiġu metabolizzati b'mod estensiv minn CYP3A4. L-ghoti fl-istess hin ma' REYATAZ jista' jikkawża zieda kbira fil-koncentrazzjoni ta' dawn il-benzodiazepines. Ma saru l-ebda studji dwar l-interazzjonijiet meta REYATAZ jingħata fl-istess hin ma' benzodiazepines. Fuq il-bażi tat-tagħrif għal inibituri oħrajn ta' CYP3A4, il-koncentrazzjonijiet ta' midazolam fil-plażma huma mistennija li jkunu ferm ogħla meta midazolam jingħata mill-halq. Tagħrif mill-użu fl-istess hin ta' midazolam parenterali ma' inibituri oħrajn tal-protease jissuġġerixxi zieda possibbli ta' 3-4 darbiet fil-livelli ta' midazolam fil-plażma.	L-ghoti flimkien ta' REYATAZ ma' triazolam jew midazolam mogħti mill-halq huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3), filwaqt li għandha tintuża kawtela meta REYATAZ jingħata fl-istess hin ma' midazolam parenterali. Jekk REYATAZ jingħata fl-istess hin ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f'taqsimat tal-kura intensiva (ICU) jew f'ambjent simili li jiżgura monitoraġġ kliniku mill-qrib u mmanigġjar mediku xieraq f'każ ta' qtugħ ta' nifs u/jew sedazzjoni mtawla. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża għal midazolam, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.

Fil-każ li ritonavir jiġi rtirat mill-iskeda rakkomandata msahħa b'atazanavir (ara sezzjoni 4.4)

Japplikaw l-istess rakkomandazzjonijiet għal interazzjonijiet bejn il-medicini hliet:

- li l-ghoti flimkien mhux rakkomandat ma' tenofovir, inibituri tal-pompa tal-proton, u buprenorphine u kontraindikata ma' carbamazepine, phenytoin u phenobarbital.
- li l-ghoti flimkien ma' famotidine mhuwiex rakkomandat iżda jekk ikun meħtieġ, atazanavir mingħajr ritonavir għandu jingħata jew sagħtejn wara famotidine jew 12-il siegħa qabel. L-ebda doża unika ta' famotidine ma għandha taqbeż 20 mg, u d-doża totali ta' kuljum ta' famotidine ma għadhiex taqbeż 40 mg.
- irid jiġi kkunsidrat li:
 - l-ghoti flimkien ta' apixaban, dabigatran, jew rivaroxaban u REYATAZ mingħajr ritonavir jista' jaffettwa l-koncentrazzjonijiet ta' apixaban, dabigatran, jew rivaroxaban
 - l-ghoti flimkien ta' voriconazole u REYATAZ mingħajr ritonavir jista' jaffettwa l-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir
 - l-ghoti flimkien ta' fluticasone u REYATAZ mingħajr ritonavir jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' fluticasone meta mqabbla ma' fluticasone mogħti waħdu,
 - jekk ma' REYATAZ mingħajr ritonavir jingħata kontraċettivi orali, huwa rakkomandat li l-kontraċettivi orali ma jkunx fih aktar minn 30 µg ta' ethinyloestradiol
 - ma hemmx bżonn aġġustament fid-doża ta' lamotrigine

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' *data* dwar l-użu waqt it-tqala (iktar minn 2 000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda zieda fit-tossiċità malformattiva ta' atazanavir ta' atazanavir. Barra minn hekk, studji f'animali ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' REYATAZ jista' jkun ikkunsidrat waqt it-tqala, jekk hemm il-bżonn għalih.

Fi prova klinika AI424-182, REYATAZ/ritonavir (300/100 mg jew 400/100 mg) f'kombinazzjoni ma' zidovudine/lamivudine ngħata lil 41 mara tqila matul it-tieni u t-tielet trimestru. Sitta mill-20 (30 %) mara li kienu fuq REYATAZ/ritonavir 300/100 mg u 13 mill-21 (62 %) mara li kienu fuq REYATAZ/ritonavir 400/100 mg esperjenzaw iperbilrubinemija ta' skala 3 sa 4. Ma kien hemm l-ebda każ ta' aċidożi lattika fil-prova klinika AI424-182.

L-istudju vvaluta 40 tarbija li rċevew kura profilattika antiretrovirali (li ma kinitx tinkludi REYATEZ) u kienu negattivi għal HIV-1 DNA fil-ħin tal-għoti u/jew matul l-ewwel 6 xhur wara t-twelid. Tlieta mill-20 tarbija (15 %) imwielda minn nisa kkurati b'REYATAZ/ritonavir 300/100 mg u erbgħa minn 20 tarbija (20 %) twieldu lil nisa kkurati bi REYATAZ/ritonavir 400/100 mg esperjenzaw bilirubin ta' skala 3-4. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' suffeġra patoloġika u sitta mill-40 tarbija f'dan l-istudju rċevew fototerapija għal massimu ta' 4 ijiem. Ma kien hemm l-ebda każ irrappurtat ta' kernicterus fi trabi tat-twelid.

Għal rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ, ara sezzjoni 4.2 u għal dejta farmakokinetika ara sezzjoni 5.2.

Mhux magħruf jekk meta REYATAZ ma' ritonavir jingħata lil mara tqila, dan iżid l-iperbilirubinemija u jwassalx għal kernicterus fi trabi tat-twelid u fi tfal żgħar. Matul iż-żmien ta' qabel it-twelid, għandu jitqies li jsir aktar kontroll.

Treddigh

Atazanavir instab fil-halib tas-sider tal-bniedem. Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

Fi studju mhux kliniku tal-fertilità jew ta' żvilupp embrijoniku bikri fil-firien, atazanavir bidel iċ-ċiklu sesswali tagħhom mingħajr l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom ikunu nfurmati li għie rrapportat sturdament waqt li wiehed kien qed jiehdu kura b'REYATAZ (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

REYATAZ għie evalwat għas-sigurtà bħala terapija mogħtija flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra fi provi kliniċi kkontrollati f'1,806 pazjenti adulti li hađu REYATAZ 400 mg darba kuljum (1,151 pazjent, b'tul ta' żmien medjan ta' 52 ġimgħa u b'tul ta' żmien massimu ta' 152 ġimgħa) jew REYATAZ 300 mg b'ritonavir 100 mg darba kuljum (655 pazjent, tul ta' żmien medjan ta' 96 ġimgħa u b'tul ta' żmien medjan ta' 108 ġimgħa).

Ir-reazzjonijiet avversi kienu konsistenti bejn pazjenti li ħadu REYATAZ 400 mg u pazjenti li ħadu REYATAZ 300 mg ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, ħlief għas-suffejra u livelli għolja ta' bilirubin li ġew irrapportati aktar ta' spiss f'pazjenti li ħadu REYATAZ b'ritonavir.

Fost il-pazjenti li ħadu REYATAZ 400 mg darba kuljum jew REYATAZ 300 mg ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, l-uniċi reazzjonijiet avversi ta' xi severità li ġew irrapportati b'mod komuni ħafna li għall-inqas kien possibbli li kellhom x'jaqsmu mat-terapija li kienet tinkludi REYATAZ u wieħed jew iktar NRTIs kienu nawsja (20 %), dijarrea (10 %) u suffejra (13 %). Fost il-pazjenti li ħadu REYATAZ 300 mg ma' ritonavir 100 mg, il-frekwenza tas-suffejra kienet ta' 19 %. Fil-maġġoranza tal-każijiet, is-suffejra kienet irrapurtata fi ftit jiem sa ftit xhur minn meta nbdiet il-kura (ara sezzjoni 4.4).

Waqt sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq, ġie rrapportat mard tal-kliewi kroniku f'pazjenti infettati bl-HIV ikkurati b'atazanavir, ma' jew mingħajr ritonavir. Studju ta' osservazzjoni prospettiv kbir wera assoċjazzjoni bejn inċidenza miżjuda ta' mard tal-kliewi kroniku u esponiment kumulattiv għal reġimen li jkun fih atazanavir/ritonavir f'pazjenti infettati bl-HIV b'eGFR li għall-bidu tkun normali. Din l-assoċjazzjoni ġiet osservata b'mod indipendenti mill-esponiment għal tenofovir disoproxil. Matul id-durata tal-kura għandu jinżamm monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-kliewi tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Valutazzjoni ta' reazzjonijiet avversi għal REYATAZ hija bbażata fuq dejta tas-sigurtà minn studji kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-frekwenza hija definita bl-użu ta' din il-konvenzjoni: komuni (ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji.

<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>	mhux komuni: sensittività eċċessiva
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	mhux komuni: tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, anoreksja, żieda fl-aptit
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	mhux komuni: dipressjoni, disorjentament, ansjetà, nuqqas ta' rqaq, disturb fl-irqaq, ħolm mhux normali
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	komuni: uġiġħ ta' ras; mhux komuni: newropatija periferali, sinkope, amnesija, sturdament, ħedla, disgwesja
<i>Disturbi fl-għajnejn:</i>	komuni: icterus fl-għajnejn
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	mhux komuni: torsades de pointes ^a rari: titwil tal-QTc ^a , edema, palpitazzjonijiet
<i>Disturbi vaskulari:</i>	mhux komuni: pressjoni għolja
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	mhux komuni: dispneja
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	komuni: rimettar, dijarrea, uġiġħ addominali, dardir, dispepsja; mhux komuni: pankreatite, gastrite, distensjoni addominali, stomatite aphthous, gass fl-istonku, ħalq xott
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	komuni: suffejra; mhux komuni: epatite, kolelitjażi ^a , kolestaži ^a ; rari: epatosplenomegalija, kolecistite ^a
<i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda:</i>	komuni: raxx; mhux komuni: eritema multiforme ^{a,b} , eruzzjonijiet tossiċi tal-gilda ^{a,b} , sindromu ta' raxx dovut għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemici (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) ^{a,b} , angjoedema ^a , urtikarja, alopeċja, ħakk; rari: is-sindromu ta' Stevens-Johnson ^{a,b} , raxx bl-inafet, ekżema, vażodilazzjoni

<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	mhux komuni: atrofiġa tal-muskoli, artralġja, uġiġ fil-muskoli; rari: mijopatija
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria:</i>	mhux komuni: nefrolitjażi, ematurja, proteinurja, pollakurja; nefrite interstizjali, mard tal-kliwi kroniku ^a ; rari: uġiġ fil-kliwi
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	mhux komuni: ginekomastja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	komuni: għeja; mhux komuni: uġiġ fis-sider, telqa, deni, astenja; rari: disturbi fil-mixi

^a Dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew identifikati permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, madankollu l-frekwenzi ġew stmati minn kalkolazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal REYATAZ fi provi kliniċi randomizzati u kkontrollati u fi provi kliniċi disponibbli oħrajn (n=2,321).

^b Ara d-deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula għal aktar dettalji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza gravi ta' immunità fl-istess żmien li bdew taħlita ta' terapija antiretrovirali (CART), tista' tinholoq reazzjoni ta' infjammazzjoni għall-infezzjonijiet bla sintomi jew dawk opportunistiċi residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u l-epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsejnhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' ostjonekrosi ġew irrappurtati, b'mod partikulari f'pazjenti li ġeneralment hu magħruf li għandhom fatturi ta' riskju, marda avanzata ta' l-HIV jew espożizzjoni fit-tul għat-taħlita ta' terapija antiretrovirali (CART). Il-frekwenza ta' dawn mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Parametri metaboliċi

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Raxx u sindromi assoċjati

Normalment, ir-raxxijiet huma eruzzjonijiet tal-ġilda makulopapulari ħfief għal moderati li jsejnhu fi żmien l-ewwel 3 ġimgħat minn meta tinbeda l-kura b'REYATAZ.

Is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzzjonijiet tossiċi tal-ġilda, u s-sindromu ta' raxx dovut għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) ġew irrappurtati mal-użu ta' REYATAZ (ara s-sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet tal-laboratorju

L-anormalità tal-laboratorju li l-aktar li ġiet irrappurtata f'pazjenti b'kura bi REYATAZ u NRTI wiehed jew iżjed kienet zieda ta' bilirubin totali rrapportata predominantament bħala bilirubin għoli indirett [mhux konjugat] (87 % grad 1, 2, 3 jew 4). Żieda ta' bilirubin totali ta' grad 3 jew 4 ġiet innotata 37 % (6 % Grad 4). Fost il-pazjenti li kienu rċewew il-kura, ikkurati bi REYATAZ 300 mg darba kuljum ma' 100 mg ritonavir darba kuljum għal żmien medju ta' 95 ġimgħa, 53 % kellhom żidiet totali ta' bilirubin ta' Grad 3-4. Fost pazjenti li qatt ma kienu ħadu l-kura qabel, ikkurati b'REYATAZ 300 mg darba kuljum b'100 mg ta' ritonavir darba kuljum għal perjodu ta' żmien medju ta' 96 ġimgħa, 48 % kellhom zieda fil-bilirubin totali ta' Grad 3-4 (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet oħra tal-laboratorju (Grad 3 jew 4) li ġew irrappurtati f'≥2 % tal-pazjenti li jirċievu l-kura bi REYATAZ flimkien ma' NRTI wiehed jew iżjed inkludew: kreatina kinasi elevata (7 %), serum aminotransferasi/glutamipiruvik transaminasi elevata (ALT/SGPT) (5 %), newtrofili baxxi (5 %), serum aspartate aminotransferasi/glutamic-oxaloacetic transaminasi (AST/SGOT) (3 %) u lipadosi elevati (3 %).

Tnejn fil-mija tal-pazjenti taħt il-kura b'REYATAZ kellhom fl-istess ħin ALT/AST Grad 3-4 u bilirubin totali ta' Grad 3-4 elevati.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju kliniku AI424-020, pazjenti pedjatriki minn 3 xhur sa mhux aktar minn 18-il sena li rċewew jew il-formulazzjoni fi trab orali jew kapsula kienu kkurati b'REYATAZ għal żmien medju ta' 115-il ġimgħa. Il-profil tas-sigurtà f'dan l-istudju kien globalment komparabbli ma' dak li deher fl-adulti. Ġew irrappurtati kemm imblokk atrijsventrikulari tal-ewwel grad (23 %) u tat-tieni grad (1 %) f'pazjenti pedjatriki. L-aktar anormalità fil-laboratorju frekwenti rrappurtata f'pazjenti pedjatriki li kienu qed jirċievu REYATAZ kienet livelli oġġla ta' bilirubina totali (≥ 2.6 darbiet aktar mil-livelli normali ta' fuq (ULN), Grad 3-4) li seħhet f'45 % tal-pazjenti.

Fl-istudji kliniċi AI424-397 u AI424-451, il-pazjenti pedjatriki li kellhom minn 3 xhur sa inqas minn 11-il xahar ta' età kellhom durata ta' kura medja b'REYATAZ trab orali ta' 80 ġimgħa. Ma ġiet irrappurtata l-ebda mewta. Il-profil tas-sigurtà f'dawn l-istudji kien b'mod ġenerali paragonabbli ma' dak osservat fi studji pedjatriki u fuq l-adulti preċedenti. L-anormalitajiet tal-laboratorju rrappurtati l-iktar ta' spiss fil-pazjenti pedjatriki li kienu qegħdin jirċievu REYATAZ trab orali kienu żieda fil-bilirubina totali (≥ 2.6 darbiet ULN, Grad 3-4; 16 %) u żieda fl-amylase (Grad 3-4; 33 %), ġeneralment ta' oriġini mhux pankreatika. L-elevazzjoni tal-livelli ta' ALT ġiet irrappurtata b'mod iktar frekwenti f'pazjenti pedjatriki f'dawn l-istudji milli f'adulti.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Pazjenti infettati flimkien bil-virus ta' l-epatite B u/jew tal-epatite C

Fost l-1,151 pazjent li ħadu atazanavir 400 mg darba kuljum, 177 pazjent kienu infettati wkoll b'epatite kronika B jew C, u fost 655 pazjent li ħadu atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, 97 pazjent ġew infettati wkoll b'epatite kronika B jew C. Il-pazjenti nfettati biż-żewġ tipi ta' epatite flimkien għandhom aktar ċans li jkollhom livelli ta' linja bażi ta' transaminasi epatika elevati minn dawk li ma kellhomx epatite kronika virali. Ma kienx hemm differenza fil-frekwenza tal-livelli elevati ta' bilirubin bejn dawn il-pazjenti u dawk li ma kellhomx epatite virali. Il-frekwenza ta' epatite li tirriżulta mill-kura jew żieda ta' transaminasi f'pazjenti ko-infettati kienet taqbel meta l-kura bi REYATAZ tqabblat ma' kura simili (ara sezzjoni 4.4).

Rapportar ta' effetti sekondarji suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati effetti sekondarji suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla [f'Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza ta' doża eċċessiva akuta fil-bniedem hija limitata b'REYATAZ. Volontieri f'saħħithom ħadu doża waħda sa 1,200 mg mingħajr ma kellhom effetti sintomatiċi mhux mixtieqa. B'doži għoljin li jwasslu għal riskju għoli għall-mediċina, ġiet innotata suffeġra minhabba iperbilirubinemia indiretta (mhux konjugata) (mhux konnessa ma' tibdil fit-test tal-funzjoni tal-fwied) jew titwil ta' l-intervall PR (ara sezzjonijiet 4.4. or 4.8).

Il-kura għal doża eċċessiva ta' REYATAZ għandha tkun magħmula minn kull mezz ta' għajjuna, inkluż il-monitoraġġ ta' sinjali vitali u elettrokardjogramm (ECG), u osservazzjonijiet tal-kondizzjoni klinika tal-pazjent. Jekk indikat, atazanavir mhux assorbit għandu jitneħħa billi l-pazjent jiġi mġieġhel jirremetti jew b'tindifa gastrika. Jista' jintuża wkoll faħam attiv biex jgħin fit-tneħħija tal-mediċina mhux assorbita. M'hemm antidot speċifiku għal doża eċċessiva ta' REYATAZ. Billi atazanavir huwa metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied u jehel haġna mal-proteini tad-dem, aktarx li dijalisi ma tkunx ta' benefiċċju b'mod sinifikanti biex tneħħi din il-mediċina.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għal użu sistemiku, inibituri tal-proteasi, kodiċi ATC: J05AE08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Atazanavir huwa azaeptide HIV-1 protease inhibitor (PI). Is-sustanza tinibixxi b'mod selettiv il-proċessar speċifiku għall-virus tal-proteini virali Gag-Pol fiċ-ċelluli infettati bl-HIV-1, b'hekk ifixxkel il-formazzjoni ta' virjoli maturi u l-infezzjoni ta' ċelluli oħra.

Attività antivirali in vitro: atazanavir jesibixxi anti-HIV-1 (inkluż l-gruppi kollha ta' organiżmi li evolvev minn antenat wieħed li ġew ittestjati) u anti-HIV 2 attività f'kultura ta' ċelloli.

Reżistenza

Pazjenti adulti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali

F'esperimenti kliniċi ta' pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali li ġew ittrattati b'atazanavir mhux ibbustjat, is-sostituzzjoni I50L, kultant flimkien ma' bidla fl-A71V, hija sostituzzjoni ta' reżistenza firmatarja għal atazanavir. Il-livelli ta' reżistenza għal atazanavir i jvarjaw minn 3.5 għal 29 drabiminhajr evidenza ta' inkroċju ta' reżistenza fenotipika għal PIs oħra. F'esperimenti kliniċi ta' pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali li ġew ittrattati b'atazanavir ibbustjat, is-sostituzzjonijiet I50L ma dehrux fl-ebda pazjent mingħajr sostituzzjonijiet PI tal-linja bażi. Is-sostituzzjoni ta' N88S rari ġiet osservata f'pazjenti b'indeboliment viroloġiku fuq atazanavir (bil- jew mingħajr ritonavir). Filwaqt li din tista' tikkontribwixxi għal suxxettibbiltà mnaqqsa għal atazanavir meta jsehh ma' sostituzzjonijiet ta' protease oħrajn, fi studji kliniċi, N88S waħdu ma jwassalx dejjem għal reżistenza fenotipika għal atazanavir jew ikollu impatt konsistenti fuq l-effikaċja klinika.

Tabella 3: Sostituzzjonijiet De novo fit-trattament ta' pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura li fallaw it-terapija b'atazanavir + ritonavir (Studju 138, 96 ġimgħa)

Frekwenza	de novo PI sostituzzjoni (n=26) ^a
>20 %	hadd
10-20 %	hadd

^a Numru ta' pazjenti b'ġenotipi ffurmati bħala pari kklasifikati bħala fallimenti virloġikali (HIV RNA $\geq$ 400 kopji/mL).

Is-sostituzzjoni ta' M184I/V ħarġet f'5/26 REYATAZ/ritonavir u 7/26 pazjenti lopinavir/ritonavir/viroloġiċi li fallaw, rispettivament.

Pazjenti adulti li kienu għaddew minn kura antiretrovirali

F'pazjenti li kienu għaddew minn kura antiretrovirali minn Studji 009, 043, u 045, ġew stabbiliti 100 iżolati minn pazjenti nnominati bħala fallimenti viroloġiċi fuq kura li kienet tinkludi jew atazanavir, atazanavir + ritonavir, jew atazanavir + saquinavir li żviluppaw reżistenza għal atazanavir. Mis-60 iżolat mill-pazjenti kkurati jew b'atazanavir jew b'atazanavir + ritonavir, 18 (30 %) urew il-fenotip ta' I50L li qabel kien muri f'pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali.

Tabella 4: Sostituzzjonijiet De novo f'pazjenti li kienu għaddew minn kura li fallaw it-terapija b'atazanavir + ritonavir (Studju 045, 48 ġimgha)

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

^a Numru ta' pazjenti b'ġenotipi ffurmati bħala pari kklasifikati bħala fallimenti virloġikali (HIV RNA $\geq$ 400 kopji/mL).

^b Għaxar pazjenti kellhom reżistenza fenotipika tal-linjabazi għal atazanavir + ritonavir (bidla tal-fold [FC]>5.2).

Suxxettibilità FC fil-kultura taċ-ċellula a paragon mar-referenza tal-wild type kienet evalwata permezz ta' PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

L-ebda sostituzzjoni de novo (ara Tabella 4) ma hi speċifika għal atazanavir u għandha mnejn tirrifletti l-ħruġ mill-ġdid ta' reżistenza arkivjata fuq atazanavir + ritonavir fi Studju 045 ta' popolazzjoni li għaddiet minn kura.

Ir-reżistenza f'pazjenti li ħadu trattament antiretrovirali tirriżulta primarjament permezz tal-akkumulazzjoni tas-sostituzzjonijiet maġġuri u minuri tar-reżistenza li ġew deskritti qabel li kienu nvoluti f'reżistenza ta' inibitur ta' protease.

Riżultati kliniċi

F'pazjenti adulti li ma jkunux ħadu kura antiretrovirali qabel

Studju 138 huwa prova prospettiva, multiċentri, open-label, randomizzata, internazzjonali ta' pazjent li ma ħadux kura, li tqabbel REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg darba kuljum) ma' lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg darbtejn kuljum), kull waħda flimkien ma' doża fissa ta' tenofovir/disoproxil fumarate/emtricitabine (pilloli ta' 300 mg/200 mg darba kuljum). Il-fergħa ta' REYATAZ/ritonavir auriet effikaċja antivirali simili (mhux inferjuri) meta mqabbla mal-fergħa ta' lopinavir/ritonavir, kif evalwat mill-proporzjon ta' pazjenti b'HIV RNA < 50 kopji/mL f'Ġimgha 48 (Tabella 5).

Analizi tad-dejta matul is-96 ġimgha ta' trattament wrew id-durabilità tal-attività antivirali (Tabella 5).

Tabella 5: Riżultati ta' l-effikaċja fi Studju 138a

Parametru	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg darba kuljum) n=440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg darbtejn kuljum) n=443	
	Ġimgha 48	Ġimgha 96	Ġimgha 48	Ġimgha 96
HIV RNA < 50 kopja/mL, %				
Il-pazjenti kollha ^d	78	74	76	68
Stima tad-differenza [95% CI] ^d	Ġimgha 48: 1.7 % [-3.8 %, 7.1 %] Ġimgha 96: 6.1 % [0.3 %,12.0 %]			
Analizi skont il-protokoll ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Stima tad-differenza ^e [95 %CI]	Ġimgha 48: -3 % [-7.6 %, 1.5 %] Ġimgha 96: 2.2% [-2.3%, 6.7%]			
HIV RNA < 50 kopja/mL, % skont il-Karattteristika tal-Linjabazi^d				
HIV RNA				
< 100 000 kopja/mL	82 (n = 217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥ 100 000 kopja/mL	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Għadd CD4				
<50 ċellula/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 sa <100 ċellula/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 sa <200 ċellula/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 ċellula/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)

Parametru	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg darba kuljum) n=440	Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg darbtejn kuljum) n=443		
Bidla Medja fl-HIV RNA mil-Linja Baži, log ₁₀ kopji/mL				
Il-pazjenti kollha	-3.09 (n=397)	-3.21 (n=360)	-3.13 (n=379)	-3.19 (n=340)
Bidla Medja fil-CD4 mil-Linja Baži, ċelloli/mm ³				
Il-pazjenti kollha	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
Bidla Medja fil-CD4 mill-Linja Baži, ċelluli/mm ³ skont il-Karatteristiċi tal-Linja Baži				
HIV RNA < 100 000 kopja/mL	179 (n = 183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥ 100 000 kopja/mL	227 (n = 187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a L-ghadd ta' ċelloli CD4 fil-linja baži kien ta' 214-il ċellola/mm³ (medda: bejn 2 u 810 ċelloli/mm³) u l-linja baži medja ta' HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 4.94 log₁₀ kopja/mL (medda: bejn 2.6 u 5.88 log₁₀ kopja/mL)

^b REYATAZ/RTV ma' tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (pilloli ta' doża fissa ta' 300 mg/200 mg darba kuljum).

^c Lopinavir/RTV ma' tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (pilloli ta' doża fissa ta' 300 mg/200 mg darba kuljum).

^d Analizi ta' dawg li bihsiebhom imorru għall-kura, bil-valuri nieqsa kkunsidrati bħala fallimenti.

^e Analizi skont il-protokoll: Barra dawg li ma komplewx u pazjenti b' devjazzjonijiet maġġuri tal-protokoll.

^f Numru ta' pazjenti li setgħu jiġu evalwati.

Dejta dwar l-irtirar ta' ritonavir mir-regim imsaħħaħ b' atazanavir (ara wkoll sezzjoni 4.4)

Studju 136 (INDUMA)

Fi studju randomizzat, komparattiv u b'tikketta mikxufa li sar wara fażi ta' induzzjoni ta' 26 sa 30 ġimgħa b'REYATAZ 300 mg + ritonavir 100 mg darba kuljum u żewġ NRTIs, REYATAZ mhux imsaħħaħ 400 mg darba kuljum u żewġ NRTIs li ngħataw matul fażi ta' manutenzjoni ta' 48 ġimgħa (n = 87) kellhom effikaċja antivirali simili meta mqabbla ma' REYATAZ + ritonavir u żewġ NRTIs (n = 85) f'individwi infettati bl-HIV b'replikazzjoni tal-HIV kompletament mraġżna, kif ġie vvalutat mill-proporzjon ta' individwi b'HIV RNA < 50 kopja/mL: 78 % tal-individwi fuq REYATAZ mhux imsaħħaħ u żewġ NRTIs meta mqabbla ma' 75 % fuq REYATAZ + ritonavir u żewġ NRTIs.

Ħdax-il individwu (13 %) fil-grupp ta' REYATAZ mhux imsaħħaħ u 6 (7 %) fil-grupp ta' REYATAZ + ritonavir, kellhom rikaduta viroloġika. Erba' individwi fil-grupp ta' REYATAZ mhux imsaħħaħ u 2 fil-grupp ta' REYATAZ + ritonavir kellhom HIV RNA > 500 kopja/mL matul il-faži ta' manutenzjoni. L-ebda individwu f'ebda grupp ma wera t-tfaċċjar ta' rezistenza għall-inibitur tal-protease. Is-sostituzzjoni M184V f'reverse transcriptase, li tagħti rezistenza lil lamivudine u lil emtricitabine, instabet f'żewġ individwi fil-grupp ta' REYATAZ mhux imsaħħaħ u f'individwu wiehed fil-grupp ta' REYATAZ + ritonavir.

Kien hemm anqas twaqqif tal-kura fil-grupp ta' REYATAZ mhux imsaħħaħ (1 kontra 4 individwi fil-grupp ta' REYATAZ + ritonavir). Kien hemm inqas iperbilirubinemija u suffeġra fil-grupp ta' REYATAZ mhux imsaħħaħ meta mqabbla mal-grupp ta' REYATAZ + ritonavir (18 u 28 individwu, rispettivament).

F'pazjenti adulti li diġà ħadu kura antiretrovirali

Studju 045 huwa studju fuq baži każwali, b'aktar minn ċentru wiehed, fuq baži każwali li jqabbel REYATAZ/ritonavir (300/100 mg darba kuljum) u REYATAZ/saquinavir (400/1 200 mg darba kuljum), u ma' lopinavir + ritonavir (400/100 mg flimkien f'doża fissa kombinata, darbtejn kuljum), kull waħda flimkien ma' tenofovir disoproxil fumarate (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8) u NRTI wiehed, f'pazjenti li kellhom falliment viroloġiku f'żewġ kuri jew iżjed mogħtija qabel li kien fihom għallinqas PI, NRTI u NNRTI wiehed. F'pazjenti fuq baži każwali l-hin medju ta' l-espożizzjoni preċedenti antiretrovirali kien ta' 138 ġimgħa għal PIs, 281 ġimgħa għal NRTIs, u 85 ġimgħa għal NNRTIs. Bħala linja baži, 34 % tal-pazjenti ħadu PI u 60 % ħadu NNRTI. Ħmistax mill-120 (13 %) pazjent li ħadu REYATAZ + ferġha ta' trattament ta' ritonavir u 17 mill-123 (14 %) pazjent li ħadu ferġha ta' lopinavir + ritonavir kellhom erba' sostituzzjonijiet ta' L10, M46, I54, V82, I84, u L90 jew iżjed. Tnejn u tletin fil-mija tal-pazjenti fl-istudju kellhom razza virali b'inqas minn żewġ sostituzzjonijiet ta' NRTI.

Il-punt finali primarju kien id-differenza fuq medja ta' żmien mill-bidla mil-linja bażi tal-HIV RNA matul 48 ġimgha (Tabella 6).

Tabella 6: Riżultati ta' Effikaċja f'Ġimgha 48^a u f'Ġimgha 96 (Studju 045)

Parametru	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg darba kuljum) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg darbtejn kuljum) n=123		Differenza skont il-Medja tal-Hin ATV/RTV-LPV/RTV [97.5 % CI ^d]	
	Ġimgha 48	Ġimgha 96	Ġimgha 48	Ġimgha 96	Ġimgha 48	Ġimgha 96
Bidla Medja fl-HIV RNA mil-Linja Bażi, log₁₀ kopji/mL						
Il-pazjenti kollha	-1.93 (n = 90 ^e)	-2.29 (n=64)	-1.87 (n=99)	-2.08 (n=65)	0.13 [-0.12, 0.39]	0.14 [-0.13, 0.41]
HIV RNA < 50 kopja/mL, %^f (min rrisponda/evalwabbli)						
Il-pazjenti kollha	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV RNA < 50 kopji/mL skont is-sostituzzjonijiet PI tal-linja bażi magħżula,^{f,g} % (responditur/evalwabbli)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
Bidla Medja fil-CD4 mil-Linja Bażi, ċelloli/mm³						
Il-pazjenti kollha	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

^a L-ghadd ta' ċelluli CD4 tal-medja tal-linja bażi kien 337 ċellula/mm³ (firxa: minn 14 sa 1 543 ċellula/mm³) u l-livell medju tal-linja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kien 4.4 log₁₀ kopji/mL (firxa minn 2.6 sa 5.88 log₁₀ kopji/mL).

^b ATV/RTV b'tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (doża fissa ta' pilloli 300 mg/200 mg darba kuljum).

^c LPV/RTV b'tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (doża fissa ta' pilloli ta' 300 mg/200 mg darba kuljum).

^d Intervall ta' konfidenza.

^e Numru ta' pazjenti evalwabbli.

^f Analizi ta' daww bil-ħsieb li jiġu kkurati, bil-valuri nieqsa kkunsidrati bħala fallimenti. Dawk li wieġbu fuq LPV/RTV li temmew il-kura qabel il-Ġimgha 96 thallew barra mill-analizi ta' Ġimgha 96. Il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV RNA < 400 kopja/mL kienu 53 % u 43 % għal ATV/RTV u 54 % u 46 % għal LPV/RTV fil-Ġimghat 48 u 96 rispettivament.

^g Sostituzzjonijiet magħżula nkluzi kwalunkwe tibdil fil-pożizzjonijiet L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, u L90 (0-2, 3, 4 jew aktar) fil-linja bażi.

NA = ma japplikax.

Matul it-48 ġimgha ta' trattament, it-tibdil medju mill-linja bażi fil-livelli HIV RNA għal REYATAZ + ritonavir u lopinavir + ritonavir kienu l-simili (mhux inferjuri). Kien hemm riżultati konsistenti bil-metodu ta' analizi fejn l-aħħar osservazzjoni giet mgħoddija 'l quddiem (differenza fuq medja ta' żmien ta' 0.11, intervall ta' fiduċja 97.5 % [-0.15, 0.36]). Skond l-analizi hekk kif ikkurati, meta teskludi l-valuri nieqsa, il-proporzjon ta' pazjenti bl-HIV RNA < 400 kopji/mL (< 50 kopji/mL) li ħadu REYATAZ + ritonavir u fergħa ta' lopinavir + ritonavir kien ta' 55 % (40 %) u 56 % (46 %) rispettivament.

Matul is-96 ġimgha ta' kura, il-bidliet medji mil-linja bażi fl-HIV RNA għal REYATAZ + ritonavir u lopinavir + ritonavir, issodisfaw il-kriterji ta' mingħajr inferjorità ibbażati fuq każijiet osservati. Inkisbu riżultati konsistenti bil-metodu ta' analizi fejn l-aħħar osservazzjoni giet mgħoddija 'l quddiem. Skond l-analizi hekk kif trattati, meta teskludi l-valuri nieqsa, il-proporzjon ta' pazjenti bl-HIV RNA < 400 kopji/mL (< 50 kopji/mL) għal REYATAZ + ritonavir kien ta' 84 % (72 %) u għal lopinavir + ritonavir kien ta' 82 % (72 %). Importanti li wieħed jinnota li fil-ħin ta' l-analizi tas-96 ġimgha, 48 % tal-pazjenti totali baqgħu fl-istudju.

REYATAZ + saquinavir jidher li hu inferjuri għal lopinavir + ritonavir.

Popolazzjoni pedjatrika

Evalwazzjoni tal-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' REYATAZ huma bbażati fuq tagħrif miġbur mill-prova klinika, open-label, multicentrika A1424-020, li saret fuq pazjenti bejn l-etajiet ta' 3 xhur sa 21 sena. Globalment f'dan l-istudju, 182 pazjent pedjatriku (81 pazjent li qatt ma

kienu kkurati b'antiretrovirali fil-passat u 101 li kienu kkurati b'antiretrovirali fil-passat), irċivew REYATAZ darba kuljum (f'ghamla ta' kapsula jew trab) bi jew minghajr ritonavir, flimkien ma' żewġ NRTIs.

Id-dejta klinika miskuba minn dan l-istudju mhijiex adegwata biex tiġġustifika l-użu ta' atazanavir (bi jew minghajr ritonavir) fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin.

Dejta dwar effikaċja osservata fil-41 pazjent pedjatriku li kellhom minn 6 snin sa mhux aktar minn 18-il sena li ħadu l-kapsuli ta' REYATAZ hi pprezentata f'Tabella 7. Għal pazjenti pedjatriki li qatt ma kienu kkurati fil-passat, il-linja bażi għal għadd ta' ċelluli CD4 kienet ta' 344 ċellula/mm³ (medda: 2 sa 800 ċellula/mm³) u linja bażi medja tal-HIV-1 RNA fil-plażma ta' 4.67 log₁₀ kopji/mL (medda: 3.70 sa 5.00 log₁₀ kopji/mL). Għal pazjenti pedjatriki li kienu kkurati fil-passat, il-linja bażi medja tal-għadd ta' ċelluli CD4 kienet ta' 522 ċellula/mm³ (medda: 100 sa 1 157 ċellula/mm³) u livelli medji fil-linja bażi tal-HIV-1 RNA fil-plażma kienu ta' 4.09 log₁₀ kopji/mL (firxa: 3.28 sa 5.00 log₁₀ kopji/mL).

Tabella 7: Riżultati tal-Effikaċja (pazjenti pedjatriki minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena) f'Ġimgha 48 (Studju AI424-020)

Parametru	Pazjenti li Qatt Ma Kienu Kkurati fil-Passat b'kapsuli REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg darba kuljum) n=16	Pazjenti li Kienu Kkurati fil-Passat b'kapsuli REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg darba kuljum) n=25
HIV RNA < 50 kopji/mL, %^a		
Il-pazjenti kollha	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA < 400 kopji/mL, %^a		
Il-pazjenti kollha	88 (14/16)	32 (8/25)
Bidla Medja fil-CD4 mil-Linja Bażi, ċelluli/mm³		
Il-pazjenti kollha	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
HIV RNA < 50 kopji/mL minn sostituzzjonijiet PI magħżula fil-linja bażi^c % (dawki li rrispondew/li jistgħu jiġu evalwati^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥4	NA	0 (0/3)

^a Analizi intent-to-treat, b'valuri nieqsa kkunsidrati bħala falliment.

^b Għadd ta' pazjenti li setgħu jiġu evalwati.

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

^d Jinkludi pazjenti b'dejta ta' reżistenza fil-linja bażi.

NA = mhux applikabbli.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' atazanavir ġiet evalwata f'voluntiera adulti b'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV; ma dehrux ebda differenzi sinjifikanti bejn iż-żewġ gruppi. Il-farmakokinetiċi ta' atazanavir juru dispożizzjoni mhux lineari.

Assorbiment: f'pazjenti infettati bl-HIV, (n = 33 studji kombinati), wara li ngħataw ħafna dożi ta' REYATAZ 300 mg darba kuljum b'ritonavir 100 mg darba kuljum ma' l-ikel, il-medja ġeometrika (CV %) għal atazanavir, C_{max} ta' 4 466 (42 %) ng/mL, b'ħin għal C_{max} ta' madwar 2.5 sigħat. Il-medja ġeometrika (CV %) għal atazanavir C_{min} u AUC kienet 654 (76 %) ng/mL u 44 185 (51 %) ng•h/mL, rispettivament.

F'pazjenti infettati bl-HIV (n = 13), l-għoti ta' dożi multipli ta' REYATAZ 400 mg (minghajr ritonavir) darba kuljum mal-ikel wassal għal medja ġeometrika (CV %) għas-C_{max} ta' atazanavir ta'

2 298 (71) ng/mL, b'hin ta' madwar saghtejn ghas- C_{max} . Il-medja geometrika (CV %) ghas- C_{min} u l-AUC ta' atazanavir kienu ta' 120 (109) ng/mL u ta' 14 874 (91) ng•h/mL, rispettivament.

Effetti tal-ikel: l-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ u ritonavir ma' l-ikel jottimizza l-bijodisponibbiltà ta' atazanavir. L-ghoti fl-istess hin ta' doża wahda ta' 300 mg ta' REYATAZ u ta' doża ta' 100 mg ta' ritonavir ma' ikla hafifa rriżultat f'żieda ta' 33 % fl-AUC u f'żieda ta' 40 % kemm fis- C_{max} kif ukoll fil-koncentrazzjoni ta' 24 siegħa ta' atazanavir fir-rigward ta' l-istat ta' sawm. L-ghoti fl-istess hin ta' ikla b'ammont kbir ta' xaham ma affettwax l-AUC ta' atazanavir fir-rigward tal-kundizzjonijiet ta' sawm u s- C_{max} kien fi hdn il-11 % tal-valuri ta' sawm. Il-koncentrazzjoni ta' 24 siegħa wara ikla b'hafna xaham żdiedet b'madwar 33 % minhabba assorbiment imdewwem; it- T_{max} medjan żdied minn 2.0 għal 5.0 sigħat. L-ghoti ta' REYATAZ ma' ritonavir jew ma' ikla hafifa jew ma' ikla li kien fiha hafna xaham, il-koeffiċjent tal-varjazzjoni ta' AUC u C_{max} naqas bejn wiehed u ieħor b'25 % meta mqabbel ma' meta ingħata fi stat ta' sawm. Biex tiżdied il-bijo-disponibilità u titnaqqas il-varjabilità, REYATAZ għandu jittiehed ma' l-ikel.

Distribuzzjoni: atazanavir jehel b'rata ta' bejn wiehed u ieħor 86 % mal-proteini tad-demman u man f'koncentrazzjoni li tvarja minn 100 sa 10 000 ng/mL. Atazanavir jingħaqad kemm mal-glikoproteina alpha-1-acid (AAG) kif ukoll ma' l-albumina bl-istess ammont (rispettivament 89 % u 86 % f'1 000 ng/mL). Fi studju ta' aktar minn doża wahda f'pazjenti nfettati bl-HIV mogħtija doži ta' 400 mg, atazanavir darba kuljum ma' ikla hafifa għal 12-il ġimgħa, atazanavir instab fil-likwidu ċerebro-spinali u fis-semen.

Metabolizmu: minn studji fil-bniedem u minn studji *in vitro* fejn intużaw mikrosomi epatiċi umani sar magħruf li atazanavir ġie metabolizzat prinċipalment bl-iżożimu ta' CYP3A4 għal metaboliti ossiġenati. Il-metaboliti joħorġu fil-bili kemm bħala metaboliti liberi jew bħala metaboliti glukuronidati. Passaġġi metabolici oħra huma N-dealkilazzjoni u idrolisi. Ġew ikkaratterizzati żewġ metaboliti minuri ta' atazanavir fil-plażma. L-ebda metabolit *in vitro* ma wera attività antivirali.

Eliminazzjoni: wara doża wahda ta' 400 mg ta' ^{14}C -atazanavir, 79 % u 13 % tat-total tar-radjuattività ġie rkuprat rispettivament fil-purgar u fl-urina. Mill-medicina mogħtija, madwar 20 % u 7 % tal-medicina mhux mibdula giet irkuprata rispettivament fil-purgar u fl-urina. Il-medja ta' medicina mhux mibdula li harġet fl-urina kienet ta' 7 % wara ġimgħtejn li ngħatat doża ta' 800 mg darba kuljum. F'pazjenti adulti infettati bl-HIV (n=33, studji kombinati), il-half-life medju fi hdn intervall ta' dożaġġ għal atazanavir kien ta' 12-il siegħa wara li l-pazjenti ngħataw doża ta' 300 mg kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum ma' ikla hafifa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali: f'nies f'saħħithom, l-eliminazzjoni renali ta' atazanavir mhux mibdul kienet ta' madwar 7 % tad-doża li ngħatat. M'hemmx tagħrif farmakokinetiku għal REYATAZ b'ritonavir f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi. REYATAZ (mingħajr ritonavir) kien studjat f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliwi (n=20), li jinkludu daww fuq l-emodijalisi, f'doži multipli ta' 400 mg darba kuljum. Għalkemm dan l-istudju kellu xi limitazzjonijiet (i.e., konċentrazzjonijiet ta' medicina mhux imwahnha ma kinux studjati), ir-riżultati ssuġġerew li l-parametri farmakokinetiċi ta' atazanavir tnaqqsu bi 30 % sa 50 % tal-pazjenti li kienu fuq l-emodijalisi meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Il-mekkanizmu ta' dan it-tnaqqis mhuwiex magħruf. (Ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment epatiku: atazanavir jiġi metabolizzat u eliminat prinċipalment mill-fwied. REYATAZ (mingħajr ritonavir) ġie studjat fuq individwi adulti b'indeboliment epatiku ta' natura moderata sa severa (14-il individwu b'Child-Pugh tal-Klassi B u żewġ individwi b'Child-Pugh tal-Klassi C) wara doża unika ta' 400 mg. L-AUC_(0-∞) medja kienet 42 % aktar f'individwi b'indeboliment tal-funzjoni epatika milli f'individwi b'saħħithom. Il-half-life medja ta' atazanavir f'individwi b'indeboliment tal-funzjoni epatika kienet ta' 12.1 sigħat meta mqabbla ma' 6.4 sigħat f'individwi b'saħħithom. Għad ma ġewx studjati l-effetti ta' hsara epatika fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir wara doża ta' 300 mg ma' ritonavir. Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir ma' jew mingħajr ritonavir huma mistennija li jiżdiedu f'pazjenti li jbatu minn hsara moderata jew qawwija fil-funzjoni epatika (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Età/Sess: sar studju fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir fuq 59 persuna f' saħħithom, nisa u rġiel (29 żgħażaġh, 30 anzjani). Ma kienx hemm differenzi klinikament importanti fil-farmakokinetika minhabba l-età jew is-sess.

Razza: skond l-analiżi farmakokinetika fuq popolazzjoni minn kampjuni ta' provi kliniċi ta' Fażi II, ma dehrux effetti fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir minhabba r-razza.

Tqala:

It-tagħrif farmakokinetiku minn nisa tqal infettati bl-HIV li kienu qegħdin jirċievu kapsuli ta' REYATAZ ma' ritonavir huwa ppreżentat fit-Tabella 8.

Tabella 8: Farmakokinetika fl-Istat Fiss ta' Atazanavir ma' ritonavir f'Nisa Tqal Infettati bl-HIV fi Stat Mhux Sajjem

Parametru Farmakokinetiku	atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg		
	2 trimestru (n=9)	3 trimestru (n=20)	wara t-twelid ^a (n=36)
C_{max} ng/mL Medja ġeometrika (CV %)	3729.09 (39)	3291.46 (48)	5649.10 (31)
AUC ng•h/mL Medja ġeometrika (CV %)	34399.1 (37)	34251.5 (43)	60532.7 (33)
C_{min} ng/mL ^b Medja ġeometrika (CV %)	663.78 (36)	668.48 (50)	1420.64 (47)

^a L-oghla konċentrazzjonijiet ta' atazanavir u l-AUCs instabu li kienu madwar 26-40 % oghla matul il-perjodu ta' wara t-twelid (4-12-il ġimgħa) minn dawk osservati storikament f'pazjenti mhux tqal infettati bl-HIV. Il-konċentrazzjonijiet l-iktar baxxi fil-plażma ta' atazanavir kienu madwar darbtejn oghla milli fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq meta mqabbel ma' dawk osservati storikament f'pazjenti mhux tqal infettati bl-HIV.

^b C_{min} hija konċentrazzjoni 24 siegħa wara d-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm tendenza lejn tneħħija oghla fi tfal iżgħar meta mqabbla mal-piż normalizzat tal-ġisem. Bħala riżultat, ġew osservati proporzjonijiet akbar bejn l-oghla konċentrazzjonijiet u l-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi, madanakollu, id-doži rakkomandati, il-medja ġeometrika u l-espożizzjonijiet ta' atazanavir (C_{min} , C_{max} , u AUC) f'pazjenti pedjatriċi huma mistennija li jkunu simili għal dawk osservati fl-adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fi ġrieden, firien u klieb, l-effetti relatati ma' atazanavir li nstabu kienu l-iktar limitati għall-fwied u kienu jinkludi ġeneralment żidiet minimali għal moderati fil-livelli tas-serum bilirubin u ta' l-eżimi tal-fwied, vakwolazzjoni u ipertrofija epatoċellulari, u, fil-ġrieden nisa biss, nekrosi epatika ta' ċellula waħda. Il-preżenza sistematika ta' atazanavir fil-ġrieden (irġiel), firien, u klieb f'doži li għandhom x'jaqsmu ma bidliet epatiċi kienet l-istess daqs dik osservata fil-bniedem wara li nġhata doża ta' 400 mg darba kuljum. Fil-ġrieden nisa, l-espożizzjoni għal atazanavir għal doża li pproduċiet nekrosi ta' ċellula waħda kienet 12-il-darba iktar milli meta l-bniedem jingħata doża ta' 400 mg darba kuljum. Fil-firien, iżda mhux fil-ġrieden jew fil-klieb, iż-żidiet fil-livelli tas-serum kolesterol u tal-glucose kienu minn minimi għal moderati.

Waqf studji *in vitro*, materjal kardijaku uman ikklonjat tal-potassju (hERG), kien impedit bi 15 % f'konċentrazzjoni (30 μ M) ta' atazanavir li tikkorrispondi għal 30 darba l-konċentrazzjoni ta' droga libera C_{max} fin-nies. Konċentrazzjonijiet simili ta' atazanavir ziedu bi 13 % iż-żmien li fih tista' ssir azzjoni (APD₉₀) fi studju ta' fibri tal-fenek Purkinje. Bidliet elettrokardjografici (sinus bradycardia, titwil ta' l-intervall PR, titwil ta' l-intervall QT u titwil tal-kumpleks QRS) kienu osservati biss fi studju inizjali tat-tossiċità orali ta' ġimgħatejn, li sar fil-klieb. Studji sussegwenti ta' tossiċità orali

fil-klieb li damu 9 xhur ma wrew ebda bidla elettrokardjografika relatata mad-drogi. Ir-relevanza klinika ta' dan it-tagħrif mhux kliniku mhijiex magħrufa. Mhux eskluż il-potenzjal ta' l-effetti kardijaċi ta' dan il-prodott fil-bniedem (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). F'każi ta' doża eċċessiva, it-titwil ta' l-intervall PR għandu jiġi ikkonsidrat (ara sezzjoni 4.9).

Fi studji fuq il-fertilità u l-iżvilupp kmieni embrijoniku fil-firien, atazanavir biddel iċ-ċiklu ta' l-oestrus bla ma kellu effett fuq it-tgħammir u fuq il-fertilità. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-firien jew fil-fniek f'dożi tossiċi materni. Fil-fniek tqal ġew osservati leżjonijiet imdaqqs in fl-istonku u fl-intestini tal-fenka mejta jew moribonda b'dożi materni darbtejn u 4 darbiet l-oġġla doża amministrata waqt l-istudju dwar l-iżvilupp definittiv ta' l-embriju. Fil-valutazzjoni ta' l-iżvilupp, qabel u wara t-twelid, fil-firien, atazanavir ġab tnaqqis temporanju fil-piż korporali tal-frieħ, b'doża tossika materna. Il-preżenza sistematika ta' atazanavir f'dożi li wasslu għal tossiċità materna, kienet millinqas daqs jew xi ftit iktar minn dik osservata fil-bniedem meta mogħtija doża ta' 400 mg darba kuljum.

Atazanavir ħareġ negattiv f'analizi ta' mutazzjoni-riversa ta' Ames iżda kkaġuna aberazzjonijiet kromosomali *in vitro* fl-assenza u fil-preżenza t'attivazzjoni metabolika. Fi studji *in vivo* f'firien, atazanavir ma kkaġunax mikronuklei fl-għadam tal-mudullun, ħsara tad-DNA fid-duwodenu (analizi kometa), jew fejqan mhux mistenni ta' DNA fil-fwied għall-konċentrazzjonijiet tal-plażma u tat-tessuti li jeċċedu dawg li kienu klastoġeniċi *in vitro*.

Minn studji fit-tul tal-karċinogenità ta' atazanavir fil-ġrieden u fil-firien, kien hemm numru akbar ta' adenomi epatiċi beninni fil-ġrieden nisa biss. L-inċidenza ikbar ta' adenomi epatiċi beninni fil-ġrieden nisa kienet x'aktarx sekondarja għat-tibdil ċitotossiku fil-fwied li deħru b'nekrosi f'ċellula waħda u huma kkonsidrati li ma għandhom l-ebda relevanza fil-bniedem f'dożi terapewtiċi intenzjonati. Ma kienx hemm evidenza tumorigenika fil-ġrieden u fil-firien irġiel.

Minn studju *in vitro* fuq l-irritazzjoni ta' l-għajnejn sar magħruf li atazanavir żied l-opacità fl-għajnejn tal-barrin, u dan jindika li atazanavir jista' jkun irritanti fl-għajnejn meta jiġi f'kuntatt dirett ma' l-għajnejn.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

REYATAZ 200 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula: crosopovidone, lactose monohydrate, u magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula: gelatin, indigocarmin (E132), u titanium dioxide (E171)

Linka bajda li fiha: shellac, titanium dioxide (E171), ammonium hydroxide, propylene glycol, u simethicone

REYATAZ 300 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula: crosopovidone, lactose monohydrate, u magnesium stearate

Qxur tal-kapsula: gelatin, red iron oxide, black iron oxide, yellow iron oxide, indigocarmin (E132), u titanium dioxide (E171)

Linka bajda li fiha: shellac, titanium dioxide (E171), ammonium hydroxide, propylene glycol, u simethicone

6.2 Inkompatibbilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'il fuq minn 25°C.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

REYATAZ 200 mg kapsuli ibsin

Kull kartuna fiha flixxun wieħed ta' polyethylene ta' densità għolja (HDPE) jew tliet fliexken ta' polyethylene ta' densità għolja (HDPE) magħluqin b'tapp tal-polypropylene li t-tfal isibu diffiċli biex jifflu. Kull flixxun fih 60 kapsuli ibsin.

Kull kartuna fiha 60 x 1 kapsula; 10 folji ta' 6 x 1 kapsula kull waħda f'folji ta' Alu/Alu ipperforat f'doża ta' unità waħda.

REYATAZ 300 mg kapsuli ibsin

Kull kartuna fiha flixxun wieħed ta' polyethylene ta' densità għolja (HDPE) jew tliet fliexken ta' polyethylene ta' densità għolja (HDPE) magħluqin b'tapp tal-polypropylene li t-tfal isibu diffiċli biex jifflu. Kull flixxun fih 30 kapsuli ibsin.

Kull kartuna fiha 30 x 1 kapsula; 5 folji ta' 6 x 1 kapsula kull waħda f'folji ta' Alu/Alu ipperforat f'doża ta' unità waħda.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Marzu 2004

Data tal-aħħar tiġdid: 06 ta' Frar 2009

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

REYATAZ 50 mg trab orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull qartas ta' 1.5 g trab orali fih 50 mg ta' atazanavir (bħala sulphate).

Eċċipjent b'effett magħruf: 63 mg ta' aspartame; 1,305.15 mg ta' sucrose f'kull qartas (1.5 g trab orali).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab orali

Trab offwajt li jagħti fl-isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1. Indikazzjonijiet terapewtiċi

REYATAZ trab orali, li jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, huwa indikat flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra għall-kura ta' pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg (ara sezzjoni 4.2).

Skont tagħrif viroloġiku u kliniku minn pazjenti adulti, m'hu mistenni ebda benefiċċju f'pazjenti b'razez reżistenti għall-inibituri ta' protease multipliċi (≥ 4 mutazzjonijiet PI). L-għażla ta' REYATAZ f'pazjenti adulti u pedjatriċi li diġà ħadu l-kura għandha tkun ibbażata fuq il-prova tar-reżistenza virali tal-individwu u l-istorja tal-kura kollha li diġà ħa l-pazjent (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2. Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tibda tingħata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' l-infezzjoni HIV.

Pożoloġija

Pazjenti pedjatriċi (li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg)

Id-dożi ta' atazanavir trab orali u ritonavir għall-pazjenti pedjatriċi huma bbażati fuq il-piż tal-ġisem kif muri fit-Tabella 1. REYATAZ trab orali għandu jittiehed ma' ritonavir u għandu jittiehed mal-ikel.

Tabella 1: Doża ta' REYATAZ trab orali ma' ritonavir għal pazjenti pedjatriċia (li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg)

Piż tal-ġisem (kg)	REYATAZ Doża darba kuljum	ritonavir doża ta' darba kuljum
tal-inqas 5 sa inqas minn 15	200 mg (4 qratas ^b)	80 mg ^c
tal-inqas 15 sa inqas minn 35	250 mg (5 qratas ^b)	80 mg ^c
tal-inqas 35	300 mg (6 qratas ^b)	100 mg ^d

^a L-istess rakkomandazzjonijiet dwar l-iskedar u d-dożi massimi tal-inibituri ta' proton pump konkomitanti u l-antagonisti tar-riċettur H₂ fl-adulti japplikaw għall-pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.5).

^b Kull qartas fih 50 mg ta' atazanavir.

^c Ritonavir soluzzjoni orali.

^d Ritonavir soluzzjoni orali jew kapsula/pillola.

REYATAZ kapsuli huma disponibbli għal pazjenti pedjatriċi li għandhom tal-inqas 6 snin ta' età li jiżnu minn tal-inqas 15 kg u li jistgħu jibbilgħu l-kapsuli (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-kapsuli ta' REYATAZ). Il-qlib għall-kapsuli ta' REYATAZ minn trab orali ta' REYATAZ huwa inkoraġġit malli l-pazjenti jkunu jistgħu jibbilgħu l-kapsuli b'mod konsistenti.

Fit-tranzizzjoni bejn il-formulazzjonijiet, jaf tkun meħtieġa bidla fid-doża. Ikkonsulta t-tabella tad-doża għall-formulazzjonijiet speċifiċi (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-kapsuli ta' REYATAZ).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għ. REYATAZ b'ritonavir mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkunu fuq l-emojalisi (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

REYATAZ ma' ritonavir ma' giex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. REYATAZ ma' ritonavir għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif. REYATAZ ma' ritonavir m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn moderat għal sever (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Tqala u Wara twelid

Matul it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala:

REYATAZ 300 mg ma' ritonavir 100 mg jista' ma jipprovdix espożizzjoni biżżejjed għal atazanavir, b'mod speċjali meta l-attività ta' atazanavir tar-reġimen kollu tkun tista' tigi compromessa minhabba reżistenza għall-medicina. Minhabba li hemm dejta limitata disponibbli u minhabba varjabilità bejn pazjent u ieħor matul it-tqala, il-Monitoraġġ Terapewtiku tal-Medicina (TDM) jista' jigi kkunsidrat sabiex tkun żgurata espożizzjoni adegwata.

Ir-riskju ta' aktar tnaqqis fl-espożizzjoni ta' atazanavir huwa mistenni meta atazanavir jingħata ma' prodotti medicinali magħrufin li jnaqqsu l-espożizzjoni tiegħu (eż. tenofovir disoproxil fumarate jew antagonisti tar-riċettur ta' H₂).

- Jekk ikun meħtieġ tenofovir disoproxil jew antagonista ta' riċettur ta' H₂, tista' tigi kkunsidrata zieda fid-doża ta' REYATAZ 400 mg ma' ritonavir 100 mg b'TDM (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.2).
- Huwa rakkomandat li jintuża REYATAZ ma' ritonavir għal pazjenti tqal li jkunu qegħdin jirċievu kemm tenofovir disoproxil kif ukoll antagonista tar-riċettur H₂.

Fiz-żmien ta' wara t-twelid:

Wara tnaqqis possibbli fl-espożizzjoni ta' atazanavir matul it-tieni u t-tielet trimestru, l-espożizzjonijiet ta' atazanavir jistgħu jiżiedu matul l-ewwel xahrejn ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.2). Għaldaqstant, pazjenti li jkunu għadhom kif welldu għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi.

- Matul dan il-perjodu, pazjenti li jkunu għadhom kif welldu għandhom isegwu l-istess rakkomandazzjoni tad-doża bħal għal pazjenti mhux tqal, inkluż il-ko-amministrazzjoni ta' prodotti medicinali magħrufin li jaffettwaw l-espożizzjoni għal atazanavir (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti pedjatriċi (li għandhom inqas minn 3 xhur)

REYATAZ ma' giex studjat fi tfal li għandhom inqas minn 3 xhur u mhuwiex irrakkomandat minhabba r-riskju potenzjali ta' kernicterus.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

REYATAZ trab orali għandu jittiehed/jingħata mal-ikel (eż., zalza tat-tuffieħ jew jogurt) jew xarbiet (eż. halib, halib tat-trabi, jew ilma) għal trabi li jistgħu jixorbu minn tazza. Għal trabi żgħar (li għandhom inqas minn 6 xhur) li ma jistgħux jieklu ikel jew jixorbu minn tazza, REYATAZ trab orali

għandu jithallat mal-halib tat-trabi u jingħata permezz ta' siringa orali, li tista' tinkiseb minn spiżjar. L-għoti ta' REYATAZ u l-halib tat-trabi permezz ta' flixxun għat-trabi mhuwiex irrakkomandat peress li d-doża shiħa jaf ma tingħatax.

Għal dettalji dwar il-preparazzjoni u l-għoti tat-trab orali ta' REYATAZ u l-Istruzzjonijiet għall-Użu, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fit-taqsimha 6.1.

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied moderata sa severa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-għoti flimkien ma' simvastatin jew lovastatin (ara sezzjoni 4.5).

Il-kombinazzjoni tal-inibitur PDE5 sildenafil meta użat għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH - pulmonary arterial hypertension) biss (ara sezzjoni 4.5). Għal għoti flimkien ta' sildenafil għall-kura ta' disfunzjoni erettile, ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.5.

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' isoform CYP3A4 ta' cytochrome P450 u li għandhom meded terapewtiċi doġoq (eż., quetiapine, alfuzosin, astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, lurasidone, bepridil, triazolam, midazolam mogħtija mill-ħalq (għal midazolam parenterali, ara sezzjoni 4.5), lomitapide u ergot alkaloids, b'mod partikolari ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergonovine) (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' CYP3A4 minħabba l-potenzjal ta' telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza possibbli (eż., rifampicin, St. John's wort, apalutamide, encorafenib, ivosidenib, carbamazepine, phenobarbital u phenytoin) (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ma' prodotti li fihom grazoprevir, inkluż doża fissa kombinata ta' elbasvir/grazoprevir (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ma' doża fissa kombinata ta' glecaprevir/pibrentasvir (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-użu ta' REYATAZ flimkien ma' ritonavir f'doži ta' iktar minn 100 mg darba kuljum ma ġiex evalwat klinikament. L-użu ta' doži oġħla ta' ritonavir jista' jbidel il-profil totali tas-sigurtà ta' atazanavir (effetti kardjaċi, iperbilirubinemia) u għalhekk mhux irrakkomandat li jingħata. Hu biss meta atazanavir ma' ritonavir jingħata flimkien ma' efavirenz, li žieda fid-doża ta' ritonavir għal 200 mg darba kuljum tista' tiġi kkunsidrata. F'dan il-każ, monitoraġġ kliniku mill-qrib hu meħtieġ (ara Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott hawn taħt).

Pazjenti b'kondizzjonijiet ko-eżistenti

Indeboliment epatiku

Atazanavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied u židiet fil-konċentrazzjoni tal-plażma ġew osservati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' REYATAZ ma ġewx stabbiliti f'pazjenti b'mard tal-fwied preżenti sinifikanti. Pazjenti li jbatu minn epatite kronika B jew Ċ u kkurati b'taħlita ta' terapija antiretrovirali għandhom iktar riskju ta' reazzjonijiet avversi, epatiċi severi u potenzjalment fatali. F'każ ta' taħlita ta' terapija antiretrovirali għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li diġà jbatu minn mard tal-fwied, inkluż epatite attiva kronika, jista' jkollhom anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied aktar spiss waqt taħlita ta' terapija antiretrovirali u għandhom jiġu ċekkati

skond il-prattika stabbilita. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-marda tal-fwied qed tiggrava f'dawn il-pazjenti, it-twaqqif jew l-interruzzjoni tal-kura għandu jiġi kkunsiderat.

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Madankollu, REYATAZ mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkunu fuq l-emodijalisi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Titwil tal-QT

Fi studji kliniċi ġie osservat titwil mingħajr sintomi relatat mad-doża fl-intervall ta' PR bi REYATAZ. Għandha tintuża kawtela ma' prodotti mediċinali magħrufin li jinduċu prolongazzjonijiet PR. F'pazjenti li diġà għandhom problemi fit-trasmissjoni (bundle-branch tat-tieni grad jew oġġla, atriju-ventrikulari jew kumpless), REYATAZ għandu jintuża b'attenzjoni u biss jekk il-vantaġġi huma akbar mir-riskji (ara sezzjoni 5.1). Għandha tingħata attenzjoni partikulari meta REYATAZ ikun preskritt flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jżidu l-intervall QT u/jew f'pazjenti li diġà għandhom fatturi ta' riskju (bradikardja, QT kongenitali twila, żbilanċi ta' elettroliti (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3).

Pazjenti li jbatu minn emofilja

Hemm rapporti li pazjenti li jbatu minn emofilja tip A u B li ġew ikkurati b'inibituri ta' proteasi kellhom iktar fsada, inkluż ematomi u emartrosi spontanja fil-ġilda. Xi pazjenti ngħataw fattur VIII addizzjonali. F'iktar minn nofs il-każi rrapportati, il-kura b'inibituri ta' proteasi tkompletat jew reġġet b'diet jekk kienet twaqqfet. Ġiet osservata xi konnessjoni każwali għalkemm ma kienx spjegat kif taħdem. Għalhekk pazjenti li jbatu minn emofilja għandhom jiġu infurmati li jista' jkollhom aktar emorraġija.

Parametri tal-piż u metaboliċi

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Minn studji kliniċi sar magħruf li REYATAZ ma' ritonavir jikkaguna dislipidemja inqas qawwija minn lopinavir ma' ritonavir f'pazjenti li qatt ma kienu ttrattati fil-passat (Studju 138) jew f'pazjenti li kienu ttrattati fil-passat (Studju 045), (ara sezzjoni 5.1).

Iperbilirubinemja

Kien hemm livelli għolja reversibbli fil-bilirubin indirett (mhux konjugat) assoċjati ma' l-inibizzjoni tal-UDP-glucuronosil transferasi (UGT) f'pazjenti li hađu REYATAZ (ara sezzjoni 4.8). Għandhom jiġu kkonsidrati, etjoloġiji alternattivi f'pazjenti li jieħdu REYATAZ, jekk il-pazjenti jkollhom żieda fit-transaminase tal-fwied assoċjati ma' bilirubin għoli. Tista' tiġi kkunsidrata terapija antiretrovirali oħra minflok REYATAZ jekk is-suffeġra jew ikterus sklerali ma jkunux aċċettabbli għal pazjent. M'għandiex titnaqqas id-doża ta' atazanavir għax dan jista' jikkaguna nuqqas fl-effett terapewtiku u fl-iżvilupp ta' rezistenza.

Indinavir huwa wkoll assoċjat ma' iperbilirubinemja indiretta (mhux konjugata) minhabba l-inibizzjoni ta' UGT. Taħlita ta' terapija ta' REYATAZ u indinavir ma ġietx studjata u l-użu taż-żewġ mediċini flimkien mhux irrikmandat (ara sezzjoni 4.5).

Kolelitjażi

Kolelitjażi ġiet irrapportata f'pazjenti li kienu qed jirċievu REYATAZ (ara sezzjoni 4.8). Xi pazjenti kellhom bżonn ta' rikoveru l-isptar għal ġestjoni addizzjonali u xi wħud kellhom xi kumplikazzjonijiet. Jekk isehhu sinjali jew sintomi ta' kolelitjażi, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni temporanja jew inkella waqfien tal-kura.

Mard tal-kliewi kroniku

Waqf sorveljanza wara t-tqeghid fis-suq, għe rrapportat mard tal-kliewi kroniku f'pazjenti infettati bl-HIV ikkurati b'atazanavir, ma' jew mingħajr ritonavir. Studju ta' osservazzjoni prospettiv kbir wera assoċjazzjoni bejn inċidenza miżjuda ta' mard tal-kliewi kroniku u esponiment kumulattiv għal reġimen li jkun fih atazanavir/ritonavir f'pazjenti infettati bl-HIV b'eGFR li għall-bidu tkun normali. Din l-assoċjazzjoni għet osservata b'mod indipendenti mill-esponiment għal tenofovir disoproxil. Matul id-durata tal-kura għandu jinżamm monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-kliewi tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Nefrolitjażi

Nefrolitjażi għet irrapportata f'pazjenti li kienu qed jirċievu REYATAZ (ara sezzjoni 4.8). Xi pazjenti kellhom bżonn ta' rikoveru l-isptar għal ġestjoni addizzjonali u xi whud kellhom xi kumplikazzjonijiet. F'xi każijiet, nefrolitjażi kienet assoċjata ma' indeboliment renali akut jew ma' insuffiċjenza renali. Jekk isehhu sinjali jew sintomi ta' nefrolitjażi, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni temporanja jew inkella waqfien tal-kura.

Sindrome ta' riattivazzjoni ta' l-immunità

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja gravi meta jkunu qed jiehdu tahlita ta' terapija antiretrovirali (CART), tista' tkun ikkaġunata reazzjoni ta' infjammazzjoni għal patoġeni bla sintomi jew daww opportunistiċi residwali u din tista' tikkaguna kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, tali reazzjonijiet kienu osservati fl-ewwel ġimghat jew xhur minn meta nbdiet il-CART. Eżempji rilevanti huma retinite taċ-ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite *Pneumocystis jirovecii*. Kull sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġi evalwat u għandha tinbeda kura meta jkun hemm bżonnha. Disturbi awtoimmuni (bhall-marda ta' Graves u l-epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll li jsehhu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Ostjonekrosi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li hi minn hafna fatturi (inklużi użu ta' corticosteroid, konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni gravi, indiċi tal-massa tal-ġisem oghla), każi ta' ostjonekrosi ġew irrapportati b'mod partikulari f'pazjenti bil-marda tal-HIV avvanzata u/jew espożizzjoni fit-tul għat-terapija antiretrovirali mħallta (CART). Il-pazjenti għandhom ikunu avżati sabiex ifittxu parir mediku jekk iħossu xi uġiġ fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà biex jiċċaqilqu.

Raxx u sindromi assoċjati

Normalment, ir-raxxijiet huma eruzzjonijiet tal-ġilda makulopapulari ħfief għal moderati li jsehhu fi żmien l-ewwel 3 ġimghat minn meta tinbeda l-kura b'REYATAZ.

Is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzzjonijiet tossiċi tal-ġilda u s-sindromu ta' raxx dovut għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu REYATAZ. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija mis-sinjali u s-sintomi u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. REYATAZ għandu jitwaqqaf jekk jiżviluppa raxx sever.

L-aqwa riżultati fil-ġestjoni ta' dawn l-avvenimenti jiġu minn dijanjożi bikrija u interruzzjoni immedjata ta' kwalunkwe medicina sospetta. Jekk il-pazjent ikun żviluppa SJS jew DRESS assoċjati mal-użu ta' REYATAZ, REYATAZ ma jistax jergax jibda jingħata.

Prodotti medicinali li ma jaqblux ma' din il-medicina

Il-kombinazzjoni ta' REYATAZ ma' atorvastatin mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ ma' nevirapine jew efavirenz mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Jekk l-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ ma' NNRTI ikun mehtieg, tista' tkun mehtiega zieda fid-doza kemm ta' REYATAZ kif ukoll ta' ritonavir ghal 400 mg u 200 mg, rispettivament, f'kombinazzjoni ma' efavirenz b'monitoragg kliniku mill-qrib.

Atazanavir huwa principalment metabolizzat minn CYP3A4. L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ ma' ritonavir u ma' prodotti medicinali li jstimulaw CYP3A4 mhux irrikmandat (ara sezzjoni 4.5).

Inibituri PDE5 uzati ghall-kura ta' disfunzjoni erettili: ghandha tinghata attenzjoni partikolari meta jinghataw inibituri PDE5 (sildenafil, tadalafil, jew vardenafil) b'ricetta ta' tabib ghall-kura ta' disfunzjoni erettili f'pazjenti li jirchievu REYATAZ ma' ritonavir f'doza baxxa konkomitanti. L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ ma' dawn il-prodotti medicinali huwa mistenni li jzid sostanzjalment il-koncentrazzjonijiet taghhom u jista' jirrizulta f'reazzjonijiet avversi assoċjati ma' PDE5 bhal pressjoni baxxa, tibdil fil-vista, u priapismu (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti fl-istess hin ta' voriconazole u REYATAZ ma' ritonavir mhuwiex rakkomandat sakemm stima tal-beneficċji/riskji ma tkunx tiggestifika l-użu ta' voriconazole.

Fil-maggoranza tal-pazjenti, tnaqqis kemm fl-esponiment ghal voriconazole u ghal atazanavir huwa mistenni. F'ghadd zghir ta' pazjenti minghajr allele CYP2C19 funzjonali, hu mistenni li jkun hemm zieda sinifikattiva fl-esponimenti ghal voriconazole (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ta' REYATAZ/ritonavir u fluticasone jew glucocorticoids ohra li huma metabolizzati b'CYP3A4 mhux rakkomandat sakemm il-beneficċju mistenni ma jkunx akbar mir-riskju ta' l-effetti sistematichi ta' corticosteroid, inkluż is-sindrome ta' Cushing u t-trażzin adrenali (ara sezzjoni 4.5).

L-użu fl-istess hin ta' salmeterol u REYATAZ/ritonavir jista' jirrizulta f'zieda fl-episodji kardjovaskulari avversi assoċjati ma' salmeterol. L-ghoti fl-istess hin ta' salmeterol u REYATEZ mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-assorbiment ta' atazanavir jista' jonqos f'sitwazzjonijiet fejn il-pH fl-istonku jizdied irrispettivament mill-kawża.

Amministrazzjoni fl-istess hin ta' REYATAZ ma' inibituri proton pump m'hijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5). Jekk il-kombinazzjoni ta' REYATAZ ma' inibitur proton pump titqies bhala wahda inevitabbli, monitoragg kliniku mill-qrib huwa rakkomandat f'kombinazzjoni ma' zieda fid-doza ta' REYATAZ ta' 400 mg ma' 100 mg ta' ritonavir; id-dozi ta' inibituri proton pump komparabbli ma' omeprazole 20 mg ma ghandhomx jinqabzu.

L-ghoti flimkien ta' REYATAZ/ritonavir ma' kontraċettivi ormonali ohrajn li jkun fihom progestogens, hlief norgestimate jew norethindrone ma giex studjat, u ghalhekk ghandu jigi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjoni pedjatrika

Sigurtà

Prolongazzjoni asintomatika tal-intervall PR kienet aktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi milli fl-adulti. Imblokk AV asintomatiku tal-ewwel u t-tieni grad kien irrapportat f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8). Ghandha tintuża kawtela ma' prodotti medicinali maghrufin li jinduċu prolongazzjonijiet PR. F'pazjenti pedjatriċi bi problemi ta' konduzzjoni li kienu jeżistu minn qabel (imblokk atriiovaskulari tat-tieni grad jew oghla jew imblokk kumpless tal-bundle-branch block), REYATAZ

għandu jintuża b'kawtela u biss meta l-benefiċċji jiżbqu r-riskju. Huwa rakkomandat monitoraġġ kardijaku skont il-preżenza tar-riżultati kliniċi (eż. bradikardija).

Effikaċja

Atazanavir/ritonavir mhuwiex effettiv f'razez virali li jkun fihom mutazzjonijiet multipli ta' reżistenza.

Eċċipjenti

Fenilketonurja

REYATAZ trab orali fiha aspartame bħala sustanza li tagħti toġhma helwa. Aspartame jipprovdi sors ta' phenylalanine u, għalhekk, jista' ma jkunx adattat għall-persuni b'fenilketonurja.

Popolazzjoni dijabetika

REYATAZ trab orali fih 1,305.15 mg ta' sucrose f'kull qartas. Għad-dożaġġ pedjatriku rakkomandat, REYATAZ trab orali fih 3,915.45 mg sucrose għal kull 150 mg atazanavir, 5,220.60 mg sucrose għal kull 200 mg atazanavir, 6,525.75 mg sucrose għal kull 250 mg atazanavir, u 7,830.90 mg sucrose għal kull 300 mg atazanavir. Dan għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'dijabete mellitus. Il-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal fructose, malassorbiment ta' glucose galactose, jew isomaltase sucrase ma għandhomx jiehdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Meta REYATAZ u ritonavir jingħataw flimkien, il-profil metaboliku ta' interazzjoni ta' ritonavir jista' jippredomina għax ritonavir huwa inibitur ta' CYP3A4 iktar qawwi minn atazanavir. Qabel ma tinbeda terapija ta' REYATAZ ma' ritonavir wiehed għandu jaqra s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ritonavir.

Atazanavir jiġi metabolizzat fil-fwied permezz ta' CYP3A4. Jinibixxi l-CYP3A4. Għalhekk, REYATAZ ma' ritonavir huwa kontra-indikat ma' prodotti mediċinali li huma sottosratti ta' CYP3A4 u għandhom indiċi terapewtiku limitat: quetiapine, lurasidone, alfuzosin, astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil, triazolam, midazolam mogħti mill-halq, lomitapide u alkaloidi ergot, partikolarment ergotamine u dihydroergotamine (ara sezzjoni 4.3). L-għoti flimkien ta' REYATAZ ma' prodotti li fihom grazoprevir, inkluż doża fissa kombinata ta' elbasvir/grazoprevir huwa kontra-indikat minhabba ż-żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' grazoprevir u elbasvir u l-potenzjal għaž-żieda fir-riskju ta' żidiet fl-ALT assoċjati ma' koncentrazzjonijiet miżjuda ta' grazoprevir (ara sezzjoni 4.3). L-għoti flimkien ta' REYATAZ ma' doża fissa kombinata ta' glecaprevir/pibrentasvir huwa kontra-indikat minhabba ż-żieda potenzjali fir-riskju ta' żidiet fl-ALT minhabba żieda sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' glecaprevir u pibrentasvir (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjonijiet ohra

L-interazzjonijiet bejn atazanavir/ritonavir u inibituri ta' protease, aġenti antiretrovirali minbarra inibituri ta' protease, u prodotti mediċinali ohra huma elenkati fit-tabella ta' hawn isfel (żieda hija indikata bħala "↑", tnaqqis bħala "↓", l-ebda bidla bħala "↔"). Jekk ikunu disponibbli, intervalli ta' kunfidenza ta' 90 % (CI) jiġu muriġja f'parentesi. L-istudji ppreżentati f'Tabella 2 saru f'individwi b'saħħithom sakemm mhux innotat mod ieħor. Importanti, ħafna studji saru b'atazanavir mhux imsaħħaħ, li mhuwiex ir-regim rakkomandat approvat ta' atazanavir.

Interazzjonijiet bejn atazanavir u prodotti mediċinali oħra, inkluż dawk li għalihom l-għoti flimkien huwa kontraindikata, huma elenkati fit-tabella hawn taħt:

Tabella 2: Interazzjonijiet bejn REYATAZ u prodotti mediċinali oħra

Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin
SUSTANZI KONTRA L-HCV		
Grazoprevir 200 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' Atazanavir: ↑43% (↑30% ↑57%) C_{max} ta' Atazanavir: ↑12% (↑1% ↑24%) C_{min} ta' Atazanavir: ↑23% (↑13% ↑134%) AUC ta' Grazoprevir: ↑958% (↑678% ↑1339%) C_{max} ta' Grazoprevir: ↑524% (↑342% ↑781%) C_{min} ta' Grazoprevir: ↑1064% (↑696% ↑1602%) Il-koncentrazzjonijiet ta' Grazoprevir żdiedu hafna meta ngħata flimkien ma' atazanavir/ritonavir.	L-għoti flimkien ta' REYATAZ u elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikata minhabba żieda sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' grazoprevir u żieda potenzjali assoċjata fir-riskju ta' żieda fl-ALT (ara sezzjoni 4.3).
Elbasvir 50 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' Atazanavir: ↑7% (↓2% ↑17%) C_{max} ta' Atazanavir: ↑2% (↓4% ↑8%) C_{min} ta' Atazanavir: ↑15% (↑2% ↑29%) AUC ta' Elbasvir: ↑376% (↑307% ↑456%) C_{max} ta' Elbasvir: ↑315% (↑246% ↑397%) C_{min} ta' Elbasvir: ↑545% (↑451% ↑654%) Il-koncentrazzjonijiet ta' Elbasvir żdiedu meta ngħata flimkien ma' atazanavir/ritonavir.	
Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voxilaprevir 100 mg doża wahda* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' sofosbuvir : ↑40% (↑25% ↑57%) C_{max} ta' sofosbuvir: ↑29% (↑9% ↑52%) AUC ta' velpatasvir: ↑93% (↑58% ↑136%) C_{max} ta' velpatasvir: ↑29% (↑7% ↑56%) AUC ta' voxilaprevir: ↑331% (↑276% ↑393%) C_{max} ta' voxilaprevir: ↑342% (↑265% ↑435%) *Nuqqas ta' interazzjoni tal-farmakokinetika jammonta għal 70-143 % L-effett fuq l-esponiment għal atazanavir u ritonavir ma giex studjat. Mistenni: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni bejn REYATAZ/ritonavir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir huwa l-inibizzjoni ta' OATP1B, P-gp, u CYP3A.	L-għoti flimkien ta' REYATAZ ma' prodotti li fihom voxilaprevir mistenni li jżid il-koncentrazzjoni ta' voxilaprevir. L-għoti flimkien ta' REYATAZ ma' kura li tinkludi voxilaprevir mhuwiex irrakkomandat.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum*)	AUC ta' glecaprevir: ↑553% (↑424% ↑714%) C_{max} ta' glecaprevir: ↑306% (↑215% ↑423%) C_{min} ta' glecaprevir: ↑1330% (↑885% ↑1970%) AUC ta' pibrentasvir: ↑64% (↑48% ↑82%) C_{max} ta' pibrentasvir: ↑29% (↑15% ↑45%) C_{min} ta' pibrentasvir: ↑129% (↑95% ↑168%) *Huwa rrappurtat effett ta' atazanavir u ritonavir fuq l-ewwel doża ta' glecaprevir u pibrentasvir.	L-ghoti flimkien ta' REYATAZ ma' glecaprevir/pibrentasvir huwa kontra-indikat minhabba ż-żieda potenzjali fir-riskju ta' żidiet fl-ALT minhabba żieda sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' glecaprevir u pibrentasvir (ara sezzjoni 4.3).
ANTIPLEJTILITS		
Ticagrelor	Il-mekkanizmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	L-ghoti flimkien ta' REYATAZ ma' ticagrelor mhuwiex irrakkomandat minhabba żieda potenzjali fl-attività kontra l-plejtlits ta' ticagrelor.
Clopidogrel	Il-mekkanizmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	L-ghoti flimkien ma' clopidogrel mhuwiex irrakkomandat minhabba tnaqqis potenzjali fl-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.
Prasugrel	Il-mekkanizmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	Mhu mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża meta prasugrel jinghata flimkien ma' REYATAZ (bi jew minghajr ritonavir).
ANTI-RETROVIRALI		
<i>Inibituri tal-protease:</i> L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ/ritonavir u inibituri oħrajn tal-protease ma ġiex studjat iżda huwa mistenni li jżid l-espożizzjoni għal inibituri oħrajn tal-protease. Għaldaqstant, l-ghoti fl-istess hin bħal dan mhuwiex rakkomandat.		
Ritonavir 100 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg darba kuljum) Studji mwettqa fuq pazjenti infettati bl-HIV.	AUC ta' Atazanavir: ↑250 % (↑144 % ↑403 %)* C_{max} ta' Atazanavir: ↑120% (↑56% ↑211%)* C_{min} ta' Atazanavir: ↑713 % (↑359 % ↑1,339 %)* *F'analizi kombinata, atazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg (n = 33) tqabbel ma' atazanavir 400 mg minghajr ritonavir (n = 28). Il-mekkanizmu ta' interazzjoni bejn atazanavir u ritonavir huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.	Ritonavir 100 mg darba kuljum jintuża bħala booster tal-farmakokinetika ta' atazanavir.
Indinavir	Indinavir hu assoċjat ma' iperbilirubinemija mhux konjugata indiretta minhabba l-inibizzjoni ta' UGT.	L-ghoti flimkien ta' REYATAZ/ritonavir u indinavir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
<i>Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)</i>		
Lamivudine 150 mg darbtejn kuljum + zidovudine 300 mg darbtejn kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)	Ma gie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' lamivudine u zidovudine.	Fuq il-bazi ta' dan it-tagħrif u minhabba li ritonavir mhuwiex mistenni li jkollu impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika tan-NRTIs, l-ghoti fl-istess hin ta' dawn il-prodotti medicinali u REYATAZ mhuwiex mistenni li jibdel b'mod sinifikanti l-espożizzjoni tal-prodotti medicinali mogħtija fl-istess hin.
Abacavir	L-ghoti fl-istess hin ta' abacavir u REYATAZ mhuwiex mistenni li jibdel b'mod sinifikanti l-espożizzjoni ta' abacavir.	
Didanosine (pilloli buffered) 200 mg/stavudine 40 mg, it-tnejn doża wahda (atazanavir 400 mg doża wahda)	Atazanavir, għoti fl-istess hin ma' ddI+d4T (fi stat sajjem) AUC ta' Atazanavir: ↓87 % (↓92 % ↓79 %) C_{max} ta' Atazanavir: ↓89 % (↓94 % ↓82 %) C_{min} ta' Atazanavir: ↓84 % (↓90 % ↓73 %) Atazanavir, iddożat siegħa wara ddI+d4T (fi stat sajjem) AUC ta' Atazanavir: ↔3 % (↓36 % ↑67 %) C_{max} ta' Atazanavir: ↑12 % (↓33 % ↑18 %) C_{min} ta' Atazanavir: ↔3 % (↓39 % ↑73 %) Il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir naqsu hafna meta ngħata fl-istess hin ma' didanosine (pilloli buffered) u stavudine. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa solubilità mnaqqsa ta' atazanavir hekk kif tiżdied il-pH relatata mal-preżenza ta' sustanza kontra l-aċidi fil-pilloli buffered ta' didanosine. Ma gie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' didanosine u stavudine.	Didanosine għandu jittiehed fi stat sajjem sagħtejn wara t-tehid ta' REYATAZ mal-ikel. L-ghoti fl-istess hin ta' stavudine ma' REYATAZ mhuwiex mistenni li jibdel b'mod sinifikanti l-espożizzjoni ta' stavudine.
Didanosine (kapsuli miksijin b'mod enteriku) 400 mg doża wahda (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	Didanosine (mal-ikel) AUC ta' Didanosine: ↓34 % (↓41 % ↓27 %) C_{max} ta' Didanosine: ↓38 % (↓48 % ↓26 %) C_{min} ta' Didanosine: ↑25 % (↓8 % ↑69 %) Ma gie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir meta ngħata ma' didanosine miksi b'mod enteriku, iżda l-ghoti mal-ikel naqqas il-koncentrazzjonijiet ta' didanosine.	

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum) 300 mg tenofovir disoproxil fumarate huwa ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil. Studji mwettqa fuq pazjenti infettati bl-HIV	AUC ta' Atazanavir: ↓22 % (↓35 % ↓6 %)* C _{max} ta' Atazanavir: ↓16 % (↓30 % ↔0 %)* C _{min} ta' Atazanavir: ↓23 % (↓43 % ↑2 %)* *F'analizi kombinata minn bosta studji klinici, atazanavir/ritonavir 300/100 mg mogħti fl-istess hin ma' tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (n = 39) tqabbel ma' atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n = 33). L-effikaċja ta' REYATAZ/ritonavir f'kombinazzjoni ma' tenofovir disoproxil fumarate f'pazjenti li kienu diġà ħadu l-kura qabel, għet osservata fl-istudju kliniku 045 u f'pazjenti li qatt ma ħadu l-kura qabel fi studju kliniku 138 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni bejn atazanavir u tenofovir disoproxil fumarate mhuwiex magħruf.	Meta jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil fumarate, huwa rakkomandat li REYATAZ 300 mg jingħata ma' ritonavir 100 mg u tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (kollha bħala doża unika mal-ikel).
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum) 300 mg tenofovir disoproxil fumarate huwa ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil.	AUC ta' Tenofovir disoproxil fumarate: ↑37 % (↑30 % ↑45 %) C _{max} ta' Tenofovir disoproxil fumarate: ↑34 % (↑20 % ↑51 %) C _{min} ta' Tenofovir disoproxil fumarate: ↑29 % (↑21 % ↑36 %)	Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil fumarate, inkluż disturbi renali.
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	Atazanavir (pm): kollha mogħtija mal-ikel AUC ta' Atazanavir: ↔0 % (↓9 % ↑10 %)* C _{max} ta' Atazanavir: ↑17 % (↑8 % ↑27 %)* C _{min} ta' Atazanavir: ↓42 % (↓51 % ↓31 %)*	L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz u REYATAZ mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Efavirenz 600 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 200 mg darba kuljum)	Atazanavir (pm): kollha mogħtija mal-ikel AUC ta' Atazanavir: ↔6 % (↓10 % ↑26 %)*/** C _{max} ta' Atazanavir: ↔9 % (↓5 % ↑26 %)*/** C _{min} ta' Atazanavir: ↔12 % (↓16 % ↑49 %)*/** *Meta mqabbel ma' REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum filgħaxija mingħajr efavirenz. Dan it-tnaqqis fis-C _{min} ta' atazanavir jista' jaffettwa b'mod negattiv l-effikaċja ta' atazanavir. Il-mekkaniżmu tal-interazzjoni ta' efavirenz/atazanavir huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4. **Fuq il-bażi ta' paragun storiku.	

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Nevirapine 200 mg darbtejn kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum) Studju mwettaq fuq pazjenti infettati bl-HIV.	AUC ta' Nevirapine: ↑26 % (↑17 % ↑36 %) C _{max} ta' Nevirapine: ↑21 % (↑11 % ↑32 %) C _{min} ta' Nevirapine: ↑35 % (↑25 % ↑47 %) AUC ta' Atazanavir: ↓19 % (↓35 % ↑2 %)* C _{max} ta' Atazanavir: ↔2 % (↓15 % ↑24 %)* C _{min} ta' Atazanavir: ↓59 % (↓73 % ↓40 %)* *Meta mqabbel ma' REYATAZ 300 mg u ritonavir 100 mg mingħajr nevirapine. Dan it-tnaqqis fis-C _{min} ta' atazanavir jista' jaffettwa b'mod negattiv l-effikaċja ta' atazanavir. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni ta' nevirapine/atazanavir huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4.	L-ghoti fl-istess hin ta' nevirapine u REYATAZ mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4)
<i>Inibituri tal-Integrace</i>		
Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (atazanavir/ritonavir)	AUC ta' Raltegravir: ↑41 % C _{max} ta' Raltegravir: ↑24 % C _{12hr} ta' Raltegravir: ↑77 % Il-mekkaniżmu huwa inibizzjoni ta' UGT1A1.	L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ għal raltegravir.
ANTIBIJOTIĊI		
Clarithromycin 500 mg darbtejn kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)	AUC ta' Clarithromycin: ↑94 % (↑75 % ↑116 %) C _{max} ta' Clarithromycin: ↑50 % (↑32 % ↑71 %) C _{min} ta' Clarithromycin: ↑160 % (↑135 % ↑188 %) 14-OH clarithromycin AUC ta' 14-OH clarithromycin: ↓70 % (↓74 % ↓66 %) C _{max} ta' 14-OH clarithromycin: ↓72 % (↓76 % ↓67 %) C _{min} ta' 14-OH clarithromycin: ↓62 % (↓66 % ↓58 %) AUC ta' Atazanavir: ↑28 % (↑16 % ↑43 %) C _{max} ta' Atazanavir: ↔6 % (↓7 % ↑20 %) C _{min} ta' Atazanavir: ↑91 % (↑66 % ↑121 %) Tnaqqis fid-doża ta' clarithromycin jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet subterapewtiċi ta' 14-OH clarithromycin. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni ta' clarithromycin/atazanavir huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.	Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar tnaqqis tad-doża; għaldaqstant, għandha tintuża l-kawtela jekk REYATAZ jingħata fl-istess hin ma' clarithromycin.
ANTIFUNGALI		
Ketoconazole 200 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)	Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir.	Ketoconazole u itraconazole għandhom jintużaw b'kawtela ma' REYATAZ/ritonavir, mhumiex rakkomandati doži

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Itraconazole	Bhal ketoconazole, itraconazole huwa inibitur qawwi kif ukoll substrat ta' CYP3A4.	gholjin ta' ketoconazole u itraconazole (> 200 mg/kuljum).
	Fuq il-bazi ta' taghrif miksub b'PIs ohra msahha u ketoconazole, fejn l-AUC ta' ketoconazole wriet zieda ta' tliet darbiet iktar, REYATAZ/ritonavir huwa mistenni li jzid il-koncentrazzjonijiet ta' ketoconazole jew itraconazole.	
Voriconazole 200 mg darbtejn kuljum (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum) Individwi b'tal-anqas allele CYP2C19 funzjonali wiehed.	AUC ta' Voriconazole: ↓33 % (↓42 % ↓22 %) C_{max} ta' Voriconazole: ↓10 % (↓22 % ↓4 %) C_{min} ta' Voriconazole: ↓39 % (↓49 % ↓28 %) AUC ta' Atazanavir: ↓12 % (↓18 % ↓5 %) C_{max} ta' Atazanavir: ↓13 % (↓20 % ↓4 %) C_{min} ta' Atazanavir: ↓20 % (↓28 % ↓10 %) AUC ta' Ritonavir: ↓12 % (↓17 % ↓7 %) C_{max} ta' Ritonavir: ↓9 % (↓17 % ↔0 %) C_{min} ta' Ritonavir: ↓25 % (↓35 % ↓14 %) Fil-maggoranza tal-pazjenti b'tal-anqas allele CYP2C19 funzjonali wiehed, hu mistenni li jkun hemm tnaqqis kemm fl-esponiment ghal voriconazole u ghal atazanavir.	L-ghoti fl-istess hin ta' voriconazole u REYATAZ ma' ritonavir mhuwiex rakkomandat sakemm valutazzjoni tal-beneficċju/riskju għall-pazjent ma tiġġustifikax l-użu ta' voriconazole (ara sezzjoni 4.4). Meta l-kura b'voriconazole tkun mehtieġa, il-ġenotip CYP2C19 tal-pazjent għandu jitwettaq jekk ikun vijabbli. Għalhekk, jekk il-kombinazzjoni ma tkunx tista' tiġi evitata, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin qed jingħataw skont l-istat ta' CYP2C19:
Voriconazole 50 mg darbtejn kuljum (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum) Individwi mingħajr allele CYP2C19 funzjonali.	AUC ta' Voriconazole: ↑561 % (↑451 % ↑699 %) C_{max} ta' Voriconazole: ↑438 % (↑355 % ↑539 %) C_{min} ta' Voriconazole: ↑765 % (↑571 % ↑1 020 %) AUC ta' Atazanavir: ↓20 % (↓35 % ↓3 %) C_{max} ta' Atazanavir: ↓19 % (↓34 % ↔0.2 %) C_{min} ta' Atazanavir: ↓31 % (↓46 % ↓13 %) AUC ta' Ritonavir: ↓11 % (↓20 % ↓1 %) C_{max} ta' Ritonavir: ↓11 % (↓24 % ↑4 %) C_{min} ta' Ritonavir: ↓19 % (↓35 % ↑1 %) F'ghadd żgħir ta' pazjenti mingħajr allele CYP2C19 funzjonali, hu mistenni li jkun hemm zieda sinifikattiva fl-esponimenti ghal voriconazole.	- f'pazjenti b'tal-anqas allele CYP2C19 wiehed, monitoraġġ kliniku mill-qrib għat-telf tal-effikaċja kemm ta' voriconazole (sinjali kliniċi) u atazanavir (rispons viroloġiku) hu rakkomandat. - f'pazjenti mingħajr allele CYP2C19 funzjonali, monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju mill-qrib ta' każijiet avversi assoċjati ma' voriconazole hu rakkomandat. Jekk il-ġenotipar ma jkunx vijabbli, għandu jitwettaq monitoraġġ shih tas-sigurtà u l-effikaċja.
Fluconazole 200 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg darba kuljum)	Il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir u fluconazole ma nbidlux b'mod sinifikanti meta REYATAZ/ritonavir ingħata fl-istess hin ma' fluconazole.	M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti għad-doża ghal fluconazole u REYATAZ.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifabutin 150 mg darbtejn fil-ġimgħa (atazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' Rifabutin: ↑48 % (↑19 % ↑84 %)** C_{max} ta' Rifabutin: ↑149 % (↑103 % ↑206 %)** C_{min} ta' Rifabutin: ↑40 % (↑5 % ↑87 %)** AUC ta' 25-O-desacetyl-rifabutin: ↑990 % (↑714 % ↑1 361 %)** C_{max} ta' 25-O-desacetyl-rifabutin: ↑677 % (↑513 % ↑883 %)** C_{min} ta' 25-O-desacetyl-rifabutin: ↑1 045 % (↑715 % ↑1 510 %)** **Meta mqabbel ma' rifabutin 150 mg darba kuljum waħdu. Total ta' rifabutin u AUC ta' 25-O-desacetyl-rifabutin: ↑119 % (↑78 % ↑169 %). Fi studji li saru qabel, il-farmakokinetika ta' atazanavir ma nbidlitx minn rifabutin.	Meta jingħata ma' REYATAZ, id-doża rakkomandata ta' rifabutin hija ta' 150 mg 3 darbiet fil-ġimgħa fi ġranet fissi (pereżempju, it-Tnejn-l-Erbgħa-il-Ġimgħa). Hemm bżonn ta' aktar monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin li jinkludu newtropenija u uveite minhabba ż-żieda mistennija fl-espożizzjoni għal rifabutin. Aktar tnaqqis fid-doża ta' rifabutin għal 150 mg darbtejn fil-ġimgħa fi ġranet fissi huwa rakkomandat għal pazienti li għalihom, id-doża ta' 150 mg 3 darbiet fil-ġimgħa mhijiex ittollerata. Wiehed għandu jżomm f'moħħu li d-doża ta' 150 mg darbtejn fil-ġimgħa tista' ma tippovdix l-aħjar espożizzjoni għal rifabutin, b'hekk tista' twassal għal riskju ta' reżistenza għal rifamycin u li l-kura ma tirnexxiex. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal REYATAZ.
Rifampicin	Rifampicin huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u ntweri li jikkawża tnaqqis ta' 72 % fl-AUC ta' atazanavir li jista' jirriżulta f'indeboliment viroloġiku u żvilupp ta' reżistenza. Matul it-tentattivi biex tingħeleb l-espożizzjoni mnaqqsa billi tiżdied id-doża ta' REYATAZ jew ta' inibituri oħrajn tal-protease b'ritonavir, giet osservata frekwenza għolja ta' reazzjonijiet tal-fwied.	Il-kombinazzjoni ta' rifampicin u REYATAZ hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
ANTIPSIKOTIĊI		
Quetiapine	Minhabba inibizzjoni ta' CYP3A4 minn REYATAZ, il-koncentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jiżdiedu.	L-ghoti flimkien ta' quetiapine ma' REYATAZ huwa kontraindikat minhabba li REYATAZ jista' jżid it-tossicità relatata ma' quetiapine. Żieda fil-koncentrazzjoni ta' quetiapine fil-plasma jistgħu jwasslu għal koma (ara sezzjoni 4.3).
Lurasidone	REYATAZ huwa mistenni li jżid il-livelli ta' lurasidone fil-plasma minhabba inibizzjoni ta' CYP3A4.	L-ghoti flimkien ta' lurasidone ma' REYATAZ huwa kontra-indikat għaliex dan jista' jżid it-tossicità relatata ma' lurasidone (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku		Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
SUSTANZI LI JNAQQSU L-AĊIDI			
Antagonisti tar-Riċettur H ₂			
Minghajr Tenofovir			
F'pazjenti infettati bl-HIV, b'atazanavir/ritonavir fid-doża rakkomandata ta' 300/100 mg darba kuljum			Ghal pazjenti li mhux qed jiehdu tenofovir, jekk REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg u antagonisti ta' riċettur H ₂ jinghataw flimkien, m'għandhiex tinqabeż doża ekwivalenti għal famotidine 20 mg darbtejn kuljum. Jekk tkun meħtieġa doża oghla ta' antagonista ta' riċettur ta' H ₂ (eż., famotidine 40 mg darbtejn kuljum jew ekwivalenti), tista' tiġi kkunsidrata žieda fid-doża ta' REYATAZ/ritonavir minn 300/100 mg għal 400/100 mg.
Famotidine 20 mg darbtejn kuljum	AUC ta' Atazanavir: ↓18 % (↓25 % ↑1 %) C _{max} ta' Atazanavir: ↓20 % (↓32 % ↓7 %) C _{min} ta' Atazanavir: ↔1 % (↓16 % ↑18 %)		
Famotidine 40 mg darbtejn kuljum	AUC ta' Atazanavir: ↓23 % (↓32 % ↓14 %) C _{max} ta' Atazanavir: ↓23 % (↓33 % ↓12 %) C _{min} ta' Atazanavir: ↓20 % (↓31 % ↓8 %)		
F'voluntiera f'saħħithom b'atazanavir/ritonavir b'doża miżjuda ta' 400/100 mg darba kuljum			
Famotidine 40 mg darbtejn kuljum	AUC ta' Atazanavir: ↔3 % (↓14 % ↑22 %) C _{max} ta' Atazanavir: ↔2 % (↓13 % ↑8 %) C _{min} ta' Atazanavir: ↓14 % (↓32 % ↑8 %)		
B'Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum (ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil)			
F'pazjenti infettati bl-HIV, b'atazanavir/ritonavir bid-doża rakkomandata ta' 300/100 mg darba kuljum			Ghal pazjenti li jkunu qeghdin jiehdu tenofovir disoproxil fumarate, jekk REYATAZ/ritonavir kemm ma' tenofovir disoproxil fumarate kif ukoll ma' antagonist ta' riċettur H ₂ jinghataw flimkien, hija rakkomandata žieda fid-doża ta' REYATAZ għal 400 mg ma' 100 mg ta' ritonavir. Doża ekwivalenti għal famotidine 40 mg darbtejn kuljum m'għandhiex tinqabeż.
Famotidine 20 mg darbtejn kuljum	AUC ta' Atazanavir: ↓21% (↓34% ↓4%)* C _{max} ta' Atazanavir: ↓21 % (↓36 % ↓4 %)* C _{min} ta' Atazanavir: ↓19 % (↓37 % ↑5 %)*		
Famotidine 40 mg darbtejn kuljum	AUC ta' Atazanavir: ↓24 % (↓36 % ↓11 %)* C _{max} ta' Atazanavir: ↓23% (↓36 % ↓8%)* C _{min} ta' Atazanavir: ↓25% (↓47% ↑7%)*		
F'pazjenti infettati bl-HIV, b'atazanavir/ritonavir f'doża miżjuda ta' 400/100 mg darba kuljum			
Famotidine 20 mg darbtejn kuljum	AUC ta' Atazanavir: ↑18 % (↑6.5 % ↑30 %)* C _{max} ta' Atazanavir: ↑18% (↑6.7% ↑31%)* C _{min} ta' Atazanavir: ↑24 % (↑10% ↑39%)*		
Famotidine 40 mg darbtejn kuljum	AUC ta' Atazanavir: ↔2.3% (↓13% ↑10%)* C _{max} ta' Atazanavir: ↔5% (↓17% ↑8.4%)* C _{min} ta' Atazanavir: ↔1.3% (↓10% ↑15%)*		
	* Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum u tenofovir disoproxil fumarate 300 mg kollha b'hala doża waħda mal-ikel. Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg <i>minghajr tenofovir disoproxil fumarate</i> , il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir huma mistennija li jonqsu b'mod addizzjonali b'madwar 20 %.		
	Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa tnaqqis fis-solubilità ta' atazanavir hekk kif il-pH intragastriku jiżdied bl-imblokkaturi ta' H ₂ .		

Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
<i>Inibituri tal-proton pump</i>		
Omeprazole 40 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	Atazanavir (am): sagħtejn wara omeprazole AUC ta' Atazanavir: ↓61% (↓65% ↓55%) C _{max} ta' Atazanavir: ↓66% (↓62% ↓49%) C _{min} ta' Atazanavir: ↓65% (↓71% ↓59%)	L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ ma' ritonavir u inibitur tal-proton pump mhuwiex rakkomandat. Jekk il-kombinazzjoni titqies inevitabbli, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku mill-qrib f'kombinazzjoni ma' zieda fid-doża ta' REYATAZ għal 400 mg ma' 100 mg ta' ritonavir; doži ta' inibituri tal-proton pump komparabbli ma' omeprazole 20 mg m'għandhomx jinqabzu (ara sezzjoni 4.4).
Omeprazole 20 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	Atazanavir (am): siegħa wara omeprazole AUC ta' Atazanavir: ↓30% (↓43% ↓14%)* C _{max} ta' Atazanavir: ↓31% (↓42% ↓17%)* C _{min} ta' Atazanavir: ↓31% (↓46% ↓12%)* * Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum. It-tnaqqis fl-AUC, fis-C _{max} , u fis-C _{min} ma ttaffixx meta doża akbar ta' REYATAZ/ritonavir (400/100 mg darba kuljum) giet separata temporalment minn omeprazole bi 12-il siegħa. Għalkemm dan ma ġiex studjat, huma mistennija riżultati simili b'inibituri ta' proton pump ohrajn. Dan it-tnaqqis fl-espożizzjoni ta' atazanavir jista' jaffettwa b'mod negattiv l-effikaċja ta' atazanavir. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa solubilità mnaqqsa ta' atazanavir hekk kif il-pH intragastriku jiżdied b'inibituri tal-proton pump.	
<i>Antaċidi</i>		
Antaċidi u prodotti mediċinali li fihom buffers	Il-konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' atazanavir fil-plażma jistgħu jkunu l-konsegwenza ta' zieda fil-pH gastriku jekk antaċidi, inklużi prodotti mediċinali buffered jingħataw ma' REYATAZ.	REYATAZ għandu jingħata sagħtejn qabel jew siegħa wara antaċidi jew prodotti mediċinali buffered.
ANTAGONISTA ALPHA 1-ADRENORECEPTOR		
Alfuzosin	Potenzjal għal konċentrazzjonijiet miżjudin ta' alfuzosin li jistgħu jirriżultaw fi pressjoni baxxa. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa inibizzjoni ta' CYP3A4 minn REYATAZ u/jew ritonavir.	L-ghoti fl-istess hin ta' alfuzosin ma' REYATAZ huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3)
ANTIKOAGULANTI		
<i>Antikoagulanti orali b'azzjoni diretta (DOACs)</i>		
Apixaban Rivaroxaban	Potenzjal għal konċentrazzjonijiet miżjuda ta' apixaban u rivaroxaban li jistgħu jirriżultaw f'riskju oġġla ta' fsada. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 / u P-gp minn REYATAZ/ritonavir. Ritonavir huwa inibitur qawwi kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' P-gp. REYATAZ huwa inibitur ta' CYP3A4. L-inibizzjoni potenzjali ta' P-gp minn REYATAZ mhix magħrufa u ma tistax tiġi eskluża.	L-ghoti flimkien ta' apixaban jew rivaroxaban u REYATAZ ma' ritonavir mhux rakkomandat.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Dabigatran	Potenzjal għal konċentrazzjonijiet miżjuda ta' dabigatran li jistgħu jirriżultaw f'riskju oġġla ta' fsada. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' P-gp. Ritonavir huwa inibitur qawwi ta' P-gp. Inibizzjoni potenzjali ta' P-gp minn REYATAZ mhix magħrufa u ma tistax tiġi eskluża.	L-ghoti flimkien ta' dabigatran u REYATAZ ma' ritonavir mhuxwix rakkomandat.
Edoxaban	Potenzjal għal konċentrazzjonijiet miżjuda ta' edoxaban li jistgħu jirriżultaw f'riskju oġġla ta' fsada. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' P-gp minn REYATAZ/ritonavir. Ritonavir huwa inibitur qawwi ta' P-gp. Inibizzjoni potenzjali ta' P-gp minn REYATAZ mhix magħrufa u ma tistax tiġi eskluża.	Eżerċita l-kawtela meta edoxaban jintuża ma' REYATAZ. Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjonijiet 4.2 u 4.5 tal-SmPC ta' edoxaban għal rakkomandazzjonijiet xierqa tad-dożaġġ ta' edoxaban għall-ghoti flimkien ma' inibituri ta' P-gp.
<i>Antagonisti tal-vitamina K</i>		
Warfarin	L-ghoti flimkien ma' REYATAZ għandu l-potenzjal li jżid jew inaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-warfarina.	Huwa rakkomandat li l-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) jiġi mmonitorjat b'attenzjoni waqt kura b'REYATAZ, speċjalment fil-bidu tat-terapija.
ANTIEPILETTICI		
Carbamazepine	REYATAZ jista' jżid il-livelli ta' carbamazepine fil-plasma minhabba inibizzjoni ta' CYP3A4. Minhabba l-effett induttiv ta' carbamazepine, tnaqqis fl-espożizzjoni għal REYATAZ ma jistax jiġi eliminat.	Carbamazepine f'kombinazzjoni ma' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) huwa kontraindikata minhabba r-riskju ta' telf tar-rispons viroloġiku u l-iżvilupp ta' reżistenza (ara sezzjoni 4.3). Għandu jiġi eżerċitat monitoraġġ bir-reqqa tar-rispons viroloġiku tal-pazjent.
Phenytoin, phenobarbital	Ritonavir jista' jnaqqas il-livelli ta' phenytoin u/jew ta' phenobarbital minhabba induzzjoni ta' CYP2C9 u ta' CYP2C19. Minhabba l-effett induttiv ta' phenytoin/phenobarbital, tnaqqis fl-espożizzjoni għal REYATAZ ma jistax jiġi eliminat.	Phenobarbital u phenytoin f'kombinazzjoni ma' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) huma kontraindikati minhabba r-riskju ta' telf tar-rispons viroloġiku u l-iżvilupp ta' reżistenza (ara sezzjoni 4.3). Għandu jiġi eżerċitat monitoraġġ bir-reqqa tar-rispons viroloġiku tal-pazjent.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Lamotrigine	L-ghoti flimkien ta' lamotrigine u REYATAZ/ritonavir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' lamotrigine fil-plasma minhabba l-induzzjoni ta' UGT1A4.	Lamotrigine għandu jintuża b'kawtela f'kombinazzjoni ma' REYATAZ/ritonavir. Jekk ikun hemm bżonn, immonitorja l-konċentrazzjonijiet ta' lamotrigine u aġġusta d-doża skont kif ikun meħtieġ.
ANTINEOPLASTIĊI U IMMUNOSUPPRESSANTI		
<i>Antineoplastiċi</i>		
Apalutamide	Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4 b'apalutamide u inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir/ritonavir.	L-ghoti flimkien ma' REYATAZ (bi jew minghajr ritonavir) huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal ta' tnaqqis fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' atazanavir u ritonavir b'telf sussegwenti tar-rispons viroloġiku u rezistenza possibbli għall-klassi ta' inibituri tal-protease (ara sezzjoni 4.3). Barra minn hekk, il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' apalutamide jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' atazanavir/ritonavir, li jirriżulta fil-potenzjal għal avvenimenti avversi serji fosthom aċċessjoni.
Encorafenib	Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	L-ghoti flimkien ta' encorafenib ma' REYATAZ (bi jew minghajr ritonavir) huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal ta' telf ta' rispons viroloġiku, żvilupp ta' rezistenza, zieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' encorafenib u r-riskju sussegwenti ta' avvenimenti avversi serji bħal titwil tal-intervall QT (ara sezzjoni 4.3).
Ivosidenib	Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	L-ghoti flimkien ta' ivosidenib ma' REYATAZ (bi jew minghajr ritonavir) huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal ta' telf ta' rispons viroloġiku, żvilupp ta' rezistenza, zieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' ivosidenib u r-riskju sussegwenti ta' avvenimenti avversi serji bħal titwil tal-intervall QT (ara sezzjoni 4.3).
Irinotecan	Atazanavir jimpedixxi l-UGT u jista' jinterferixxi mal-metaboliżmu ta' irinotecan, li jirriżulta f'effetti tossiċi miżjuda ta' irinotecan.	Jekk REYATAZ jingħata fl-istess hin ma' irinotecan, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal episodji avversi relatati ma' irinotecan.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
<i>Immunosuppressanti</i>		
Cyclosporin Tacrolimus Sirolimus	Il-koncentrazzjonijiet ta' dawn l-immunosuppressanti jistgħu jiżdiedu meta jingħataw fl-istess hin ma' REYATAZ minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4.	Huwa rakkomandat monitoraġġ aktar frekwenti tal-koncentrazzjoni terapewtika ta' dawn il-prodotti medicinali sakemm il-livelli fil-plażma jkunu ġew stabbilizzati.
SUSTANZI KARDJOVASKULARI		
<i>Antiarritmiċi</i>		
Amiodarone, Systemic lidocaine, Quinidine	Il-koncentrazzjonijiet ta' dawn is-sustanzi antiarritmiċi jistgħu jiżdiedu meta jingħataw fl-istess hin ma' REYATAZ. Il-mekkaniżmu ta' amiodarone jew interazzjoni sistemika ta' lidocaine/atazanavir hija l-inibizzjoni ta' CYP3A. Quinidine għandu perjodu terapewtiku dejjaq u huwa kontraindikata minhabba l-inibizzjoni potenzjali ta' CYP3A minn REYATAZ.	Hija meħtieġa l-kawtela u huwa rakkomandat monitoraġġ tal-koncentrazzjoni terapewtika meta disponibbli. L-użu fl-istess hin ta' quinidine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<i>Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju</i>		
Bepridil	REYATAZ m'għandux jintuża f'kombinazzjoni ma' prodotti medicinali li huma substrati ta' CYP3A4 u li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq.	L-ghoti fl-istess hin ma' bepridil huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)
Diltiazem 180 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)	AUC ta' Diltiazem: ↑125 % (↑109 % ↑141 %) C_{max} ta' Diltiazem: ↑98 % (↑78 % ↑119 %) C_{min} ta' Diltiazem: ↑142 % (↑114 % ↑173 %) AUC ta' Desacetyl-diltiazem: ↑165 % (↑145 % ↑187 %) C_{max} ta' Desacetyl-diltiazem: ↑172 % (↑144 % ↑203 %) C_{min} ta' Desacetyl-diltiazem: ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir. Kien hemm żieda fl-intervall massimu ta' PR meta mqabbel ma' atazanavir waħdu. L-ghoti fl-istess hin ta' diltiazem u REYATAZ/ritonavir ma ġiex studjat. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni ta' diltiazem/atazanavir huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.	Huwa rakkomandat tnaqqis inizjali tad-doża ta' diltiazem b'50 %, b'titrazzjoni sussegwenti kif meħtieġ u monitoraġġ tal-ECG.
Verapamil	Il-koncentrazzjonijiet ta' verapamil fis-serum jistgħu jiżdiedu b'REYATAZ minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4.	Għandha tintuża kawtela meta verapamil jingħata fl-istess hin ma' REYATAZ.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
KORTIKOSTEROJDI		
Dexamethasone u kortikosteroidi oħrajn (il-modi kollha kif jittiehed il-prodott)	L-ghoti flimkien ma' dexamethasone jew kortikosteroidi oħra li jinduċu CYP3A jista' jirriżulta f'telf tal-effett terapewtiku ta' REYATAZ u l-iżvilupp tar-reżistenza għal atazanvir u/jew ritonavir. Għandhom jiġu kkunsidrati kortikosteroidi alternattivi. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4 permezz ta' dexamethasone u l-inibizzjoni ta' CYP3A4 permezz ta' atazanvir u/jew ritonavir.	L-ghoti flimkien ma' kortikosteroidi (il-modi kollha kif jittiehed il-prodott) metabolizzati minn CYP3A, b'mod partikolari għall-użu fit-tul, jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw effetti ta' kortikosteroidi sistemici fosthom is-sindromu ta' Cushing u soppressjoni adrenali. Il-benefiċċju potenzjali tat-trattament kontra r-riskju ta' effetti ta' kortikosteroidi sistemici għandu jiġi kkunsidrat. Għall-ghoti flimkien ta' kortikosteroidi mogħtija mill-gilda li huma sensittivi għall-inibizzjoni ta' CYP3A, ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-kortikosteroidi għall-kundizzjoni jew l-użi li jżidu l-assorbiment sistemiku tiegħu.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Fluticasone propionate li jinghata minn ġol-imnieher 50 µg 4 darbiet kuljum għal 7 ijiem (ritonavir 100 mg kapsuli darbtejn kuljum) U Kortikosteroidi li Jittiehdu man-Nifs/mill-Imnieher	Il-livelli ta' fluticasone propionate fil-plażma żdiedu b'mod sinifikanti, filwaqt li l-livelli intrinsiċi tal-cortisol naqsu b'madwar 86 % (90 % intervall ta' fiduċja 82-89 %). Jistgħu jkunu mistennija livelli akbar meta fluticasone propionate jittiehed man-nifs. Effetti ta' kortikosteroidi sistemici fosthom is-sindrome ta' Cushing u suppressjoni adrenali ġew irrappurtati f'pazjenti li rċievu ritonavir u ħadu fluticasone propionate man-nifs jew mill-imnieher; dan jista' jsehh ukoll b'kortikosteroidi oħrajn metabolizzati permezz tal-passaġġ ta' P450 3A, eż. budesonide. L-effetti ta' espożizzjoni sistemika għolja għal fluticasone fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma għadhom mhumiex magħrufa. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4. L-użu fl-istess hin ta' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) u Kortikosteroidi li Jittiehdu man-Nifs/mill-Imnieher ohra huwa mistenni li jipproduċi l-istess effetti.	L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ/ritonavir u dawn il-glukokortikoidi metabolizzati b'CYP3A4 mhuwiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-kura ma jkunx jiżboq ir-riskju ta' effetti sistemici mill-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoidi b'monitoraġġ mill-qrib tal-effetti lokali u sistemici jew bidla għal glukokortikoidi, li mhuwiex substrat għal CYP3A4 (eż., beclomethasone). Barra minn hekk, f'każ ta' twaqqif tal-glukokortikoidi, jista' jkun hemm bżonn li jsir tnaqqis progressiv tad-doża fuq perjodu itwal. L-użu fl-istess hin ta' Kortikosteroidi li Jittiehdu man-Nifs/mill-Imnieher u REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' kortikosteroidi li Jittiehdu man-Nifs/mill-Imnieher. Uża b'attenzjoni. Ikkunsidra alternattivi għal Kortikosteroidi li Jittiehdu man-Nifs/mill-Imnieher, b'mod partikolari għal użu fit-tul.
DISFUNZJONI TAL-EREZZJONI		
<i>Inibituri tal-PDE5</i>		
Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Sildenafil, tadalafil u vardenafil huma metabolizzati minn CYP3A4. L-ghoti fl-istess hin ma' REYATAZ jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet akbar tal-inibitur PDE5 u zieda fl-episodji avversi relatati ma' inibitur PDE5, fosthom pressjoni baxxa, bidliet viżwali, u prijapiżmu. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.	Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar dawn l-effetti sekondarji li jista' jkun hemm meta jintużaw inibituri PDE5 għal disfunzjoni erettili b'REYATAZ (ara sezzjoni 4.4). Ara wkoll PRESSJONI Għolja Arterjali Pulmonari f'din it-tabella għal aktar informazzjoni dwar l-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ u sildenafil.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTUR TAL-ORMON LI JIRRILAXXA GONADOTROPIN (GnRH)		
Elagolix	Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa antiċipat li jżid l-esponiment għal elagolix fil-preżenza tal-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	L-użu fl-istess hin ta' elagolix 200 mg darbtejn kuljum ma' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) għal aktar minn xahar mhuwiex irrakkomandat minħabba r-riskju potenzjali ta' avvenimenti avversi bħal telf ta' għadam u żidiet fit-transaminases tal-fwied. Illimita l-użu fl-istess hin ta' elagolix 150 mg darba kuljum ma' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) għal 6 xhur.
INIBITURI TAL-KINASE		
Fostatinib	Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	L-użu fl-istess hin ta' fostatinib ma' REYATAZ (bi jew mingħajr ritonavir) jista' jżid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' R406, il-metabolit attiv ta' fostatinib. Immonitorja għal tossiċitajiet tal-esponiment għal R406 li jirriżultaw f'avvenimenti avversi relatati mad-doża bħal epatotossiċità u newtropenija. Jista' jkun meħtiġ li titnaqqas id-doża ta' fostatinib.
PRODOTTI MILL-HXEJJEX		
St. John's wort (Hypericum perforatum)	L-użu fl-istess hin ta' St. John's wort ma' REYATAZ jista' jkun mistenni li jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-livelli ta' atazanavir fil-plażma. Dan l-effett jista' jkun minħabba induzzjoni ta' CYP3A4. Hemm riskju ta' telf tal-effett terapewtiku u ta' żvilupp ta' reżistenza (ara sezzjoni 4.3).	L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ ma' prodotti li fihom St. John's wort huwa kontraindikata.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
KONTRAĊETTIVI ORMONALI		
Ethinylestradiol 25 µg + norgestimate (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' Ethinylestradiol: ↓19 % (↓25 % ↓13 %) C_{max} ta' Ethinylestradiol: ↓16 % (↓26 % ↓5 %) C_{min} ta' Ethinylestradiol: ↓37 % (↓45 % ↓29 %) AUC ta' Norgestimate: ↑85 % (↑67 % ↑105 %) C_{max} ta' Norgestimate: ↑68 % (↑51 % ↑88 %) C_{min} ta' Norgestimate: ↑102 % (↑77 % ↑131 %) Filwaqt li l-konċentrazzjoni ta' ethinylestradiol żdiedet ma' atazanavir mogħti waħdu, minhabba l-inibizzjoni kemm ta' UGT kif ukoll ta' CYP3A4 minn atazanavir, l-effett nett ta' atazanavir/ritonavir huwa tnaqqis fil-livelli ta' ethinylestradiol minhabba l-effett ta' induzzjoni ta' ritonavir. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' progestin tista' twassal għal effetti sekondarji relatati (eż., reżistenza għall-insulina, dislipidemija, akne u tikek fuq il-gilda), b'hekk possibbilment tista' taffettwa l-konformità.	Jekk jingħata kontraċettivi orali ma' REYATAZ/ritonavir, huwa rakkomandat li l-kontraċettivi orali jkollu mill-inqas 30 µg ta' ethinylestradiol u li l-pazjenta tiġi mfakkra b'konformità stretta ma' dan il-kors ta' dożaġġ ta' kontraċezzjoni. L-ghoti flimkien ta' REYATAZ/ritonavir ma' kontraċettivi ormonali oħrajn li jkun fihom progestogens, hlief norgestimate ma' għiex studjat, u għalhekk għandu jiġi evitat. Huwa rakkomandat metodu alternattiv affidabbli ta' kontraċezzjoni.
Ethinylestradiol 35 µg + norethindrone (atazanavir 400 mg darba kuljum)	AUC ta' Ethinylestradiol: ↑48 % (↑31 % ↑68 %) C_{max} ta' ethinylestradiol: ↑15 % (↓1 % ↑32 %) C_{min} ta' Ethinylestradiol: ↑91% (↑57% ↑133%) AUC ta' Norethindrone: ↑110 % (↑68 % ↑162 %) C_{max} ta' norethindrone: ↑67% (↑42% ↑196%) C_{min} ta' norethindrone: ↑262% (↑157% ↑409%) Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' progestin tista' twassal għal effetti sekondarji relatati (eż., reżistenza għall-insulina, dislipidemija, akne u tikek fuq il-gilda), b'hekk possibbilment tista' taffettwa l-konformità.	
SUSTANZI LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI		
<i>Inibituri ta' HMG-CoA reductase</i>		
Simvastatin Lovastatin	Simvastatin u lovastatin jiddependu hafna fuq CYP3A4 għall-metaboliżmu tagħhom u l-ghoti fl-istess hin tagħhom ma' REYATAZ jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet miżjuda.	L-ghoti flimkien ta' simvastatin jew lovastatin ma' REYATAZ hu kontra-indikat minhabba riskju miżjud ta' mijopatija inkluz rabdomijolizi (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Atorvastatin	Ir-riskju ta' mijopatija li tinkludi rabdomijolizi jista' jizzied ukoll b'atorvastatin, li wkoll jiġi metabolizzat minn CYP3A4.	L-ghoti flimkien ta' atorvastatin ma' REYATAZ mhuwiex rakkomandat. Jekk l-użu ta' atorvastatin jiġi kkunsidrat li hu strettament meħtieġ, l-inqas doża possibbli ta' atorvastatin għandha tingħata b'monitoraġġ bir-reqqa tas-sigurtà (ara sezzjoni 4.4).
Pravastatin Fluvastatin	Għalkemm ma ġiex studjat, hemm potenzjal għal żieda fl-esponiment għal pravastatin or fluvastatin meta jingħataw flimkien ma' inibituri tal-protease. Pravastatin mhuwiex metabolizzat minn CYP3A4. Fluvastatin hu parzjalment metabolizzat minn CYP2C9.	Għandha tintuża l-kawtela.
<i>Sustanzi oħra li jimmodifikaw il-lipidi</i>		
Lomitapide	Lomitapide jiddependi ħafna fuq CYP3A4 għall-metaboliżmu u l-ghoti flimkien ma' REYATAZ ma' ritonavir jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet miżjuda.	L-ghoti flimkien ta' lomitapide u REYATAZ ma' ritonavir huwa kontraindikata minhabba riskju potenzjali ta' livelli miżjuda sinifikanti ta' transaminase u epatotossicità (ara sezzjoni 4.3).
AGONISTI BETA LI JITTIEHDU MAN-NIFS		
Salmeterol	L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet miżjudin ta' salmeterol u żieda fl-episodji avversi assoċjati ma' salmeterol. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	L-ghoti fl-istess hin ta' salmeterol ma' REYATAZ mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
OPJOJDI		
Buprenorphine, darba kuljum, doża ta' manteniment stabbli (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' Buprenorphine: ↑67 % C _{max} ta' Buprenorphine: ↑37 % C _{min} ta' Buprenorphine: ↑69 % AUC ta' Norbuprenorphine: ↑105 % C _{max} ta' Norbuprenorphine: ↑61 % C _{min} ta' Norbuprenorphine: ↑101 % Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 u UGT1A1. Il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir (meta jingħata ma' ritonavir) ma kinux affettwati b'mod sinifikanti.	L-ghoti fl-istess hin ma' REYATAZ ma' ritonavir jitlob monitoraġġ kliniku għal effetti ta' sedazzjoni u konossittivi. Jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' buprenorphine.
Methadone, doża ta' manteniment stabbli (atazanavir 400 mg darba kuljum)	Ma ġie osservat ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' methadone. Minhabba li ġie osservat li doża baxxa ta' ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) m'għandha l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' methadone, mhi mistennija l-ebda interazzjoni jekk il-methadone jingħata fl-istess hin ma' REYATAZ, fuq il-bażi ta' dan it-tagħrif.	M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża jekk methadone jingħata fl-istess hin ma' REYATAZ.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
PRESSJONI GHOLJA ARTERJALI PULMONARI		
<i>Inibituri PDE5</i>		
Sildenafil	L-ghoti fl-istess hin ta' REYATAZ jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet miżjudin tal-inibitur PDE5 u zieda fl-episodji avversi assoċjati mal-inibitur PDE5. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir.	Doża sikura u effettiva f'kombinazzjoni ma' REYATAZ għadha ma gietx stabbilita għal sildenafil meta użat biex jikkura pressjoni għolja arterjali pulmonari. Sildenafil, meta użat għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari, mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.3).
SEDATTIVI		
<i>Benzodiazepines</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam u triazolam jiġu metabolizzati b'mod estensiv minn CYP3A4. L-ghoti fl-istess hin ma' REYATAZ jista' jikkawża zieda kbira fil-koncentrazzjoni ta' dawn il-benzodiazepines. Ma saru l-ebda studji dwar l-interazzjonijiet meta REYATAZ jingħata fl-istess hin ma' benzodiazepines. Fuq il-bażi tat-tagħrif għal inibituri oħrajn ta' CYP3A4, il-koncentrazzjonijiet ta' midazolam fil-plażma huma mistennija li jkunu ferm oghla meta midazolam jingħata mill-ħalq. Tagħrif mill-użu fl-istess hin ta' midazolam parenterali ma' inibituri oħrajn tal-protease jissuggerixxi zieda possibbli ta' 3-4 darbiet fil-livelli ta' midazolam fil-plażma.	L-ghoti flimkien ta' REYATAZ ma' triazolam jew midazolam mogħti mill-ħalq huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3), filwaqt li għandha tingħata attenzjoni fl-ghoti flimkien ma' REYATAZ u midazolam parenterali. Jekk REYATAZ jingħata fl-istess hin ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f'taqsimat tal-kura intensiva (ICU) jew f'ambjent simili li jiżgura monitoraġġ kliniku mill-qrib u mmanigġjar mediku xieraq f'każ ta' qtugħ ta' nifs u/jew sedazzjoni mtawla. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża għal midazolam, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' *data* dwar l-użu waqt it-tqala (iktar minn 2 000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda zieda fit-tossicità malformattiva ta' atazanavir ta' atazanavir. Barra minn hekk, studji f'annimali ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' REYATAZ jista' jkun ikkunsidrat waqt it-tqala, jekk hemm il-bżonn għalih.

Fi prova klinika AI424-182, REYATAZ/ritonavir (300/100 mg jew 400/100 mg) f'kombinazzjoni ma' zidovudine/lamivudine ngħata lil 41 mara tqila matul it-tieni u t-tielet trimestru. Sitta mill-20 (30 %) mara li kienu fuq REYATAZ/ritonavir 300/100 mg u 13 mill-21 (62 %) mara li kienu fuq REYATAZ/ritonavir 400/100 mg esperjenzaw iperbilirubinemia ta' skala 3 sa 4. Ma kien hemm l-ebda każ ta' aċidożi lattika fil-prova klinika AI424-182.

L-istudju vvaluta 40 tarbija li rċevew kura profilattika antiretrovirali (li ma kinitx tinkludi REYATEZ) u kienu negattivi għal HIV-1 DNA fil-hin tal-ghoti u/jew matul l-ewwel 6 xhur wara t-twelid. Tlieta

mill-20 tarbija (15 %) imwielda minn nisa kkurati b'REYATAZ/ritonavir 300/100 mg u erbgha minn 20 tarbija (20 %) twieldu lil nisa kkurati bi REYATAZ/ritonavir 400/100 mg esperjenzaw bilirubin ta' skala 3-4. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' suffejra patologika u sitta mill-40 tarbija f'dan l-istudju rċivew fototerapija għal massimu ta' 4 ijiem. Ma kien hemm l-ebda każ irrappurtat ta' kernicterus fi trabi tat-twelid.

Għal rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ, ara sezzjoni 4.2 u għal dejta farmakokinetika ara s-sezzjoni 5.2.

Mhux magħruf jekk meta REYATAZ ma' ritonavir jingħata lil mara tqila, dan iżid l-iperbilirubinemia u jwassalx għal kernicterus fi trabi tat-twelid u fi tfal żgħar. Matul iż-żmien ta' qabel it-twelid, għandu jitqies li jsir aktar kontroll.

Treddigh

Atazanavir instab fil-halib tas-sider tal-bniedem. Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

Fi studju mhux kliniku tal-fertilità jew ta' żvilupp embrijoniku bikri fil-firien, atazanavir bidel iċ-ċiklu sesswali tagħhom mingħajr l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom ikunu nfurmati li għe rrapportat sturdament waqt li wiehed kien qed jiehdu kura b'REYATAZ (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

REYATAZ għe evalwat għas-sigurtà bħala terapija mogħtija flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra fi provi kliniċi kkontrollati f'1,806 pazjenti adulti li ħadu REYATAZ 400 mg darba kuljum (1,151 pazjent, b'tul ta' żmien medjan ta' 52 ġimgħa u b'tul ta' żmien massimu ta' 152 ġimgħa) jew REYATAZ 300 mg b'ritonavir 100 mg darba kuljum (655 pazjent, tul ta' żmien medjan ta' 96 ġimgħa u b'tul ta' żmien medjan ta' 108 ġimgħa).

Ir-reazzjonijiet avversi kienu konsistenti bejn pazjenti li ħadu REYATAZ 400 mg u pazjenti li ħadu REYATAZ 300 mg ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, hlief għas-suffejra u livelli għolja ta' bilirubin li għew irrappurtati aktar ta' spiss f'pazjenti li ħadu REYATAZ b'ritonavir.

Fost il-pazjenti li ħadu REYATAZ 400 mg darba kuljum jew REYATAZ 300 mg ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, l-uniċi reazzjonijiet avversi ta' xi severità li għew irrappurtati b'mod komuni ħafna li għall-inqas kien possibbli li kellhom x'jaqsmu mat-terapija li kienet tinkludi REYATAZ u wiehed jew iktar NRTIs kienu nawsja (20 %), dijarrea (10 %) u suffejra (13 %). Fost il-pazjenti li ħadu REYATAZ 300 mg ma' ritonavir 100 mg, il-frekwenza tas-suffejra kienet ta' 19 %. Fil-maġġoranza tal-każijiet, is-suffejra kienet irrappurtata fi ftit jiem sa ftit xhur minn meta nbdiet il-kura (ara sezzjoni 4.4).

Waqt sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq, għe rrapportat mard tal-kliewi kroniku f'pazjenti infettati bl-HIV ikkurati b'atazanavir, ma' jew mingħajr ritonavir. Studju ta' osservazzjoni prospettiv kbir wera assoċjazzjoni bejn inċidenza miżjuda ta' mard tal-kliewi kroniku u esponiment kumulattiv għal reġimen li jkun fih atazanavir/ritonavir f'pazjenti infettati bl-HIV b'eGFR li għall-bidu tkun normali. Din l-assoċjazzjoni għet osservata b'mod indipendenti mill-esponiment għal tenofovir disoproxil. Matul id-durata tal-kura għandu jinżamm monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-kliewi tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Valutazzjoni ta' reazzjonijiet avversi għal REYATAZ hija bbażata fuq dejta tas-sigurtà minn studji kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suk. Il-frekwenza hija definita bl-użu ta' din il-konvenzjoni: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji.

<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>	mhux komuni: sensitività eċċessiva
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	mhux komuni: tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, anoreksja, żieda fl-aptit
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	mhux komuni: dipressjoni, disorjentament, ansjetà, nuqqas ta' rqad, disturb fl-irqad, ħolm mhux normali
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	komuni: uġiġħ ta' ras; mhux komuni: newropatija periferali, sinkope, amnesija, sturdament, ħedla, disgwesja
<i>Disturbi fl-għajnejn:</i>	komuni: icterus fl-għajnejn
<i>Disturbi fil-qalb:</i>	mhux komuni: torsades de pointes ^a rari: titwil tal-QTc ^a , edema, palpitazzjonijiet
<i>Disturbi vaskulari:</i>	mhux komuni: pressjoni għolja
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali:</i>	mhux komuni: dispneja
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	komuni: rimettar, dijarea, uġiġħ addominali, dardir, dispepsja; mhux komuni: pankreatite, gastrite, distensjoni addominali, stomatite aphthous, gass fl-istonku, ħalq xott
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	komuni: suffeġra; mhux komuni: epatite, kolelitjażi ^a , kolestażi ^a ; rari: epatosplenomegalija, kolecistite ^a
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	komuni: raxx; mhux komuni: eritema multiforme ^{a,b} , eruzzjonijiet tossiċi tal-ġilda ^{a,b} , sindromu ta' raxx dovut għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) ^{a,b} , anġioedema ^a , urtikarja, alopeċja, ħakk; rari: is-sindromu ta' Stevens-Johnson ^{a,b} , raxx bl-infafet, ekżema, vażodilazzjoni
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	mhux komuni: atrofiya tal-muskoli, artralġja, uġiġħ fil-muskoli; rari: mijopatija
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarija:</i>	mhux komuni: nefrolitjażi, ematurja, proteinurja, pollakurja; nefrite interstizjali, mard tal-kliwi kroniku ^a ; rari: uġiġħ fil-kliwi
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	mhux komuni: ginekomastja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	komuni: għeja; mhux komuni: uġiġħ fis-sider, telqa, deni, astenja; rari: disturbi fil-mixi

^a Dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew identifikati permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suk, madankollu l-frekwenzi ġew stmati minn kalkolazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal REYATAZ fi provi kliniċi randomizzati u kkontrollati u fi provi kliniċi disponibbli oħrajn (n=2,321).

^b Ara d-deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula għal aktar dettalji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza gravi ta' immunità fl-istess żmien li bdew taħlita ta' terapija antiretrovirali (CART), tista' tinholoq reazzjoni ta' infjammazzjoni għall-infezzjonijiet bla sintomi jew dawk opportunistiċi residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u l-epatite awtoimmuni)

ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsejnhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' ostjonekrosi ġew irrappurtati, b'mod partikulari f'pazjenti li ġeneralment hu magħruf li għandhom fatturi ta' riskju, marda avvanzata ta' l-HIV jew espożizzjoni fit-tul għat-taħlita ta' terapija antiretrovirali (CART). Il-frekwenza ta' dawn mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Raxx u sindromi assoċjati

Normalment, ir-raxxijiet huma eruzzjonijiet tal-ġilda makulopapulari ħfief għal moderati li jsejnhu fi żmien l-ewwel 3 ġimgħat minn meta tinbeda l-kura b'REYATAZ.

Is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzzjonijiet tossici tal-ġilda, u s-sindromu ta' raxx dovut għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemici (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) ġew irrappurtati mal-użu ta' REYATAZ (ara s-sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet tal-laboratorju

L-anormalità tal-laboratorju li l-aktar li ġiet irrappurtata f'pazjenti b'kura bi REYATAZ u NRTI wieħed jew iżjed kienet zieda ta' bilirubin totali rrapportata predominantament bħala bilirubin għoli indirett [mhux konjugat] (87 % grad 1, 2, 3 jew 4). Zieda ta' bilirubin totali ta' grad 3 jew 4 ġiet innotata 37 % (6 % Grad 4). Fost il-pazjenti li kienu rċewew il-kura, ikkurati bi REYATAZ 300 mg darba kuljum ma' 100 mg ritonavir darba kuljum għal żmien medju ta' 95 ġimgħa, 53 % kellhom zidiet totali ta' bilirubin ta' Grad 3-4. Fost pazjenti li qatt ma kienu hađu l-kura qabel, ikkurati b'REYATAZ 300 mg darba kuljum b'100 mg ta' ritonavir darba kuljum għal perjodu ta' żmien medju ta' 96 ġimgħa, 48 % kellhom zieda fil-bilirubin totali ta' Grad 3-4 (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet oħra tal-laboratorju (Grad 3 jew 4) li ġew irrappurtati f' ≥ 2 % tal-pazjenti li jirċievu l-kura bi REYATAZ flimkien ma' NRTI wieħed jew iżjed inkludew: kreatina kinasi elevata (7 %), serum aminotransferasi/glutamipiruvik transaminasi elevata (ALT/SGPT) (5 %), newtrofili baxxi (5 %), serum aspartate aminotransferasi/glutamic-oxaloacetic transaminasi (AST/SGOT) (3 %) u lipadosi elevati (3 %).

Tnejn fil-mija tal-pazjenti taħt il-kura b'REYATAZ kellhom fl-istess hin ALT/AST Grad 3-4 u bilirubin totali ta' Grad 3-4 elevati.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju kliniku AI424-020, pazjenti pedjatriki minn 3 xhur sa mhux aktar minn 18-il sena li rċewew jew il-formulazzjoni fi trab orali jew kapsula kienu kkurati b'REYATAZ għal żmien medju ta' 115-il ġimgħa. Il-profil tas-sigurtà f'dan l-istudju kien globalment komparabbli ma' dak li deher fl-adulti. Ġew irrappurtati kemm imblokk atriyoventrikulari tal-ewwel grad (23 %) u tat-tieni grad (1 %) f'pazjenti pedjatriki. L-aktar anormalità fil-laboratorju frekwenti rrapportata f'pazjenti pedjatriki li kienu qed jirċievu REYATAZ kienet livelli oġhla ta' bilirubina totali (≥ 2.6 darbiet aktar mil-livelli normali ta' fuq (ULN), Grad 3-4) li seħhet f'45 % tal-pazjenti.

Fl-istudji klinici AI424-397 u AI424-451, il-pazjenti pedjatriki li kellhom minn 3 xhur sa inqas minn 11-il xahar ta' età kellhom durata ta' kura medja b'REYATAZ trab orali ta' 80 ġimgħa. Ma ġiet irrappurtata l-ebda mewta. Il-profil tas-sigurtà f'dawn l-istudji kien b'mod ġenerali paragonabbli ma' dak osservat fi studji pedjatriki u fuq l-adulti preċedenti. L-anormalitajiet tal-laboratorju rrapportati l-iktar ta' spiss fil-pazjenti pedjatriki li kienu qegħdin jirċievu REYATAZ trab orali kienu zieda fil-bilirubina totali (≥ 2.6 darbiet ULN, Grad 3-4; 16 %) u zieda fl-amylase (Grad 3-4; 33 %), ġeneralment ta' oriġini mhux pankreatika. L-elevazzjoni tal-livelli ta' ALT ġiet irrappurtata b'mod iktar frekwenti f'pazjenti pedjatriki f'dawn l-istudji milli f'adulti.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Pazjenti infettati flimkien bil-virus ta' l-epatite B u/jew tal-epatite C

Fost l-1,151 pazjent li ħadu atazanavir 400 mg darba kuljum, 177 pazjent kienu infettati wkoll b'epatite kronika B jew C, u fost 655 pazjent li ħadu atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, 97 pazjent ġew infettati wkoll b'epatite kronika B jew C. Il-pazjenti nfettati biż-żewġ tipi ta' epatite flimkien għandhom aktar ċans li jkollhom livelli ta' linja bażi ta' transaminasi epatika elevati minn dawk li ma kellhomx epatite kronika virali. Ma kienx hemm differenza fil-frekwenza tal-livelli elevati ta' bilirubin bejn dawn il-pazjenti u dawk li ma kellhomx epatite virali. Il-frekwenza ta' epatite li tirriżulta mill-kura jew zieda ta' transaminasi f'pazjenti ko-infettati kienet taqbel meta l-kura bi REYATAZ tqabblat ma' kura simili (ara sezzjoni 4.4).

Rapportar ta' effetti sekondarji suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati effetti sekondarji suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali mniżżla [f'Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza ta' doża eċċessiva akuta fil-bniedem hija limitata b'REYATAZ. Voluntieri f'saħħithom ħadu doża waħda sa 1,200 mg mingħajr ma kellhom effetti sintomatiċi mhux mixtieqa. B'doži għoljin li jwasslu għal riskju għoli għall-mediċina, ġiet innotata suffeġra minhabba iperbilirubinemia indiretta (mhux konjugata) (mhux konnessa ma' tibdil fit-test tal-funzjoni tal-fwied) jew titwil ta' l-intervall PR (ara sezzjonijiet 4.4. or 4.8).

Il-kura għal doża eċċessiva ta' REYATAZ għandha tkun magħmula minn kull mezz ta' għajjnuna, inkluż il-monitoraġġ ta' sinjali vitali u elettrokardjogramm (ECG), u osservazzjonijiet tal-kondizzjoni klinika tal-pazjent. Jekk indikat, atazanavir mhux assorbit għandu jitneħħa billi l-pazjent jiġi mgieġhel jirremetti jew b'tindifa gastrika. Jista' jintuża wkoll faham attiv biex jgħin fit-tneħħija tal-mediċina mhux assorbita. M'hemmx antidot speċifiku għal doża eċċessiva ta' REYATAZ. Billi atazanavir huwa metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied u jehel hafna mal-proteini tad-demem, aktarx li dijalisi ma tkunx ta' benefiċċju b'mod sinifikanti biex tneħħi din il-mediċina.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għal użu sistemiku, inibituri tal-proteasi, kodiċi ATC: J05AE08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Atazanavir huwa azapeptide HIV-1 protease inhibitor (PI). Is-sustanza tinibixxi b'mod selettiv il-proċessar speċifiku għall-virus tal-proteini virali Gag-Pol fiċ-ċelluli infettati bl-HIV-1, b'hekk ifixkel il-formazzjoni ta' virjoli maturi u l-infezzjoni ta' ċelluli oħra.

Attività antivirali in vitro: atazanavir jesibixxi anti-HIV-1 (inkluż l-gruppi kollha ta' organiżmi li evolvew minn antenat wieħed li ġew ittestjati) u anti-HIV 2 attività f'kultura ta' ċelloli.

Reżistenza

Pazjenti adulti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali

F'esperimenti kliniċi ta' pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali li ġew ittratati b'atazanavir mhux ibbustjat, is-sostituzzjoni I50L, kultant flimkien ma' bidla fl-A71V, hija sostituzzjoni ta' reżistenza firmatarja għal atazanavir. Il-livelli ta' reżistenza għal atazanavir i jvarjaw

minn 3.5 għal 29 drabiminghamr evidenza ta' inkroċġu ta' rezistenza fenotipika għal PIs oħra. F'esperimenti kliniċi ta' pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali li ġew ittrattati b'atazanavir ibbustjat, is- sostituzzjonijiet I50L ma dehritx fl-ebda pazjent mingħajr sostituzzjonijiet PI tal-linja bażi. Is-sostituzzjoni ta' N88S rari ġiet osservata f'pazjenti b'indeboliment viroloġiku fuq atazanavir (bil- jew mingħajr ritonavir). Filwaqt li din tista' tikkontribwixxi għal suxxettibbiltà mnaqqsa għal atazanavir meta jsehh ma' sostituzzjonijiet ta' protease oħrajn, fi studji kliniċi, N88S waħdu ma jwassalx dejjem għal rezistenza fenotipika għal atazanavir jew ikollu impatt konsistenti fuq l-effikaċja klinika.

Tabella 3: Sostituzzjonijiet De novo fit-trattament ta' pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura li fallaw it-terapija b'atazanavir + ritonavir (Studju 138, 96 ġimgha)

Frekwenza	de novo PI sostituzzjoni (n=26) ^a
>20 %	ħadd
10-20 %	ħadd

^a Numru ta' pazjenti b'ġenotipi ffurmati bħala pari kkklassifikati bħala fallimenti virloġikali (HIV RNA $\geq$ 400 kopji/mL).

Is-sostituzzjoni ta' M184I/V ħarġet f'5/26 REYATAZ/ritonavir u 7/26 pazjenti lopinavir/ritonavir/viroloġiċi li fallaw, rispettivament.

Pazjenti adulti li kienu għaddew minn kura antiretrovirali

F'pazjenti li kienu għaddew minn kura antiretrovirali minn Studji 009, 043, u 045, ġew stabbiliti 100 iżolati minn pazjenti nnominati bħala fallimenti viroloġiċi fuq kura li kienet tinkludi jew atazanavir, atazanavir + ritonavir, jew atazanavir + saquinavir li żviluppaw rezistenza għal atazanavir. Mis-60 iżolat mill-pazjenti kkurati jew b'atazanavir jew b'atazanavir + ritonavir, 18 (30 %) urew il-fenotip ta' I50L li qabel kien muri f'pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali.

Tabella 4: Sostituzzjonijiet De novo f'pazjenti li kienu għaddew minn kura li fallaw it-terapija b'atazanavir + ritonavir (Studju 045, 48 ġimgha)

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

^a Numru ta' pazjenti b'ġenotipi ffurmati bħala pari kkklassifikati bħala fallimenti virloġikali (HIV RNA $\geq$ 400 kopji/mL).

^b Għaxar pazjenti kellhom rezistenza fenotipika tal-linjabazi għal atazanavir + ritonavir (bidla tal-fold [FC]>5.2). Sukssettibilità FC fil-kultura taċ-ċellula a paragon mar-referenza tal-wild type kienet evalwata permezz ta' PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

L-ebda sostituzzjoni de novo (ara Tabella 4) ma hi speċifika għal atazanavir u għandha mnejn tirrifletti l-ħruġ mill-ġdid ta' rezistenza arkivjata fuq atazanavir + ritonavir fi Studju 045 ta' popolazzjoni li għaddiet minn kura.

Ir-rezistenza f'pazjenti li ħadu trattament antiretrovirali tirriżulta primarjament permezz tal-akkumulazzjoni tas-sostituzzjonijiet maġġuri u minuri tar-rezistenza li ġew deskritti qabel li kienu nvoluti f'rezistenza ta' inibitur ta' protease.

Riżultati kliniċi

F'pazjenti adulti li ma jkunux ħadu kura antiretrovirali qabel

Studju 138 huwa prova prospettiva, multiċentri, open-label, randomizzata, internazzjonali ta' 883 pazjent li ma ħadux kura antiretrovirali, li tqabbel REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg darba kuljum) ma' lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg darbtejn kuljum), kull waħda flimkien ma' doża fissa ta' tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (pilloli ta' 300 mg/200 mg darba kuljum). Il-fergħa ta' REYATAZ/ritonavir auriet effikaċja antivirali simili (mhux inferjuri) meta mqabbla mal-fergħa ta' lopinavir/ritonavir, kif evalwat mill-proporzjon ta' pazjenti b'HIV RNA < 50 kopji/mL f'Ġimgha 48 (Tabella 5).

Analizi tad-dejta matul is-96 ġimgħa ta' trattament wrew id-durabilità tal-attività antivirali (Tabella 5).

L-ghadd ta' ċelloli CD4 fil-linja bażi kien ta' 214-il ċellola/mm³ (medda: bejn 2 u 810 ċelloli/mm³) u l-linja bażi medja ta' HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 4.94 log₁₀ kopja/mL (medda: bejn 2.6 u 5.88 log₁₀ kopja/mL). Il-fergħa ta' REYATAZ/ritonavir għandha effikaċja antivirali (mhux inferjuri) simili meta mqabbel mal-fergħa ta' lopinavir/ritonavir, kif ivvalutat mill-proporzjon ta' pazjenti b'HIV RNA < 50 kopja/mL fil-Ġimgħa 48: 78 % tal-pazjenti fuq REYATAZ/ritonavir meta mqabbel ma' 76 % fuq lopinavir/ritonavir (differenza fl-istima ta' ATV/RTV-LPV/RTV: 1.7 % [95 % CI, -3.8 %, 7.1 %] skont id-definizzjoni ta' rispons tan-Non-Completer = Failure (NC=F) b'Rispons Virologiku Kkonfermat (Confirmed Virologic Response, CVR).

F'analizi permezz tal-protokoll li eskludiet pazjenti li ma komplewx il-kura (jiġifieri pazjenti li waqfu qabel il-Ġimgħa 48 tal-valutazzjoni ta' HIV RNA) u pazjenti b'devjazzjonijiet maġġuri mill-protokoll, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV RNA < 50 kopja/mL fil-Ġimgħa 48 kienet ta' 86 % (338/392) għal REYATAZ/ritonavir u 89 % (332/372) għal lopinavir/ritonavir (differenza fl-istima ta' ATV/RTV-LPV/RTV: -3 % [95 % CI, -7.6 %, 1.5 %]).

Tabella 5: Riżultati ta' l-effikaċja fi Studju 138^a

Parametru	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg darba kuljum) n=440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg darbtejn kuljum) n=443	
	Ġimgħa 48	Ġimgħa 96	Ġimgħa 48	Ġimgħa 96
HIV RNA < 50 kopja/mL, %				
Il-pazjenti kollha ^d	78	74	76	68
Stima tad-differenza [95% CI] ^d	Ġimgħa 48: 1.7% [-3.8%, 7.1%] Ġimgħa 96: 6.1 % [0.3 %,12.0 %]			
Analizi skont il-protokoll ^c	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Stima tad-differenza ^c [95 %CI]	Ġimgħa 48: -3 % [-7.6 %, 1.5 %] Ġimgħa 96: 2.2% [-2.3%, 6.7%]			
HIV RNA < 50 kopja/mL, % skont il-Karattteristika tal-Linjabazi ^d				
HIV RNA < 100 000 kopja/mL	82 (n = 217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥ 100 000 kopja/mL	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Għadd CD4 <50 ċellula/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 sa <100 ċellula/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 sa <200 ċellula/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥200 ċellula/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
Bidla Medja fl-HIV RNA mil-Linja Baži, log ₁₀ kopji/mL				
Il-pazjenti kollha	-3.09 (n=397)	-3.21 (n=360)	-3.13 (n=379)	-3.19 (n=340)
Bidla Medja fil-CD4 mil-Linja Baži, ċelloli/mm ³				
Il-pazjenti kollha	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
Bidla Medja fil-CD4 mill-Linja Baži, ċelluli/mm ³ skont il-Karatteristiċi tal-Linja Baži				
HIV RNA < 100 000 kopja/mL	179 (n = 183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥ 100 000 kopja/mL	227 (n = 187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a L-ghadd ta' ċelloli CD4 fil-linja bażi kien ta' 214-il ċellola/mm³ (medda: bejn 2 u 810 ċelloli/mm³) u l-linja bażi medja ta' HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 4.94 log₁₀ kopja/mL (medda: bejn 2.6 u 5.88 log₁₀ kopja/mL)

^b REYATAZ/RTV ma' tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (pilloli ta' doża fissa ta' 300 mg/200 mg darba kuljum).

^c Lopinavir/RTV ma' tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (pilloli ta' doża fissa ta' 300 mg/200 mg darba kuljum).

^d Analizi ta' dawg li bihsiebhom imorru għall-kura, bil-valuri nieqsa kkunsidrati bħala fallimenti.

^e Analizi skont il-protokoll: Barra dawg li ma komplewx u pazjenti b'devjazzjonijiet maġġuri tal-protokoll.

^f Numru ta' pazjenti li setgħu jiġu evalwati.

F'pazjenti adulti li diġà hađu kura antiretrovirali

Studju 045 huwa prova b'aktar minn ċentru wiehed, randomizzat li tqabbel REYATAZ/ritonavir (300/100 mg darba kuljum) u REYATAZ/saquinavir (400/1 200 mg darba kuljum), għal lopinavir + ritonavir (400/100 mg kombinazzjoni ta' doża fissa darbtejn kuljum), kull waħda f'kombinazzjoni ma' tenofovir disoproxil fumarate (ara sezzjonijiet 4.5 and 4.8) u NRTI wiehed, f'pazjenti b'indeboliment viroloġiku fuq żewġ korsijiet bażiċi jew aktar li fihom għallinqas PI, NRTI, u NNRTI wiehed. F'pazjenti fuq bażi każwali l-hin medju ta' l-espożizzjoni preċedenti antiretrovirali kien ta' 138 ġimgħa għal PIs, 281 ġimgħa għal NRTIs, u 85 ġimgħa għal NNRTIs. Bħala linja bażi, 34 % tal-pazjenti hađu PI u 60 % hađu NNRTI. Hmistax mill-120 (13 %) pazjent li hađu REYATAZ + fergħa ta' trattament ta' ritonavir u 17 mill-123 (14 %) pazjent li hađu fergħa ta' lopinavir + ritonavir kellhom erba' sostituzzjonijiet ta' L10, M46, I54, V82, I84, u L90 jew iżjed. Tnejn u tletin fil-mija tal-pazjenti fl-istudju kellhom razza virali b'inqas minn żewġ sostituzzjonijiet ta' NRTI.

Il-punt finali primarju kien id-differenza fuq medja ta' żmien mill-bidla mil-linja bażi tal-HIV RNA matul 48 ġimgħa (Tabella 6).

Tabella 6: Riżultati ta' Effikaċja f'Ġimgħa 48^a u f'Ġimgħa 96 (Studju 045)

Parametru	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg darba kuljum) n=120		LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg darbtejn kuljum) n=123		Differenza skont il-Medja tal-Hin ATV/RTV-LPV/RTV [97.5 % CI ^d]	
	Ġimgħa 48	Ġimgħa 96	Ġimgħa 48	Ġimgħa 96	Ġimgħa 48	Ġimgħa 96
Bidla Medja fil-HIV RNA mil-Linja Bażi, log₁₀ kopji/mL						
Il-pazjenti kollha	-1.93 (n=90 ^e)	-2.29 (n=64)	-1.87 (n=99)	-2.08 (n=65)	0.13 [-0.12, 0.39]	0.14 [-0.13, 0.41]
HIV RNA < 50 kopja/mL, %^f (min rrisponda/evalwabbli)						
Il-pazjenti kollha	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV RNA < 50 kopji/mL skont is-sostituzzjonijiet PI tal-linja bażi magħżula,^{f,g} % (responditur/evalwabbli)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
Bidla Medja fil-CD4 mil-Linja Bażi, ċelloli/mm³						
Il-pazjenti kollha	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

^a L-għadd ta' ċelluli CD4 tal-medja tal-linja bażi kien 337 ċellula/mm³ (firxa: minn 14 sa 1 543 ċellula/mm³) u l-livell medju tal-linja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kien 4.4 log₁₀ kopji/mL (firxa minn 2.6 sa 5.88 log₁₀ kopji/mL).

^b ATV/RTV b'tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (doża fissa ta' pilloli 300 mg/200 mg darba kuljum).

^c LPV/RTV b'tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (doża fissa ta' pilloli ta' 300 mg/200 mg darba kuljum).

^d Intervall ta' konfidenza.

^e Numru ta' pazjenti evalwabbli.

^f Analizi ta' dawg bil-Hsieb li jiġu kkurati, bil-valuri nieqsa kkunsidrati bħala fallimenti. Dawg li wiegħbu fuq LPV/RTV li temmew il-kura qabel il-Ġimgħa 96 thallew barra mill-analizi ta' Ġimgħa 96. Il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV RNA < 400 kopja/mL kienu 53 % u 43 % għal ATV/RTV u 54 % u 46 % għal LPV/RTV fil-Ġimgħat 48 u 96 rispettivament.

^g Sostituzzjonijiet magħżula nkluzi kwalunkwe tibdil fil-pożizzjonijiet L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, u L90 (0-2, 3, 4 jew aktar) fil-linja bażi.

NA = ma japplikax.

Matul it-48 ġimgħa ta' trattament, it-tibdil medju mill-linja bażi fil-livelli HIV RNA għal REYATAZ + ritonavir u lopinavir + ritonavir kienu l-simili (mhux inferjuri). Kien hemm riżultati konsistenti bil-metodu ta' analizi fejn l-aħħar osservazzjoni giet mgħoddija 'l quddiem (differenza fuq medja ta' żmien ta' 0.11, intervall ta' fiduċja 97.5 % [-0.15, 0.36]). Skond l-analizi hekk kif ikkurati, meta teskludi l-valuri nieqsa, il-proporzjon ta' pazjenti bl-HIV RNA < 400 kopji/mL (< 50 kopji/mL) li hađu REYATAZ + ritonavir u fergħa ta' lopinavir + ritonavir kien ta' 55 % (40 %) u 56 % (46 %) rispettivament.

Matul is-96 ġimgha ta' kura, il-bidliet medji mil-linja bażi fl-HIV RNA għal REYATAZ + ritonavir u lopinavir + ritonavir, issodisfaw il-kriterji ta' mingħajr inferjorità ibbażati fuq każijiet osservati. Inkisbu riżultati konsistenti bil-metodu ta' analiżi fejn l-aħħar osservazzjoni ġiet mgħoddija 'l quddiem. Skond l-analiżi hekk kif trattati, meta teskludi l-valuri nieqsa, il-proporzjon ta' pazjenti bl-HIV RNA < 400 kopji/mL (< 50 kopji/mL) għal REYATAZ + ritonavir kien ta' 84 % (72 %) u għal lopinavir + ritonavir kien ta' 82 % (72 %). Importanti li wiehed jinnota li fil-hin ta' l-analiżi tas-96 ġimgha, 48 % tal-pazjenti totali baqgħu fl-istudju.

REYATAZ + saquinavir jidher li hu inferjuri għal lopinavir + ritonavir.

Popolazzjoni pedjatrika

Provi pedjatriki b'kapsuli ta' REYATAZ

Evalwazzjoni tal-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' REYATAZ huma bbażati fuq tagħrif miġbur mill-prova klinika, open-label, multiċentrika AI424-020, li saret fuq pazjenti bejn l-etajiet ta' 3 xhur sa 21 sena. Globalment f'dan l-istudju, 182 pazjent pedjatriku (81 pazjent li qatt ma kienu kkurati b'antiretrovirali fil-passat u 101 li kienu kkurati b'antiretrovirali fil-passat), irċiew REYATAZ darba kuljum (f'għamla ta' kapsula jew trab) bi jew mingħajr ritonavir, flimkien ma' żewġ NRTIs.

Id-dejta klinika miskuba minn dan l-istudju mhijiex adegwata biex tiġġustifika l-użu ta' atazanavir (bi jew mingħajr ritonavir) fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin.

Dejta dwar effikaċja osservata fil-41 pazjent pedjatriku li kellhom minn 6 snin sa mhux aktar minn 18-il sena li ħadu l-kapsuli ta' REYATAZ hi pprezentata f'Tabella 7. Għal pazjenti pedjatriki li qatt ma kienu kkurati fil-passat, il-linja bażi għal għadd ta' ċelluli CD4 kienet ta' 344 ċellula/mm³ (medda: 2 sa 800 ċellula/mm³) u l-livelli medji fil-linja bażi tal-RNA mingħajr HIV 1 fil-plażma kienu ta' 4.67 log₁₀ kopji/mL (medda 3.70 sa 5.00 log₁₀ kopji/mL). Għal pazjenti pedjatriki li qatt ma kienu kkurati fil-passat, il-linja bażi medja tal-għadd ta' ċelluli CD4 kienet ta' 522 ċellula/mm³ (medda: 100 sa 1 157 ċellula/mm³) u l-livelli medji fil-linja bażi tal-RNA mingħajr HIV 1 fil-plażma kienu ta' 4.09 log₁₀ kopji/mL (firxa: 3.28 sa 5.00 log₁₀ kopji/mL).

Tabella 7: Riżultati tal-Effikaċja (pazjenti pedjatriki minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena) f'Ġimgha 48 (Studju AI424-020)

Parametru	Pazjenti li Qatt Ma Kienu Kkurati fil-Passat b'kapsuli REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg darba kuljum) n=16	Pazjenti li Kienu Kkurati fil-Passat b'kapsuli REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg darba kuljum) n=25
HIV RNA < 50 kopji/mL, %^a		
Il-pazjenti kollha	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA < 400 kopji/mL, %^a		
Il-pazjenti kollha	88 (14/16)	32 (8/25)
Bidla Medja fil-CD4 mil-Linja Bażi, ċelloli/mm³		
Il-pazjenti kollha	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
HIV RNA < 50 kopji/mL minn sostituzzjonijiet PI magħżula fil-linja bażi^c % (dawk li rrispondew/li jistgħu jiġu evalwati^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥4	NA	0 (0/3)

^a Analizi intent-to-treat, b'valuri nieqsa kkunsidrati bħala falliment.

^b Għadd ta' pazjenti li setgħu jiġu evalwati.

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

^d Jinkludi pazjenti b'dejta ta' rezistenza fil-linja bażi.
NA = mhux applikabbli.

Provi kliniċi b'REYATAZ trab orali

Il-valutazzjoni tal-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabbiltà, u r-rispons viroloġiku ta' REYATAZ trab orali kienet ibbażata fuq id-dejta minn żewġ provi kliniċi multiċentriċi, b'tikketta mikxufa.

- AI424-397 (PRINCE I): F'pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn 3 xhur u inqas minn 6 snin
- AI424-451 (PRINCE II): F'pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn 3 xhur u inqas minn 11 snin

F'dawn l-istudji, 155 pazjent (59 li qatt ma saritilhom kura antiretrovirali qabel u 96 li kellhom kura antiretrovirali) irċewew REYATAZ trab orali darba kuljum u ritonavir, f'mkien ma' żewġ NRTIs.

Għall-inklużjoni fiż-żewġ provi, il-pazjenti li qatt ma kienu kkurati fil-passat ried ikollhom sensitività ġenotipika għal REYATAZ u żewġ NRTIs, u l-pazjenti li qatt ma saritilhom kura antiretrovirali ried ikollhom sensitività ġenotipika u fenotipika fl-iskrinjar għal REYATAZ u tal-inqas 2 NRTIs. Il-pazjenti esposti għal antiretrovirali *in utero* jew intrapartum kienu kkunsidrati bħala li qatt ma kienu kkurati fil-passat. Il-pazjenti li rċewew REYATAZ jew REYATAZ/ritonavir fi kwalunkwe ħin qabel ġew irreġistrati għall-istudju jew kellhom storja ta' falliment tal-kura fuq żewġ inibituri ta' protease jew iktar, rezistenza jew evidenza ta' inibituri ta' protease ta' anormalitajiet eżistenti minn qabel kienu esklużi mill-provi. Ir-reżistenza ta' inibituri ta' protease kienet definita bħala rezistenza ġenotipika għal atazanvir jew għal kwalunkwe komponent tas-sinsla NRTI lokali skont il-kriterji ta'

1) kwalunkwe mutazzjoni maġġuri: I50L, I84V, N88S u 2) ≥ 2 tal-mutazzjonijiet minuri jew b'reżistenza inkroċjata li ġejjin: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

Fil-Ġimgha 48 kien hemm 134 pazjent pejatriku li kellhom bejn 3 xhur u inqas minn 11-il sena li rċewew REYATAZ trab orali ma' ritonavir li kienu evalwati għall-effikaċja. Din id-dejta hija ppreżentata fit-Tabella 8. Għal pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienu kkurati fil-passat, l-għadd medju ta' ċelloli CD 4 fil-linja bażi kien ta' 930 ċellola/mm³ (medda: bejn 46 u 2 291 ċellola/mm³) u l-linja bażi medja ta' HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 4.81 log₁₀ kopja/mL (medda: bejn 3.4 u 5.9 log₁₀ kopja/mL). Għal pazjenti pedjatriċi li kienu kkurati fil-passat, l-għadd medju ta' ċelloli CD 4 fil-linja bażi kien ta' 1 441 ċellola/mm³ (medda: bejn 84 u 5 703 ċellola/mm³) u l-linja bażi medja ta' HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 4.67 log₁₀ kopja/mL (medda: bejn 2.0 u 5.9 log₁₀ kopja/mL).

Tabella 8: Eżiti ta' Effikaċja għal trab orali (pazjenti pedjatriċi li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg) fil-Ġimgha 48 (Studji AI424-397 u AI424-451)

Parametru	Pazjenti li Qatt Ma Kienu Kkurati fil-Passat b'kapsuli REYATAZ/ritonavir n=52	Pazjenti li Kienu Kkurati fil-Passat bi Trab ta' REYATAZ/ritonavir n=82
HIV RNA < 50 kopji/mL, %^a		
mill-inqas 5 sa <10 kg (REYATAZ 150 u 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
mill-inqas 10 sa <15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
mill-inqas 15 sa <25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
mill-inqas 25 sa <35 kg	-	50.0 (1/2)
HIV RNA < 400 kopja/mL, %^a		
mill-inqas 5 sa <10 kg (REYATAZ 150 u 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
mill-inqas 10 sa <15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
mill-inqas 15 sa <25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
mill-inqas 25 sa <35 kg	-	50.0 (1/2)

Parametru	Pazjenti li Qatt Ma Kienu Kkurati fil-Passat b'kapsuli REYATAZ/ritonavir n=52	Pazjenti li Kienu Kkurati fil-Passat bi Trab ta' REYATAZ/ritonavir n=82
Bidla Medja fil-CD4 mil-Linja Bazi, ċelloli/mm³		
mill-inqas 5 sa <10 kg (REYATAZ 150 u 200 mg)	293 (n=7)	63 (n=16)
mill-inqas 10 sa <15 kg	293 (n=11)	307 (n=8)
mill-inqas 15 sa <25 kg	305 (n=9)	374 (n=12)
mill-inqas 25 sa <35 kg	-	213 (n=1)

^a Analizi intent-to-treat, b'valuri nieqsa kkunsidrati bħala falliment.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment: f'pazjenti infettati bl-HIV, (n = 33 studji kombinati), wara li ngħataw ħafna doži ta' REYATAZ 300 mg darba kuljum b'ritonavir 100 mg darba kuljum ma' l-ikel, il-medja ġeometrika (CV %) għal atazanavir, C_{max} ta' 4 466 (42 %) ng/mL, b'ħin għal C_{max} ta' madwar 2.5 sigħat. Il-medja ġeometrika (CV %) għal atazanavir C_{min} u AUC kienet 654 (76 %) ng/mL u 44 185 (51 %) ng•h/mL, rispettivament.

Effetti tal-ikel: l-ghoti fl-istess ħin ta' REYATAZ u ritonavir ma' l-ikel jottimizza l-bijodisponibbiltà ta' atazanavir. L-ghoti fl-istess ħin ta' doża waħda ta' 300 mg ta' REYATAZ u ta' doża ta' 100 mg ta' ritonavir ma' ikla ħafifa rriżultat f'żieda ta' 33 % fl-AUC u f'żieda ta' 40 % kemm fis- C_{max} kif ukoll fil-koncentrazzjoni ta' 24 siegħa ta' atazanavir fir-rigward ta' l-istat ta' sawm. L-ghoti fl-istess ħin ta' ikla b'ammont kbir ta' xaham ma affettwax l-AUC ta' atazanavir fir-rigward tal-kundizzjonijiet ta' sawm u s- C_{max} kien fi hdan il-11 % tal-valuri ta' sawm. Il-koncentrazzjoni ta' 24 siegħa wara ikla b'ħafna xaham żdiedet b'madwar 33 % minħabba assorbiment imdewwem; it- T_{max} medjan żdied minn 2.0 għal 5.0 sigħat. L-ghoti ta' REYATAZ ma' ritonavir jew ma' ikla ħafifa jew ma' ikla li kien fiha ħafna xaham, il-koeffiċjent tal-varjazzjoni ta' AUC u C_{max} naqas bejn wieħed u ieħor b'25 % meta mqabbel ma' meta ingħata fi stat ta' sawm. Biex tiżdied il-bijo-disponibilità u titnaqqas il-varjabilità, REYATAZ għandu jittiehed ma' l-ikel.

Distribuzzjoni: atazanavir jeħel b'rata ta' bejn wieħed u ieħor 86 % mal-proteini tad-demman u man f'koncentrazzjoni li tvarja minn 100 sa 10 000 ng/mL. Atazanavir jingħaqad kemm mal-glikoproteina alpha-1-acid (AAG) kif ukoll ma' l-albumina bl-istess ammont (rispettivament 89 % u 86 % f'1 000 ng/mL). Fi studju ta' aktar minn doża waħda f'pazjenti nfettati bl-HIV mogħtija doži ta' 400 mg, atazanavir darba kuljum ma' ikla ħafifa għal 12-il ġimgha, atazanavir instab fil-likwidu ċerebro-spinali u fis-semen.

Metaboliżmu: minn studji fil-bniedem u minn studji *in vitro* fejn intużaw mikrosomi epatiċi umani sar magħruf li atazanavir ġie metabolizzat prinċipalment bl-iżożimu ta' CYP3A4 għal metaboliti ossiġenati. Il-metaboliti joħorgu fil-bili kemm bħala metaboliti liberi jew bħala metaboliti glukuronidati. Passaġġi metabolici oħra huma N-dealkilazzjoni u idrolisi. Ġew ikkaratterizzati żewġ metaboliti minuri ta' atazanavir fil-plażma. L-ebda metabolit *in vitro* ma wera attività antivirali.

Eliminazzjoni: wara doża waħda ta' 400 mg ta' ¹⁴C-atazanavir, 79 % u 13 % tat-total tar-radjuattività ġie rkuprat rispettivament fil-purgar u fl-urina. Mill-medicina mogħtija, madwar 20 % u 7 % tal-medicina mhux mibdula ġiet irkuprata rispettivament fil-purgar u fl-urina. Il-medja ta' medicina mhux mibdula li ħarġet fl-urina kienet ta' 7 % wara ġimagħtejn li ngħatat doża ta' 800 mg darba kuljum. F'pazjenti adulti infettati bl-HIV (n = 33, studji kombinati), il-half-life medju fi hdan intervall ta' doża għal atazanavir kien ta' 12-il siegħa wara li l-pazjenti ngħataw doża ta' 300 mg kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum ma' ikla ħafifa.

Linearità/nuqqas ta' linearità: il-farmakokinetika ta' atazanavir ġiet evalwata f'voluntieri adulti b'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV; ma dehru ebda differenzi sinjifikanti bejn iż-żewġ gruppi. Il-farmakokinetiċi ta' atazanavir juru dispożizzjoni mhux lineari.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali: f' nies f' saħħithom, l-eliminazzjoni renali ta' atazanavir mhux mibdul kienet ta' madwar 7 % tad-doża li ngħatat. M'hemmx tagħrif farmakokinetiku għal REYATAZ b'ritonavir f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi. REYATAZ (mingħajr ritonavir) kien studjat f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliwi (n=20), li jinkludu daww fuq l-emodijalisi, f'doži multipli ta' 400 mg darba kuljum. Għalkemm dan l-istudju kellu xi limitazzjonijiet (i.e., konċentrazzjonijiet ta' medikina mhux imwaħħla ma kinux studjati), ir-riżultati ssuġġerew li l-parametri farmakokinetiċi ta' atazanavir tnaqqsu bi 30 % sa 50 % tal-pazjenti li kienu fuq l-emodijalisi meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Il-mekkaniżmu ta' dan it-tnaqqis mhuwiex magħruf (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.)

Indeboliment epatiku: atazanavir jiġi metabolizzat u eliminat prinċipalment mill-fwied. Għad ma ġewx studjati l-effetti ta' ħsara epatika fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir wara doża ta' 300 mg ma' ritonavir. Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir ma' jew mingħajr ritonavir huma mistennija li jiżiedu f'pazjenti li jbatu minn ħsara moderata jew qawwija fil-funzjoni epatika (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Età/Sess: sar studju fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir fuq 59 persuna f' saħħithom, nisa u rġiel (29 żgħażaġh, 30 anzjani). Ma kienx hemm differenzi klinikament importanti fil-farmakokinetika minhabba l-età jew is-sess.

Razza: skond l-analiżi farmakokinetika fuq popolazzjoni minn kampjuni ta' provi kliniċi ta' Fażi II, ma dehrux effetti fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir minhabba r-razza.

Tqala:

It-tagħrif farmakokinetiku minn nisa tqal infettati bl-HIV li kienu qegħdin jirċievu kapsuli ta' REYATAZ ma' ritonavir huwa ppreżentat fit-Tabella 9.

Tabella 9: Farmakokinetika fl-Istat Fiss ta' Atazanavir ma' ritonavir f'Nisa Tqal Infettati bl-HIV fi Stat Mhux Sajjem

Parametru Farmakokinetiku	atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg		
	2 trimestru (n=9)	3 trimestru (n=20)	wara t-twelid ^a (n=36)
C _{max} ng/mL Medja ġeometrika (CV %)	3729.09 (39)	3291.46 (48)	5649.10 (31)
AUC ng•h/mL Medja ġeometrika (CV %)	34399.1 (37)	34251.5 (43)	60532.7 (33)
C _{min} ng/mL ^b Medja ġeometrika (CV %)	663.78 (36)	668.48 (50)	1420.64 (47)

^a L-ogħla konċentrazzjonijiet ta' atazanavir u l-AUCs instabu li kienu madwar 26-40 % oghla matul il-perjodu ta' wara t-twelid (4-12-il ġimgħa) minn daww osservati storikament f'pazjenti mhux tqal infettati bl-HIV. Il-konċentrazzjonijiet l-iktar baxxi fil-plażma ta' atazanavir kienu madwar darbtejn oghla milli fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq meta mqabbel ma' daww osservati storikament f'pazjenti mhux tqal infettati bl-HIV.

^b C_{min} hija konċentrazzjoni 24 siegħa wara d-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm tendenza lejn tneħħija oghla fi tfal iżgħar meta mqabbla mal-piż normalizzat tal-ġisem. Bħala riżultat, ġew osservati proporzjonijiet akbar bejn l-ogħla konċentrazzjonijiet u l-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi; madanakollu, id-doži rakkomandati, il-medja ġeometrika u l-espożizzjonijiet ta' atazanavir (C_{min}, C_{max}, u AUC) f'pazjenti pedjatriċi huma mistennija li jkunu simili għal daww osservati fl-adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fi ġrieden, firien u klieb, l-effetti relatati ma' atazanavir li nstabu kienu l-iktar limitati għall-fwied u kienu jinkludi ġeneralment żidiet minimali għal moderati fil-livelli tas-serum bilirubin u ta' l-eżimi tal-fwied, vakwolazzjoni u ipertrofija epatoċellulari, u, fil-ġrieden nisa biss, nekrosi epatika ta' ċellula waħda. Il-preżenza sistematika ta' atazanavir fil-ġrieden (irġiel), firien, u klieb f'doži li għandhom x'jaqsmu ma bidliet epatiċi kienet l-istess daqs dik osservata fil-bniedem wara li nġhata doża ta' 400 mg darba kuljum. Fil-ġrieden nisa, l-espożizzjoni għal atazanavir għal doża li pproduċiet nekrosi ta' ċellula waħda kienet 12-il-darba iktar milli meta l-bniedem jingħata doża ta' 400 mg darba kuljum. Fil-firien, iżda mhux fil-ġrieden jew fil-klieb, iż-żidiet fil-livelli tas-serum kolesterol u tal-glucose kienu minn minimi għal moderati.

Waqt studji *in vitro*, materjal kardijaku uman ikklonjat tal-potassju (hERG), kien impedut bi 15 % f'konċentrazzjoni (30 μ M) ta' atazanavir li tikkorrispondi għal 30 darba l-konċentrazzjoni ta' droga libera C_{max} fin-nies. Konċentrazzjonijiet simili ta' atazanavir żiedu bi 13 % iż-żmien li fih tista' ssir azzjoni (APD₉₀) fi studju ta' fibri tal-fenek Purkinje. Bidliet elettrokardjografiki (sinus bradycardia, titwil ta' l-intervall PR, titwil ta' l-intervall QT u titwil tal-kumpless QRS) kienu osservati biss fi studju inizjali tat-tossiċità orali ta' ġimagħtejn, li sar fil-klieb. Studji sussegwenti ta' tossiċità orali fil-klieb li damu 9 xhur ma wrew ebda bidla elettrokardjografika relatata mad-drogi. Ir-relevanza klinika ta' dan it-tagħrif mhux kliniku mhijiex magħrufa. Mhux eskluż il-potenzjal ta' l-effetti kardijaċi ta' dan il-prodott fil-bniedem (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). F'każi ta' doża eċċessiva, it-titwil ta' l-intervall PR għandu jiġi ikkonsidrat (ara sezzjoni 4.9).

Fi studji fuq il-fertilità u l-iżvilupp kmieni embrijoniku fil-firien, atazanavir biddel iċ-ċiklu ta' l-oestrus bla ma kellu effett fuq it-tghammir u fuq il-fertilità. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-firien jew fil-fniek f'doži tossiċi materni. Fil-fniek tqal ġew osservati leżjonijiet imdaqqsin fl-istonku u fl-intestini tal-fenka mejta jew moribonda b'doži materni darbtejn u 4 darbiet l-ogħla doża amministrata waqt l-istudju dwar l-iżvilupp definittiv ta' l-embriju. Fil-valutazzjoni ta' l-iżvilupp, qabel u wara t-twelid, fil-firien, atazanavir ġab tnaqqis temporanju fil-piż korporali tal-frieħ, b'doża tossika materna. Il-preżenza sistematika ta' atazanavir f'doži li wasslu għal tossiċità materna, kienet millinqas daqs jew xi ftit iktar minn dik osservata fil-bniedem meta mogħtija doża ta' 400 mg darba kuljum.

Atazanavir ħareġ negattiv f'analizi ta' mutazzjoni-riversa ta' Ames iżda kkaġuna aberazzjonijiet kromosomali *in vitro* fl-assenza u fil-preżenza t'attivazzjoni metabolika. Fi studji *in vivo* f'firien, atazanavir ma kkaġunax mikronuklei fl-għadam tal-mudullun, ħsara tad-DNA fid-duwodenu (analizi kometa), jew fejqan mhux mistenni ta' DNA fil-fwied għall-konċentrazzjonijiet tal-plażma u tat-tessuti li jeċċedu dawk li kienu klastoġeniċi *in vitro*.

Minn studji fit-tul tal-karċinoġenità ta' atazanavir fil-ġrieden u fil-firien, kien hemm numru akbar ta' adenomi epatiċi beninni fil-ġrieden nisa biss. L-inċidenza ikbar ta' adenomi epatiċi beninni fil-ġrieden nisa kienet x'aktarx sekondarja għat-tibdil ċitotossiku fil-fwied li dehru b'nekrosi f'ċellula waħda u huma kkonsidrati li ma għandhom l-ebda relevanza fil-bniedem f'doži terapewtiċi intenzjonati. Ma kienx hemm evidenza tumorigenika fil-ġrieden u fil-firien irġiel.

Minn studju *in vitro* fuq l-irritazzjoni ta' l-għajnejn sar magħruf li atazanavir żied l-opaċità fl-għajnejn tal-barrin, u dan jindika li atazanavir jista' jkun irritanti fl-għajnejn meta jiġi f'kuntatt dirett ma' l-għajnejn.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Aspartame (E951)

Sucrose

Togħma ta' laring u vanilla

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin

Wara li tithallat mal-ikel jew ix-xorb, it-taħlita tista' tinhażen għal sa siegħa f'temperaturi ta' mhux iktar minn 30°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali ma jehtieg l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

REYATAZ trab orali għandu jinhażen fil-pakkett originali u ma għandux jinfetaħ sakemm ma tkunx lest biex tużah.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara t-taħlit tal-prodott mediċinali, ara t-taqsimi 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Qartas b'kisja tal-Polyester/kisja sigillanti tal-Aluminju/Polyethylene.

Kull kartuna fiha 30 qartas.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal ġestjoni ieħor

Struzzjonijiet għall-użu:

Id-doża u l-għadd ta' qratas ta' trab orali ta' REYATAZ meħtieġa huma ddeterminati skont il-piż (ara sezzjoni 4.2).

1. Qabel tħalltu, taptap fuq il-qartas biex tħalli t-trab joqgħod. Uża mqass nadif biex taqta' tul il-linja mmarkata.
2. Uża l-għażla xierqa elenkata hawn taht biex tħallat u tagħti l-ħalib tat-trabi likwidu, xorb jew ikel. Volumi jew kwantitajiet ikbar ta' ħalib tat-trabi likwidu, xorb jew ikel jistgħu jintużaw għad-dożagġ. Għandu jiġi żgurat li l-pazjent jiekol jew jixrob il-ħalib tat-trabi, ix-xorb jew l-ikel kollu li fih it-trab.
 - A: Biex tħallat in-numru rakkomandat ta' qratas ta' REYATAZ trab orali ma' ħalib tat-trabi likwidu f'tazza tal-mediċina żgħira jew kontenitur żgħir u biex tagħti b'siringa orali, li tista' tinkiseb minn spiżjar:
 - Uża kuċċarina biex tħallat il-kontenut tan-numru xieraq ta' qratas (4 jew 5 qratas skont il-piż tat-tarbija) b'10 mL ta' ħalib tat-trabi likwidu ppreparat fit-tazza tal-mediċina jew il-kontenitur żgħir. L-ammont sħiħ tat-taħlita jitpoġġa f'siringa orali u jingħata fil-ħaddejn tal-lemin jew tax-xellug tat-tarbija. Ferra' 10 mL oħra ta' ħalib fit-tazza tal-mediċina jew il-kontenitur żgħir biex tlaħlaħ it-trab orali ta' REYATAZ li jifdal mit-tazza jew il-kontenitur. Poġġi t-taħlita li jifdal fis-siringa u agħti fil-ħaddejn ta' ġewwa tal-lemin jew ix-xellug tat-tarbija.
 - B: Biex tħallat in-numru ta' qratas ta' REYATAZ trab orali ma' xarba bħal ħalib jew ilma f'tazza żgħira li t-tarbija ser tixrob minnha:
 - Uża kuċċarina biex tħallat il-kontenut tal-qratas ma' 30 mL mix-xarba. Ara li t-tifel/tifla jixrob/tixrob ix-xarba. Żid 15 mL oħra mix-xarba fit-tazza li t-tarbija ser tixrob minnha biex tlaħlaħ sew it-tazza u biex tħallat il-kontenut tagħha. Ara li t-tifel/tifla jixrob/tixrob it-taħlita li jifdal kollha.
 - Jekk jintuża l-ilma, għandu jittiekel xi ikel fl-istess ħin ukoll.

- C: Biex thallat in-numru rakkomandat ta' qratas ta' REYATAZ trab orali ma' ikel bhal zalza tat-tuffieh jew il-jogurt f'kontenitur żgħir:
- Uża kuċċarina biex thallat il-kontenut tal-qratas. Ara li t-tarbija jew it-tifel/tifla żgħir(a) jiekol/tiekol it-tahlita. Żid kuċċarina ohra mal-kontenitur żgħir biex tagħti it-trab mill-kontenitur u thawwad il-kontenut sew. Ara li t-tifel/tifla jiekol/tiekol it-tahlita li jifdal kollha.
3. Id-doża kollha ta' REYATAZ trab orali (imħallta fil-ħalib tat-trabi likwidu, ix-xorb jew l-ikel) tingħata fi żmien siegħa mill ta' iktar minn 30°C matul dan il-perjodu).
 4. Jista' jingħata iktar ħalib tat-trabi, xorb jew ikel wara l-konsum tat-tahlita kollha.
 5. Ritonavir għandu jingħata immedjatament wara l-ġħoti tat-trab ta' REYATAZ.

Għal iktar dettallji dwar il-preparazzjoni u l-ġħoti ta' REYATAZ trab orali, ara s-sezzjoni tal-Istruzzjonijiet għall-Użu tal-Fuljett ta' Tagħrif għall-Pazjent.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/267/012

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Marzu 2004
Data tal-aħħar tiġdid: 06 ta' Frar 2009

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli mill-hruġ tal-lott

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

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli mill-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

▪ Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

▪ Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

IT-TAGHRIF GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN U L-IMBALLAĠĠ PRIMARJU

**TEST FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA (PREŻENTAZZJONI FIL-FLIEXKEN U FIL-FOLJI)
U TEST FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIEXKEN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

REYATAZ 200 mg kapsuli ibsin
atazanavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 200 mg atazanavir (bħala sulphate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: fih lactose (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett tal-Kartun tal-Flixxun: (flixxun 1): 60 kapsula iebsa
Pakkett tal-Kartun tal-flixxun (3 flixxun): 3 x 60 kapsula iebsa (3 flixxun ta' 60 kapsula iebsa)
Tikketta tal-Pakkett tal-flixxun: 60 kapsula iebsa

Pakkett tal-folji: 60 kapsuli ibsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-ħalq.
Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelghu shaħ. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Pakkett tal-flixkun:

Taħżinx f'temperatura 'il fuq minn 25°C.

Pakkett tal-folji:

Taħżinx f'temperatura 'il fuq minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pakkett tal-flixkun:

60 kapsuli ibsin: EU/1/03/267/005

3 x 60 kapsula iebsa: EU/1/03/267/011

Pakkett tal-folji:

60 kapsuli ibsin: EU/1/03/267/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kartuna ta' barra: REYATAZ 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

REYATAZ 200 mg kapsuli ibsin
atazanavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

IT-TAGHRIF GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN U L-IMBALLAĠĠ PRIMARJU

TEST FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA (PREŻENTAZZJONI FIL-FLIEXKEN U FIL-FOLJI) U TEST FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIEXKEN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

REYATAZ 300 mg kapsuli ibsin
atazanavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula għandha 300 mg atazanavir (bħala sulphate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: fih lactose (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett tal-Kartun tal-Flixxun: (flixxun 1): 30 kapsula iebsa

Pakkett tal-Kartun tal-flixxun: (3 flixxun): 3 x 30 kapsula iebsa (3 flixxun ta' 30 kapsula iebsa)

Tikketta tal-Pakkett tal-flixxun: 30 kapsula iebsa

Pakkett tal-folji: 30 kapsuli ibsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed mill-ħalq.

Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelghu shaħ. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Pakkett tal-flixkun:

Taħżinx f'temperatura 'il fuq minn 25°C.

Pakkett tal-folji:

Taħżinx f'temperatura 'il fuq minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pakkett tal-flixkun:

30 kapsuli ibsin: EU/1/03/267/008

3 x 30 kapsuli ibsin: EU/1/03/267/010

Pakkett tal-folji:

30 kapsuli ibsin: EU/1/03/267/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kartuna ta' barra: REYATAZ 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

REYATAZ 300 mg kapsuli ibsin
atazanavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

IT-TAGHRIF GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN**TEST FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

REYATAZ 50 mg trab orali
atazanavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 50 mg ta' atazanavir (bħala sulphate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih aspartame u sucrose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab Orali
30 qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jittiehed mill-ħalq.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ma jeħtieġ ebda kondizzjoni speċjali ta' kif jinħażen.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/267/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kartuna ta' barra: REYATAZ 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
REYATAZ 50 mg TRAB ORALI – QARTAS TA’ FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

REYATAZ 50 mg trab orali
Atazanavir
Użu orali

2. METODU TA’ KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA’ SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

50 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

REYATAZ 200 mg kapsuli ibsin atazanavir

Aqra l-fuljett ta' taghrif kollu bir-reqqa qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra.
- Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum REYATAZ u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu REYATAZ
3. Kif għandek tiehu REYATAZ
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen REYATAZ
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum REYATAZ u għalxiex jintuza

REYATAZ huwa medicina antivirali (jew antiretrovirali). Huwa wieħed mill-grupp magħruf bħala *inibituri tal-proteas*. Dawn il-medicini jikkontrollaw l-infezzjoni tal-Human Immunodeficiency Virus (HIV) billi jwaqqfu proteina li l-HIV għandu bżonn biex ikun jista' jimmultiplika. Huma jaħdmu billi jnaqqsu l-ammont ta' HIV f'għismek u dan, min-naħa tiegħu jsaħħaħ is-sistema ta' immunità. B'hekk REYATAZ inaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni ta' l-HIV.

Il-kapsuli REYATAZ jistgħu jintużaw minn adulti u tfal li mhuwiex iżgħar minn 6 snin. It-tabib tiegħek kitiblek ir-riċetta għal REYATAZ għax int infettat bl-HIV li jikkawża Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Normalment jintuza flimkien ma' medicini oħra li jaħdmu kontra l-HIV. It-tabib jiddiskuti miegħek x' medicini flimkien ma' REYATAZ huma l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu REYATAZ

Tihux REYATAZ

- **jekk inti allergiku** għal atazanavir jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-medicina (imnizzla f'taqsima 6)
- **jekk għandek problemi tal-fwied moderati għal serji.** It-tabib tiegħek se jjevalwa kif inhi l-marda tal-fwied tiegħek qabel ma jiddeċiedi tistax tiehu REYATAZ
- **jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini:** aqra wkoll *Medicini oħra u REYATAZ*
 - rifampicin (antibijotiku li jintuza kontra t-tuberkulozi)
 - astemizole jew terfenadine (jintuza haħna kontra sintomi ta' allergija, dawn il-medicini jistgħu jingħataw mingħajr riċetta); cisapride (jintuza kontra rifluss gastriku, xi kultant imsejjah hruq ta' stonku); primozide (jintuza għall-iskizofrenja); quinidine jew bepridil (jintuza biex jikkoreġi r-ritmu tal-qalb); ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylegonovine (jintużaw għal uġiħ ta' ras); u alfuzosin (użat biex jikkura glandola prostatika minfuħa)
 - quetiapine (użat biex jikkura skizofrenja, disturb bipolari, u disturb dipressiv maġġuri); lurasidone (użat biex jikkura skizofrenja)
 - medicini li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*, preparazzjoni tal-ħxejjex)

- triazolam u midazolam orali (tittiehed mill-halq) (użat biex ighin wiehed jorqod/itaffi l-ansjetà)
- lomitapide, simvastatin, u lovastatin (biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm)
- prodotti li fihom grazoprevir, inkluz elbasvir/grazoprevir f'doża kombinata fissa u glecaprevir/pibrentasvir f'doża kombinata fissa (jintużaw biex jittrattaw infezzjoni tal-epatite C kronika)
- apalutamide (użat biex jittratta l-kanċer tal-prostata), encorafenib (użat biex jittratta l-kanċer) u ivosidenib (użat biex jittratta l-kanċer)
- carbamazepine, phenobarbital, u phenytoin (użat biex jittratta l-aċċessjonijiet)

Tiħux sildenafil ma' REYATAZ meta sildenafil jintuża għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari. Sildenafil jintuża wkoll għall-kura ta' disfunzjoni erettili. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża sildenafil għall-kura ta' disfunzjoni erettili.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk xi punt minn dawn japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

REYATAZ mhux fejqan għall-infezzjoni b'HIV. Jista' jibqa' jkollok infezzjonijiet u mard ieħor li għandhom x'jaqsmu mal-HIV.

Xi drabi xi pazjenti jridu joqgħodu attenti ħafna qabel jew meta jieħdu REYATAZ. Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu REYATAZ u kun żgur li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk:

- għandek epatite B jew C
- jekk tiżviluppa sinjali jew sintomi ta' ġebel fil-marrara (uġiħ fin-naħa tal-lemin tal-istonku tiegħek)
- għandek emofilja tip A jew B
- jekk teħtieġ l-emodijalisi

REYATAZ jista' jaffettwa kemm jaħdmu tajjeb il-kliewi tiegħek.

Ġebel fil-kliewi ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qegħdin jieħdu REYATAZ. Jekk tiżviluppa sinjali jew sintomi ta' ġebel fil-kliewi (uġiħ fil-ġnub tiegħek, demm fl-awrina, uġiħ meta tgħaddi l-awrina) jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih.

F'xi pazjenti b'infezzjoni HIV fi stat avvanzat (AIDS) u passat ta' infezzjoni opportunistika, jista' jkun hemm sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel, flit wara li tibda l-kura kontra l-HIV. Hu maħsub li dawn s-sintomi jiġru minħabba titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jagħtu s-setgħa lill-ġisem li jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvjati. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek fil-pront. Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tieħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dghufija fil-muskoli, dghufija li tibda fl-idejn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġda, jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

Xi pazjenti li jieħdu terapija antiretrovirali mħallta jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejja osteonecrosis (il-mewt tat-tessuti ta' l-għadam ikkawżata minn telf ta' forniment ta' demm lill-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali mħallta, użu ta' corticosteroid, konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni gravi, indiċi tal-massa tal-ġisem oġhla, fost oħrajn, jistgħu jkun xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvillup ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonecrosis huma ebusija fil-ġogi, uġiħ (speċjalment fil-ġenbejn, rkuptejn u spalel), u diffikulta biex tiċċaqilaq. Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

Hyperbilirubinaemia (żieda fil-livell tal-bilirubina fid-demm) seħhet f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu REYATAZ. Is-sinjali jistgħu jkunu sfurija tal-ġilda jew ta' l-ghajnejn. Jekk tinnota xi sintomi minn dawn, jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek.

Raxx serju tal-ġilda, inkluż is-Sindromu ta' Stevens-Johnson, gie rrapportat f'pazjenti li kienu qegħdin jieħdu REYATAZ. Jekk tiżviluppa raxx, informa lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinnota bidla fil-mod kif tħabbat qalbek (bidla fir-rittmu tal-qalb), jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek. Tfal li jirċievu REYATAZ jista' jkollhom bżonn li qalbhom tiġi mmonitorjata. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jjer jiddeċiedi fuq dan.

Tfal

Tagħtix din il-medicina lil tfal li għandhom inqas minn 3 xhur u li jiżnu inqas minn 5 kg. L-użu ta' REYATAZ fi tfal li għandhom inqas minn 3 xhur u li jiżnu inqas minn 5 kg ma ġiex studjat minhabba r-riskju ta' kumplikazzjonijiet serji.

Medicini oħra u REYATAZ

M'għandekx tiehu REYATAZ ma' ċerti medicini. Dawn huma elenkati taħt Tieħux REYATAZ, fil-bidu ta' Sezzjoni 2.

Hemm xi medicini oħra li ma tistax tħallat ma' REYATAZ. Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra. Huwa ferm importanti li dawn li ġejjin jissemmgħu:

- medicini oħra għal kura ta' l-infezzjoni ta' l-HIV (eż., indinavir, nevirapine, u efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (jintużaw biex jikkuraw epatite C)
- sildenafil, vardenafil, jew tadalafil (jintuża mill-irġiel kontra l-impotenza (anormalità erettili))
- jekk qed tiehu kontraċettivi orali ("**Il-Pill**") ma' REYATAZ biex tiġi evitata tqala, aċċerta ruħek li teħodha eżatt kif ikun tak parir it-tabib tiegħek u tinsa tiehu l-ebda doża
- kull medicina użata biex tikkura mard relatat mal-aċidu fl-istonku (eż., antaċidi li għandhom jittieħdu siegħa qabel REYATAZ jew saġhtejn wara li tiehu REYATAZ, imblokkaturi ta' H₂ bħal famotidine u inibituri proton pump bħal omeprazole)
- medicini biex ibaxxu l-pressjoni, ir-rata tat-taħbit tal-qalb, jew biex jirrangaw ir-ritmu tal-qalb (amiodarone, diltiazem, lidocaine sistemiku, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin, u fluvastatin (biex ibaxxu l-livell tal-kolesterol fid-demm)
- salmeterol (użat għall-kura tal-ażżma)
- cyclosporine, tacrolimus, u sirolimus (medicini biex inaqqsu l-effetti tas-sistema ta' l-immunità tal-ġisem)
- xi antibijotiċi (rifabutin, clarithromycin)
- ketoconazole, itraconazole, u voriconazole (antifungali)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel, prasugrel, u ticagrelor (użati biex irattbu d-demm)
- lamotrigine (antiepilettiku)
- irinotecan (użat fil-kura tal-kanċer)
- elagolix (antagonisti tar-riċettur tal-ormon li jirrilaxxa gonadotropin, biex jittrattaw uġiġħ sever mill-endometriożi)
- fostamatinib (użat biex jittratta tromboċitopenija immuni kronika)
- medicini li jikkalmaw (eż., midazolam mogħti b'injezzjoni)
- buprenorphine (użat biex jittratta dipendenza fuq l-opjojde u uġiġħ).
- kortikosteroidi (il-modi kollha kif jittieħed il-prodott; inkluż dexamethasone).

Xi medicini jista' jkollhom reazzjoni ma' ritonavir, medicina li tittieħed ma' REYATAZ. Hu importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu kortikosteroidi li jittieħed man-nifs jew mill-imnieher (mogħti fl-imnieher), inkluż fluticasone jew budesonide (mogħti għat-trattament ta' sintomi ta' allergija jew azzma).

REYATAZ ma' ikel u xorb

Importanti li tiehu REYATAZ mal-ikel (ikla jew ikla hafifa imma sostanzjali) għax dan jgħin lill-ġisem jassorbi l-medicina.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Atazanavir, is-sustanza attiva ta' REYATAZ, tiġi eliminata fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Il-pazjenti m'għandhomx ireddghu meta jkunu qegħdin jiehdu REYATAZ.

It-treddigh **mhuwix rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', **għandek tiddiskuti dan** mat-tabib tiegħek **minnufih**.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok stordut jew mhux f'postok, ma għandekx issuq jew thaddem magni u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

REYATAZ fih lactose.

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi zokkor (eż., lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu REYATAZ

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jekk m'intix ċert. B'hekk il-medicina tkunleq effettiva u jonqos ir-riskju li tal-virus li jiżviluppa reżistenza għall-kura.

Id-doża rakkomandata għall-adulti tal-kapsuli ta' REYATAZ hija normalment ta' 300 mg darba kuljum ma' 100 mg ritonavir darba kuljum u mal-ikel, flimkien ma' medicini oħra ta' kontra l-HIV. It-tabib tiegħek jista' jbidel id-doża ta' REYATAZ skont it-terapija ta' kontra l-HIV li qed tiehu.

Għat-tfal (minn 6 snin sa 18-il sena), it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jiddeċiedi l-aħjar doża skont il-piż tat-tifel/tifla tiegħek. Id-doża tal-kapsuli ta' REYATAZ għat-tfal hi kkalkulata skont il-piż tal-ġisem u tittiehed darba kuljum mal-ikel u 100 mg ta' ritonavir kif muri hawn isfel:

Piż tal-Ġisem (kg)	REYATAZ Doża darba kuljum (mg)	Ritonavir Doża* darba kuljum (mg)
minn 15 sa inqas minn 35	200	100
tal-inqas 35	300	100

*Kapsuli, pilloli, jew is-soluzzjoni orali ta' ritonavir jistgħu jintużaw.

REYATAZ huwa disponibbli wkoll bħala trab orali għall-użu fi tfal li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg. Il-qlib għall-kapsuli ta' REYATAZ minn trab orali ta' REYATAZ huwa mhegġeg malli l-pazjenti jkunu jistgħu jibilgħu l-kapsuli b'mod konsistenti.

Jista' jkun hemm tibdil fid-doża meta taqleb bejn it-trab orali u l-kapsuli. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi d-doża t-tajba skont il-piż tat-tifel/tifla tiegħek.

Mhemmx rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għal REYATAZ f'pazjenti pejatriċi li għadhom m'għalqux 3 xhur.

Hu l-kapsuli ta' REYATAZ mal-ikel (ikla jew ikla hafifa imma sostanzjali). Ibla' l-kapsuli shah. **Tiftahx il-kapsuli.**

Jekk tiehu REYATAZ aktar milli suppost

Sfurija tal-gilda u/jew l-ghajnejn (suffejra) u rata ta' tahbit tal-qalb irregolari (titwil fil-QTc) jistghu jsehhu jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek jieħdu wisq REYATAZ.

Jekk tiehu kapsuli ta' REYATAZ aktar milli għandek tiehu, kellem lit-tabib tieghek jew mur l-isptar għal parir.

Jekk tinsa tiehu REYATAZ

Jekk taqbez doża, hu d-doża li qbiżt malajr kemm jista' jkun mal-ikel u mbagħad hu d-doża li jmiss l-oħra fil-hin regolari tagħha. Jekk ikun kważi sar il-hin biex tiehu d-doża li jmiss tihux id-doża li tkun qbiżt. Stenna u hu d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha. **M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.**

Jekk tieqaf tiehu REYATAZ

Tieqafx tiehu REYATAZ qabel tkellem lit-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Waqt il-kura ta' l-infezzjoni tal-HIV, mhux dejjem faċli tagħraf liema effetti mhux mixtieqa huma kkawżati minn REYATAZ, minn medicini oħra li qed tiehu, jew minhabba l-infezzjoni tal-HIV nfisha. Għid lit-tabib tieghek jekk tinnota xi haġa mhux tas-soltu dwar saħħtek.

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' hajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tieghek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Għid lit-tabib tieghek immedjatament jekk tiżviluppa xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Raxx tal-gilda, b'hakk li xi drabi jista' jkun sever ġie rrapportat. Ir-raxx ġeneralment jgħaddi fi żmien ġimagħtejn mingħajr ebda tibdil fil-kura tieghek b'REYATAZ. Jista' jiżviluppa raxx sever b'rabta ma' sintomi oħrajn li jistghu jkunu serji. Tibqax tiehu REYATAZ u kellem lit-tabib tieghek immedjatament jekk tiżviluppa raxx sever jew raxx b'sintomi qishom tal-influenza, infafet, deni, ulċeri fil-halq, uġiġh fil-muskoli jew il-ġogi, nefha fil-wiċċ, infjammazzjoni tal-ghajn li tikkawża ħmura (konguntivite), għoqiedi b'uġiġh, shan jew ħomor (noduli).
- Sfurija tal-gilda tieghek jew il-parti l-bajda tal-ghajnejn tieghek ikkawżata minn livelli għoljin ta' bilirubina fid-demm tieghek ġiet irrapportata b'mod komuni. Dan l-effett sekondarju ġeneralment mhuwiex ta' periklu fl-adulti u t-trabi li għandhom iktar minn 3 xhur; iżda jaf ikun sintomu ta' problema serja. Jekk il-gilda tieghek jew il-parti l-bajda tal-ghajnejn tieghek isiru sofor, kellem lit-tabib tieghek immedjament.
- X drabi jista' jsehh tibdil fil-mod kif thabbat qalbek (tibdil fir-ritmu tal-qalb). Kellem lit-tabib tieghek immedjament jekk tistordi, thossok stordut/a jew ihossok hażin f'daqqa. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' problema serja fil-qalb.
- Problemi fil-fwied jistghu jsehhu b'mod mhux komuni. It-tabib tieghek għandu jagħmilek testijiet tad-demm qabel tibda REYATAZ u matul il-kura. Jekk għandek problemi fil-fwied, inkluz infezzjoni tal-epatite B jew Ċ, tista' tesperjenza aggravar tal-problemi fil-fwied tieghek.

Kellem lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok awrina skura (kulur it-tè), ħakk, sfurija tal-ġilda tieghek jew il-parti l-bajda tal-ġhajnejn, uġiġħ madwar l-istonku, ippurgar kulur ċar, jew nawsja.

- Problemi fil-marrara jseħħu b'mod mhux komuni f'persuni li jieħdu REYATAZ. Sintomi ta' problemi fil-marrara jistgħu jinkludu uġiġħ fin-naħa tal-lemin jew tan-nofs tal-parti ta' fuq tal-istonku, nawsja, rimettar, deni, jew sfurija tal-ġilda tieghek jew il-parti l-bajda tal-ġhajnejn tieghek.
- REYATAZ jista' jaffettwa kemm jaħdmu tajjeb il-kliwi tieghek.
- Ġebel fil-kliwi jseħħu b'mod mhux komuni f'persuni li jieħdu REYATAZ. Kellem lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok sintomi ta' ġebel fil-kliwi li jistgħu jinkludu, uġiġħ fin-naħa t'isfel tad-dahar jew fil-parti t'isfel tal-istonku, demm fl-awrina, jew uġiġħ meta tġħaddi l-awrina.

Effetti sekondarji oħrajn irrapportati għal pazjenti ttrattati b'REYATAZ huma li ġejjin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- uġiġħ ta' ras
- rimettar, dijarea, uġiġħ addominali (uġiġħ ta' żaqq ta' skumdata), nawseja, dispepsja (indigestjoni)
- għeja (għeja tremenda)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- newropatija periferali (truxija, dgħjufija, tagħrix jew uġiġħ fid-dirġajn u fis-saqajn)
- sensitività eċċessiva (reazzjoni allergika)
- astenja (għeja jew dgħjufija mhux normali)
- tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, anoreksja (telf ta' l-aptit), żieda fl-aptit
- dipressjoni, ansjeta, disturbi fl-irqad
- disorjentazzjoni, amnesija (telf ta' memorja), sturdament, ngħas (helda), holm mhux normali
- sinkope (ħass ħażin), ipertensjoni (pressjoni tad-demm għolja)
- dispnea (qtuġħ ta' nifs)
- pankreatite (infjammazzjoni tal-pancreas), gastrite (infjammazzjoni ta' l-istonku), stomatitis aphtous (ulċeri tal-ħalq u ponot tad-deni), disgwezja (indeboliment tas-sens tat-togħma), gass, ħalq xott, distensjoni addominali
- anġjoedema (nefħa severa tal-ġilda u tessut ieħor, l-iktar ta' spiss tax-xufftejn jew tal-ġhajnejn)
- alopeċja (waq' tax-xagħar mhux normali jew tħaffif tax-xagħar), prurite (ħakk)
- muskolotrofija (tnaqqis fil-volum tal-muskoli), artralġja (uġiġħ fil-ġogi), mijalġja (uġiġħ fil-muskoli)
- nefrite interstizjali (infjammazzjoni tal-kliwi), ħematurja (demm fl-awrina), proteinurja (eċċess ta' proteina fl-awrina), pollakjurja (żieda fil-frekwenza ta' tibwil)
- ġinektomastja (tkabbir tas-sider fl-irġiel)
- uġiġħ fis-sider, malaise (kundizzjoni ġenerali ħażina), deni
- insomnja (diffikultà fl-irqad)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- disturbi fil-qagħda (mod stramb ta' kif wieħed jimxi)
- edema (nefħa)
- ħepatosplenomegalija (tkabbir tal-fwied u tal-milsa)
- miopatiya (uġiġħ fil-muskoli, sensitività fil-muskoli kkawżata minn dgħjufija, mhux minn eżerċizzju)
- uġiġħ fil-kliwi

Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla [f'Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-

effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen REYATAZ

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta, il-kartuna, jew fuq il-folji. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar. Taħżinx f'temperatura 'il fuq minn 25°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih REYATAZ

- Is-sustanza attiva hija atazanavir. Kull kapsula fiha 200 mg atazanavir (bħala sulphate).
- L-ingredjenti l-oħra huma crosopovidone, lactose monohydrate u magnesium stearate. Il-qoxra tal-kapsula u l-linka fihom gelatin, shellac, ammonium hydroxide, simethicone, propylene glycol, indigocarmine (E132), u titanium dioxide (E171).

Id-dehra ta' REYATAZ u l-kontenuti tal-pakkett

Kull kapsula ta' REYATAZ 200 mg fiha 200 mg atazanavir.

Kapsula opaka blu stampata b'inka bajda, b'"BMS 200 mg" fuq nofs u b'"3631" fuq in-nofs l-ieħor.

REYATAZ 200 mg kapsuli ibsin jinstabu fi fliexken ta' 60 kapsuli. Jew flixxun wiehed jew tliet fliexken ta' 60 kapsula iebsa huma pprovduti fil-kartuna.

REYATAZ 200 mg kapsuli ibsin jiġu f'folji f'pakketti ta' 60 kapsuli.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq fil-pajjiżi kollha.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

REYATAZ 300 mg kapsuli ibsin atazanavir

Aqra l-fuljett ta' taghrif kollu bir-reqqa qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra.
- Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum REYATAZ u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu REYATAZ
3. Kif għandek tiehu REYATAZ
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen REYATAZ
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum REYATAZ u għalxiex jintuza

REYATAZ huwa medicina antivirali (jew antiretrovirali). Huwa wieħed mill-grupp magħruf bħala *inibituri tal-proteas*. Dawn il-medicini jikkontrollaw l-infezzjoni tal-Human Immunodeficiency Virus (HIV) billi jwaqqfu proteina li l-HIV għandu bżonn biex ikun jista' jimmultiplika. Huma jaħdmu billi jnaqqsu l-ammont ta' HIV f'għismek u dan, min-naħa tiegħu jsaħħaħ is-sistema ta' immunità. B'hekk REYATAZ inaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni ta' l-HIV.

Il-kapsuli REYATAZ jistgħu jintużaw minn adulti u tfal li mhuwiex iżgħar minn 6 snin. It-tabib tiegħek kitiblek ir-riċetta għal REYATAZ għax int infettat bl-HIV li jikkawża Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Normalment jintuza flimkien ma' medicini oħra li jaħdmu kontra l-HIV. It-tabib jiddiskuti miegħek x' medicini flimkien ma' REYATAZ huma l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu REYATAZ

Tihux REYATAZ

- **jekk inti allergiku** għal atazanavir jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-medicina (imnizzla f'taqsima 6)
- **jekk għandek problemi tal-fwied moderati għal serji.** It-tabib tiegħek se jjevalwa kif inhi l-marda tal-fwied tiegħek qabel ma jiddeċiedi tistax tiehu REYATAZ
- **jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini:** aqra wkoll *Medicini oħra u REYATAZ*
 - rifampicin (antibijotiku li jintuza kontra t-tuberkulosi)
 - astemizole jew terfenadine (jintuza hafna kontra sintomi ta' allergija, dawn il-medicini jistgħu jingħataw mingħajr riċetta); cisapride (jintuza kontra rifluss gastriku, xi kultant imsejjah hruq ta' stonku); primozide (jintuza għall-iskizofrenja); quinidine jew bepridil (jintuza biex jikkoreġi r-ritmu tal-qalb); ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylegonovine (jintużaw għal uġiġħ ta' ras); u alfuzosin (użat biex jikkura glandola prostatika minfuħa)
 - quetiapine (użat biex jikkura skizofrenja, disturb bipolari, u disturb dipressiv maġġuri); lurasidone (użat biex jikkura skizofrenja)
 - medicini li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*, preparazzjoni tal-ħxejjex)

- triazolam u midazolam orali (tittiehed mill-halq) (użat biex iġhin wiehed jorqod/itaffi l-ansjetà)
- lomitapide, simvastatin, u lovastatin (biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm)
- prodotti li fihom grazoprevir, inkluz elbasvir/grazoprevir f'doża kombinata fissa u glecaprevir/pibrentasvir f'doża kombinata fissa (jintużaw biex jittrattaw infezzjoni tal-epatite C kronika)
- apalutamide (biex jittratta l-kanċer tal-prostata), encorafenib (użat biex jittratta l-kanċer) u ivosidenib (użat biex jittratta l-kanċer)
- carbamazepine, phenobarbital, u phenytoin (użat biex jittratta l-aċċessjonijiet)

Tiħux sildenafil ma' REYATAZ meta sildenafil jintuża għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari. Sildenafil jintuża wkoll għall-kura ta' disfunzjoni erettili. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża sildenafil għall-kura ta' disfunzjoni erettili.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk xi punt minn dawn japplika għalik.

Twissijiet u prekawżjonijiet

REYATAZ mhux fejqan għall-infezzjoni b'HIV. Jista' jibqa' jkollok infezzjonijiet u mard ieħor li għandhom x'jaqsmu mal-HIV.

Xi drabi xi pazjenti jridu joqgħodu attenti ħafna qabel jew meta jieħdu REYATAZ. Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu REYATAZ u kun żgur li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk:

- għandek epatite B jew C
- jekk tiżviluppa sinjali jew sintomi ta' ġebel fil-marrara (uġiħ fin-naħa tal-lemin tal-istonku tiegħek)
- għandek emofilja tip A jew B
- jekk teħtieġ l-emodijalisi

REYATAZ jista' jaffettwa kemm jaħdmu tajjeb il-kliewi tiegħek.

Ġebel fil-kliewi ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qegħdin jieħdu REYATAZ. Jekk tiżviluppa sinjali jew sintomi ta' ġebel fil-kliewi (uġiħ fil-ġnub tiegħek, demm fl-awrina, uġiħ meta tġħaddi l-awrina) jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih.

F'xi pazjenti b'infezzjoni HIV fi stat avvanzat (AIDS) u passat ta' infezzjoni opportunistika, jista' jkun hemm sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel, flit wara li tibda l-kura kontra l-HIV. Hu maħsub li dawn s-sintomi jiġru minħabba titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jagħtu s-setgħa lill-ġisem li jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvjati. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek fil-pront. Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tieħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dġhufija fil-muskoli, dġhufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġħda, jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

Xi pazjenti li jieħdu terapija antiretrovirali mħallta jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejja osteonecrosis (il-mewt tat-tessuti ta' l-għadam ikkawżata minn telf ta' forniment ta' demm lill-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali mħallta, użu ta' corticosteroid, konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni gravi, indiċi tal-massa tal-ġisem oġhla, fost oħrajn, jistgħu jkun xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvillup ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonecrosis huma ebusija fil-ġogi, uġiħ (speċjalment fil-ġenbejn, rkuptejn u spalel), u diffikulta biex tiċċaqilaq. Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

Hyperbilirubinaemia (żieda fil-livell tal-bilirubina fid-demm) seħhet f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu REYATAZ. Is-sinjali jistgħu jkunu sfurija tal-ġilda jew ta' l-ghajnejn. Jekk tinnota xi sintomi minn dawn, jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek.

Raxx serju tal-ġilda, inkluż is-Sindromu ta' Stevens-Johnson, gie rrapportat f'pazjenti li kienu qegħdin jieħdu REYATAZ. Jekk tiżviluppa raxx, informa lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinnota bidla fil-mod kif tħabbat qalbek (bidla fir-rittmu tal-qalb), jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek. Tfal li jirċievu REYATAZ jista' jkollhom bżonn li qalbhom tiġi mmonitorjata. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jjer jiddeċiedi fuq dan.

Tfal

Tagħtix din il-mediċina lil tfal li għandhom inqas minn 3 xhur u li jiżnu inqas minn 5 kg. L-użu ta' REYATAZ fi tfal li għandhom inqas minn 3 xhur u li jiżnu inqas minn 5 kg ma ġiex studjat minhabba r-riskju ta' kumplikazzjonijiet serji.

Mediċini oħra u REYATAZ

M'għandekx tiehu REYATAZ ma' ċerti mediċini. Dawn huma elenkati taħt Tieħux REYATAZ, fil-bidu ta' Sezzjoni 2.

Hemm xi mediċini oħra li ma tistax tħallat ma' REYATAZ. Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. Huwa ferm importanti li dawn li ġejjin jissemmgħu:

- mediċini oħra għal kura ta' l-infezzjoni ta' l-HIV (eż., indinavir, nevirapine u efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (jintużaw biex jikkuraw epatite C)
- sildenafil, vardenafil, jew tadalafil (jintuża mill-irġiel kontra l-impotenza (anormalità erettili))
- jekk qed tiehu kontraċettivi orali ("**il-Pill**") ma' REYATAZ biex tiġi evitata tqala, aċċerta ruħek li teħodha eżatt kif ikun tak parir it-tabib tiegħek u tinsa tiehu l-ebda doża
- kull mediċina użata biex tikkura mard relatat mal-aċidu fl-istonku (eż., antaċidi li għandhom jittieħdu siegħa qabel REYATAZ jew saġhtejn wara li tiehu REYATAZ, imblokkaturi ta' H₂ bħal famotidine u inibituri proton pump bħal omeprazole)
- mediċini biex ibaxxu l-pressjoni, ir-rata tat-taħbit tal-qalb, jew biex jirrangaw ir-ritmu tal-qalb (amiodarone, diltiazem, lidocaine sistemiku, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin, u fluvastatin (biex ibaxxu l-livell tal-kolesterol fid-demm)
- salmeterol (użat għall-kura tal-ażżma)
- cyclosporine, tacrolimus, u sirolimus (mediċini biex inaqqsu l-effetti tas-sistema ta' l-immunità tal-ġisem)
- xi antibijotiċi (rifabutin, clarithromycin)
- ketoconazole, itraconazole, u voriconazole (antifungali)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel, prasugrel, u ticagrelor (użati biex irattbu d-demm)
- lamotrigine (antiepilettiku)
- irinotecan (użat fil-kura tal-kanċer)
- elagolix (antagonisti tar-riċettur tal-ormon li jirrilaxxa gonadotropin, biex jittrattaw uġiħ sever mill-endometriożi)
- fostamatinib (użat biex jittratta tromboċitopenija immuni kronika)
- mediċini li jikkalmaw (eż. midazolam mogħti b'injezzjoni)
- buprenorphine (użat biex jittratta dipendenza fuq l-opjojde u uġiħ).
- kortikosteroidi (il-modi kollha kif jittieħed il-prodott; inkluż dexamethasone).

Xi mediċini jista' jkollhom reazzjoni ma' ritonavir, mediċina li tittieħed ma' REYATAZ. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu kortikosteroidi li jittieħed man-nifs jew mill-imnieher (mogħti fl-imnieher), inkluż fluticasone jew budesonide (mogħti għat-trattament ta' sintomi ta' allergija jew azzma).

REYATAZ ma' ikel u xorb

Importanti li tiehu REYATAZ mal-ikel (ikla jew ikla hafifa imma sostanzjali) għax dan jgħin lill-ġisem jassorbi l-medicina.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Atazanavir, is-sustanza attiva ta' REYATAZ, tiġi eliminata fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Il-pazjenti m'għandhomx ireddghu meta jkunu qegħdin jiehdu REYATAZ.

It-treddigh **mhuwix rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', **għandek tiddiskuti dan** mat-tabib tiegħek **minnufih**.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok stordut jew mhux f'postok, ma għandekx issuq jew thaddem magni u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

REYATAZ fih lactose.

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi zokkor (eż., lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu REYATAZ

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jekk m'intix ċert. B'hekk il-medicina tkunleq effettiva u jonqos ir-riskju li tal-virus li jiżviluppa reżistenza għall-kura.

Id-doża rakkomandata għall-adulti tal-kapsuli ta' REYATAZ hija normalment ta' 300 mg darba kuljum ma' 100 mg ritonavir darba kuljum u mal-ikel, flimkien ma' medicini oħra ta' kontra l-HIV. It-tabib tiegħek jista' jbidel id-doża ta' REYATAZ skont it-terapija ta' kontra l-HIV li qed tiehu.

Għat-tfal (minn 6 snin sa 18-il sena), it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jiddeċiedi l-aħjar doża skont il-piż tat-tifel/tifla tiegħek. Id-doża tal-kapsuli ta' REYATAZ għat-tfal hi kkalkulata skont il-piż tal-ġisem u tittiehed darba kuljum mal-ikel u 100 mg ta' ritonavir kif muri hawn isfel:

Piż tal-Ġisem (kg)	REYATAZ Doża darba kuljum (mg)	Ritonavir Doża* darba kuljum (mg)
minn 15 sa inqas minn 35	200	100
tal-inqas 35	300	100

*Kapsuli, pilloli, jew is-soluzzjoni orali ta' ritonavir jistgħu jintużaw.

REYATAZ huwa disponibbli wkoll bħala trab orali għall-użu fi tfal li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg. Il-qlib għall-kapsuli ta' REYATAZ minn trab orali ta' REYATAZ huwa mhegġeg malli l-pazjenti jkunu jistgħu jibilgħu l-kapsuli b'mod konsistenti.

Jista' jkun hemm tibdil fid-doża meta taqleb bejn it-trab orali u l-kapsuli. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi d-doża t-tajba skont il-piż tat-tifel/tifla tiegħek.

Mhemmx rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għal REYATAZ f'pazjenti pejatriċi li għadhom m'għalqux 3 xhur.

Hu l-kapsuli ta' REYATAZ mal-ikel (ikla jew ikla hafifa imma sostanzjali). Ibla' l-kapsuli shah. **Tiftahx il-kapsuli.**

Jekk tiehu REYATAZ aktar milli suppost

Sfurija tal-gilda u/jew l-ghajnejn (suffejra) u rata ta' tahbit tal-qalb irregolari (titwil fil-QTc) jistghu jsehhu jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek jiehdw wisq REYATAZ.

Jekk tiehu kapsuli ta' REYATAZ aktar milli ghandek tiehu, kellem lit-tabib tieghek jew mur l-isptar ghal parir.

Jekk tinsa tiehu REYATAZ

Jekk taqbez doza, hu d-doza li qbiżt malajr kemm jista' jkun mal-ikel u mbagħad hu d-doza li jmiss l-oħra fil-hin regolari tagħha. Jekk ikun kważi sar il-hin biex tiehu d-doza li jmiss tihux id-doza li tkun qbiżt. Stenna u hu d-doza li jmiss fil-hin regolari tagħha. **M'għandekx tiehu doza doppja biex tpatti għal kull doza li tkun insejt tiehu.**

Jekk tieqaf tiehu REYATAZ

Tieqafx tiehu REYATAZ qabel tkellem lit-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Waqt il-kura ta' l-infezzjoni tal-HIV, mhux dejjem faċli tagħraf liema effetti mhux mixtieqa huma kkawżati minn REYATAZ, minn medicini oħra li qed tiehu, jew minhabba l-infezzjoni tal-HIV nfisha. Għid lit-tabib tieghek jekk tinnota xi haġa mhux tas-soltu dwar saħħtek.

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' hajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tieghek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Għid lit-tabib tieghek immedjatament jekk tiżviluppa xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Raxx tal-gilda, b'hakk li xi drabi jista' jkun sever ġie rrapportat. Ir-raxx ġeneralment jgħaddi fi żmien ġimagħtejn mingħajr ebda tibdil fil-kura tieghek b'REYATAZ. Jista' jiżviluppa raxx sever b'rabta ma' sintomi oħrajn li jistghu jkunu serji. Tibqax tiehu REYATAZ u kellem lit-tabib tieghek immedjatament jekk tiżviluppa raxx sever jew raxx b'sintomi qishom tal-influenza, infafet, deni, ulċeri fil-halq, uġiġh fil-muskoli jew il-ġogi, nefha fil-wiċċ, infjammazzjoni tal-ghajn li tikkawża ħmura (konguntivite), għoqiedi b'uġiġh, shan jew ħomor (noduli).
- Sfurija tal-gilda tieghek jew il-parti l-bajda tal-ghajnejn tieghek ikkawżata minn livelli għoljin ta' bilirubina fid-demm tieghek ġiet irrapportata b'mod komuni. Dan l-effett sekondarju ġeneralment mhuwiex ta' periklu fl-adulti u t-trabi li għandhom iktar minn 3 xhur; iżda jaf ikun sintomu ta' problema serja. Jekk il-gilda tieghek jew il-parti l-bajda tal-ghajnejn tieghek isiru sofor, kellem lit-tabib tieghek immedjament.
- X drabi jista' jsehh tibdil fil-mod kif thabbat qalbek (tibdil fir-ritmu tal-qalb). Kellem lit-tabib tieghek immedjament jekk tistordi, thossok stordut/a jew ihossok hażin f'daqqa. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' problema serja fil-qalb.
- Problemi fil-fwied jistghu jsehhu b'mod mhux komuni. It-tabib tieghek għandu jagħmilek testijiet tad-demm qabel tibda REYATAZ u matul il-kura. Jekk għandek problemi fil-fwied, inkluz infjezzjoni tal-epatite B jew Ċ, tista' tesperjenza aggravar tal-problemi fil-fwied tieghek.

Kellem lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok awrina skura (kulur it-tè), ħakk, sfurija tal-ġilda tieghek jew il-parti l-bajda tal-ġhajnejn, uġiġħ madwar l-istonku, ippurgar kulur ċar, jew nawsja.

- Problemi fil-marrara jseħħu b'mod mhux komuni f'persuni li jieħdu REYATAZ. Sintomi ta' problemi fil-marrara jistgħu jinkludu uġiġħ fin-naħa tal-lemin jew tan-nofs tal-parti ta' fuq tal-istonku, nawsja, rimettar, deni, jew sfurija tal-ġilda tieghek jew il-parti l-bajda tal-ġhajnejn tieghek.
- REYATAZ jista' jaffettwa kemm jaħdmu tajjeb il-kliwi tieghek.
- Ġebel fil-kliwi jseħħu b'mod mhux komuni f'persuni li jieħdu REYATAZ. Kellem lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok sintomi ta' ġebel fil-kliwi li jistgħu jinkludu, uġiġħ fin-naħa t'isfel tad-dahar jew fil-parti t'isfel tal-istonku, demm fl-awrina, jew uġiġħ meta tġħaddi l-awrina.

Effetti sekondarji oħrajn irrapportati għal pazjenti ttrattati b'REYATAZ huma li ġejjin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- uġiġħ ta' ras
- rimettar, dijarea, uġiġħ addominali (uġiġħ ta' żaqq ta' skumdit), nawseja, dispepsja (indigestjoni)
- għeja (għeja tremenda)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- newropatija periferali (truxija, dgħjufija, tagħrix jew uġiġħ fid-dirġħajn u fis-saqajn)
- sensitività eċċessiva (reazzjoni allergika)
- astenja (għeja jew dgħjufija mhux normali)
- tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, anoreksja (telf ta' l-aptit), żieda fl-aptit
- dipressjoni, ansjeta, disturbi fl-irqad
- disorjentazzjoni, amnesija (telf ta' memorja), sturdament, ngħas (helda), holm mhux normali
- sinkope (ħass ħażin), ipertensjoni (pressjoni tad-demm għolja)
- dispnea (qtuġħ ta' nifs)
- pankreatite (infjammazzjoni tal-pancreas), gastrite (infjammazzjoni ta' l-istonku), stomatitis aphtous (ulċeri tal-ħalq u ponot tad-deni), disgwezja (indeboliment tas-sens tat-togħma), gass, ħalq xott, distensjoni addominali
- anġjoedema (nefħa severa tal-ġilda u tessut ieħor, l-iktar ta' spiss tax-xufftejn jew tal-ġhajnejn)
- alopeċja (waq' tax-xagħar mhux normali jew tħaffif tax-xagħar), prurite (ħakk)
- muskolotrofija (tnaqqis fil-volum tal-muskoli), artralġja (uġiġħ fil-ġogi), mijalġja (uġiġħ fil-muskoli)
- nefrite interstizjali (infjammazzjoni tal-kliwi), ħematurja (demm fl-awrina), proteinurja (eċċess ta' proteina fl-awrina), pollakjurja (żieda fil-frekwenza ta' tibwil)
- ġinektomastja (tkabbir tas-sider fl-irġiel)
- uġiġħ fis-sider, malaise (kundizzjoni ġenerali ħażina), deni
- insomnja (diffikultà fl-irqad)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- disturbi fil-qagħda (mod stramb ta' kif wieħed jimxi)
- edema (nefħa)
- ħepatosplenomegalija (tkabbir tal-fwied u tal-milsa)
- miopatiya (uġiġħ fil-muskoli, sensitività fil-muskoli kkawżata minn dgħjufija, mhux minn eżerċizzju)
- uġiġħ fil-kliwi

Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla [f'Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-

effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen REYATAZ

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta, il-kartuna, jew fuq il-folji. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar. Taħżinx f'temperatura 'il fuq minn 25°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih REYATAZ

- Is-sustanza attiva hija atazanavir. Kull kapsula fiha 300 mg atazanavir (bħala sulphate).
- L-ingredjenti l-oħra huma crosopovidone, lactose monohydrate u magnesium stearate. Il-qoxra tal-kapsula u l-linka fihom gelatin, shellac, ammonium hydroxide, simethicone, ossidu tal-hadid aħmar, ossidu tal-hadid iswed, ossidu tal-hadid isfar, propylene glycol, indigocarmine (E132), u titanium dioxide (E171).

Id-dehra ta' REYATAZ u l-kontenuti tal-pakkett

Kull kapsula ta' REYATAZ 300 mg fiha 300 mg atazanavir.

Kapsula opaka ħamra u blu stampata b'inka bajda, b'"BMS 300 mg" fuq nofs u b'"3622" fuq in-nofs l-iehor.

REYATAZ 300 mg kapsuli ibsin jinstabu fi flieken ta' 30 kapsuli. Jew fliekun wieħed jew tlieta ta' 30 kapsula iebsa huma pprovduti f'kartuna waħda.

REYATAZ 300 mg kapsuli ibsin jiġu f'folji f'pakketti ta' 30 kapsuli.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq fil-pajjiżi kollha.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

REYATAZ 50 mg trab orali atazanavir

Aqra l-fuljett ta' taghrif kollu bir-reqqa qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra.
- Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum REYATAZ u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu REYATAZ
3. Kif għandek tiehu REYATAZ
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen REYATAZ
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum REYATAZ u għalxiex jintuza

REYATAZ huwa medicina antivirali (jew antiretrovirali). Huwa wieħed mill-grupp magħruf bħala *inibituri tal-proteas*. Dawn il-medicini jikkontrollaw l-infezzjoni tal-Human Immunodeficiency Virus (HIV) billi jwaqqfu proteina li l-HIV għandu bżonn biex ikun jista' jimmultiplika. Huma jaħdmu billi jnaqqsu l-ammont ta' HIV f'għismek u dan, min-naħa tiegħu jsaħħaħ is-sistema ta' immunità. B'hekk REYATAZ inaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni ta' l-HIV.

It-trab orali ta' REYATAZ jista' jintuza minn tfal li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg (ara sezzjoni 3 Kif għandek tiehu REYATAZ). It-tabib tiegħek kitiblek ir-riċetta għal REYATAZ għax int infettat bl-HIV li jikkawża Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Dan għandu dejjem jintuza ma' doża baxxa ta' ritonavir u flimkien ma' medicini oħra kontra l-HIV. It-tabib jiddiskuti miegħek x' medicini flimkien ma' REYATAZ huma l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu REYATAZ

Tihux REYATAZ

- **jekk inti allergiku** għal atazanavir jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-medicina (imnizzla f'taqsim 6)
- **jekk għandek problemi tal-fwied moderati għal serji.** It-tabib tiegħek se jjevalwa kif inhi l-marda tal-fwied tiegħek qabel ma jiddeċiedi tistax tiehu REYATAZ
- **jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini:** aqra wkoll *Medicini oħra u REYATAZ*
 - rifampicin (antibijotiku li jintuza kontra t-tuberkulozi)
 - astemizole jew terfenadine (jintuza haħna kontra sintomi ta' allergija, dawn il-medicini jistgħu jingħataw mingħajr riċetta); cisapride (jintuza kontra rifluss gastriku, xi kultant imsejjah hruq ta' stonku); primozide (jintuza għall-iskizofrenja); quinidine jew bepridil (jintuza biex jikkoreġi r-ritmu tal-qalb); ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergonovine (jintużaw għal uġigh ta' ras); u alfuzosin (użat biex jikkura glandola prostatika minfuħa)
 - quetiapine (użat biex jikkura skizofrenja, disturb bipolari, u disturb dipressiv maġġuri); lurasidone (użat biex jikkura skizofrenja)

- mediċini li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*, preparazzjoni tal-ħxejjex)
- triazolam u midazolam orali (tittiehed mill-ħalq) (użat biex ighin wiehed jorqod/itaffi l-ansjetà)
- lomitapide, simvastatin u lovastatin (biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm).
- prodotti li fihom grazoprevir, inkluż doża fissa kombinata ta' elbasvir/grazoprevir, u doża fissa kombinata ta' glecaprevir/pibrentasvir (jintużaw biex jikkuraw infezzjoni tal-epatite C kronika)
- apalutamide (użat biex jittratta l-kanċer tal-prostata), encorafenib (użat biex jittratta l-kanċer) u ivosidenib (użat biex jittratta l-kanċer)
- carbamazepine, phenobarbital, u phenytoin (użat biex jittratta l-aċċessjonijiet)

Tihux sildenafil ma' REYATAZ meta sildenafil jintuża għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari. Sildenafil jintuża wkoll għall-kura ta' disfunzjoni erettili. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża sildenafil għall-kura ta' disfunzjoni erettili.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk xi punt minn dawn japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

REYATAZ mhux fejqa għall-infezzjoni b'HIV. Jista' jibqa' jkollok infezzjonijiet u mard ieħor li għandhom x'jaqsmu mal-HIV.

Xi drabi xi pazjenti jridu joqgħodu attenti ħafna qabel jew meta jiehdu REYATAZ. Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tiehu REYATAZ u kun żgur li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk:

- għandek epatite B jew C
- jekk tiżviluppa sinjali jew sintomi ta' ġebel fil-marrara (uġiġ fin-naħa tal-lemin tal-istonku tiegħek)
- jekk għandek emofilja tip A jew B
- jekk teħtieġ l-emodijalisi

REYATAZ jista' jaffettwa kemm jaħdmu tajjeb il-kliewi tiegħek.

Ġebel fil-kliewi ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu REYATAZ. Jekk tiżviluppa sinjali jew sintomi ta' ġebel fil-kliewi (uġiġ fil-ġnub tiegħek, demm fl-awrina, uġiġ meta tġħaddi l-awrina) jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih.

F'xi pazjenti b'infezzjoni HIV fi stat avvanzat (AIDS) u passat ta' infezzjoni opportunistika, jista' jkun hemm sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel, flit wara li tibda l-kura kontra l-HIV. Hu maħsub li dawn s-sintomi jiġru minħabba titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jagħtu s-setgħa lill-ġisem li jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvj. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek fil-pront. Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiehu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dġhufija fil-muskoli, dġhufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġħda, jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

Xi pazjenti li jiehdu terapija antiretrovirali mħallta jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejja osteonecrosis (il-mewt tat-tessuti ta' l-għadam ikkawżata minn telf ta' forniment ta' demm lill-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali mħallta, użu ta' corticosteroid, konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni gravi, indiċi tal-massa tal-ġisem oġħla, fost oħrajn, jistgħu jkun xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonecrosis huma ebusija fil-ġogi, uġiġ (speċjalment fil-ġenbejn, rkuptejn u spalel), u diffikulta biex tiċċaqilaq. Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

Hyperbilirubinaemia (żieda fil-livell tal-bilirubina fid-demm) seħhet f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu REYATAZ. Is-sinjali jistgħu jkunu sfurija tal-ġilda jew ta' l-ghajnejn. Jekk tinnota xi sintomi minn dawn, jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek.

Raxx serju tal-ġilda, inkluż is-Sindromu ta' Stevens-Johnson, gie rrapportat f'pazjenti li kienu qegħdin jieħdu REYATAZ. Jekk tiżviluppa raxx, informa lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinnota bidla fil-mod kif tħabbat qalbek (bidla fir-rittmu tal-qalb), jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek. Tfal li jirċievu REYATAZ jista' jkollhom bżonn li qalbhom tiġi mmonitorjata. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jjer jiddeċiedi fuq dan.

Tfal

Tagħtix din il-mediċina lil tfal li għandhom inqas minn 3 xhur u li jiżnu inqas minn 5 kg. L-użu ta' REYATAZ fi tfal li għandhom inqas minn 3 xhur u li jiżnu inqas minn 5 kg ma ġiex studjat minhabba r-riskju ta' kumplikazzjonijiet serji.

Mediċini oħra u REYATAZ

M'għandekx tiehu REYATAZ ma' ċerti mediċini. Dawn huma elenkati taħt Tieħux REYATAZ, fil-bidu ta' Sezzjoni 2.

Hemm xi mediċini oħra li ma tistax tħallat ma' REYATAZ. Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. Huwa ferm importanti li dawn li ġejjin jissemmgħu:

- mediċini oħra għal kura ta' l-infezzjoni ta' l-HIV (eż., indinavir, nevirapine, u efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (jintużaw biex jikkuraw epatite C)
- sildenafil, vardenafil, jew tadalafil (jintuża mill-irġiel kontra l-impotenza (anormalità erettili))
- jekk qed tiehu kontraċettivi orali ("**il-Pill**") ma' REYATAZ biex tiġi evitata tqala, aċċerta ruħek li teħodha eżatt kif ikun tak parir it-tabib tiegħek u tinsa tiehu l-ebda doża
- kull mediċina użata biex tikkura mard relatat mal-aċidu fl-istonku (eż., antaċidi li għandhom jittieħdu siegħa qabel REYATAZ jew saġhtejn wara li tiehu REYATAZ, imblokkaturi ta' H₂ bħal famotidine u inibituri proton pump bħal omeprazole)
- mediċini biex ibaxxu l-pressjoni, ir-rata tat-taħbit tal-qalb, jew biex jirrangaw ir-ritmu tal-qalb (amiodarone, diltiazem, lidocaine sistemiku, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin, u fluvastatin (biex ibaxxu l-livell tal-kolesterol fid-demm)
- salmeterol (użat għall-kura tal-ażżma)
- cyclosporine, tacrolimus, u sirolimus (mediċini biex inaqqsu l-effetti tas-sistema ta' l-immunità tal-ġisem)
- xi antibijotiċi (rifabutin, clarithromycin)
- ketoconazole, itraconazole, u voriconazole (antifungali)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel, prasugrel, u ticagrelor (użati biex irattbu d-demm)
- lamotrigine (antiepilettiku)
- irinotecan (użat fil-kura tal-kanċer)
- elagolix (antagonisti tar-riċettur tal-ormon li jirrilaxxa gonadotropin, biex jittrattaw uġiġħ sever mill-endometriożi)
- fostamatinib (użat biex jittratta tromboċitopenija immuni kronika)
- mediċini li jikkalmaw (eż., midazolam mogħti b'injezzjoni)
- buprenorphine (użat biex jittratta dipendenza fuq l-opjojde u uġiġħ).
- kortikosteroidi (il-modi kollha kif jittieħed il-prodott; inkluż dexamethasone).

Xi mediċini jista' jkollhom reazzjoni ma' ritonavir, mediċina li tittieħed ma' REYATAZ. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu kortikosteroidi li jittieħed man-nifs jew mill-imnieher (mogħti fl-imnieher), inkluż fluticasone jew budesonide (mogħti għat-trattament ta' sintomi ta' allergija jew azzma).

REYATAZ ma' ikel u xorb

Ara sezzjoni 3 Kif ghandek tiehu REYATAZ.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew tahseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Atazanavir, is-sustanza attiva ta' REYATAZ, tigi eliminata fil-halib tas-sider tal-bniedem. Il-pazjenti m'ghandhomx ireddegħu meta jkunu qegħdin jiehdu REYATAZ.

It-treddigh *mhuwix rakkomandat* f'nisa li qed jghixu bl-HIV ghax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi ghat-tarbija mill-halib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed tahseb biex tredda', *ghandek tiddiskuti dan* mat-tabib tieghek *minnufih*.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok stordut jew mhux f'postok, ma ghandekx issuq jew thaddem magni u kkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.

REYATAZ trab orali fih:

- 63 mg ta' aspartame ghal kull qartas. Aspartame huwa sors ta' phenylalanine. Dan jista' jkun ta' hsara jekk ghandek fenilketonurja (PKU), disturb genetiku rari li fih jakkumula phenylalanine minhabba li l-gisem ma jkunx jista' jnehhih kif suppost.
- 1.3 g ta' sucrose f'kull qartas. Dan ghandu jigi kkunsidrat f'pazjenti b'diabeto mellitus. Jista' jagħmel hsara lis-snien. Jekk gejt mgharraf mit-tabib tieghek li tarbija tieghek ghandha intolleranza ghal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel ma tagħti dan il-prodott medicinali lit-tarbija tieghek.

3. Kif ghandek tiehu REYATAZ

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir tat-tabib. Iccekkja mat-tabib jekk m'intix cert. B'hekk il-medicina tkunleq effettiva u jonqos ir-riskju li tal-virus li jizviluppa rezistenza għall-kura.

Għal tfal (li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg), it-tabib tat-tifel/tifla tieghek ser jiddeċiedi d-doża t-tajba skont il-piż tat-tifel/tifla tieghek. Id-doża tat-trab orali ta' REYATAZ għat-tfal hi kkalkulata skont il-piż tal-gisem u tittiehed darba kuljum mal-ikel u ritonavir kif muri hawn taht:

Piż tal-Ġisem (kg)	REYATAZ Doża darba kuljum (mg)	Ritonavir Doża darba kuljum (mg)
Tal-inqas 5 sa inqas minn 15	200 mg (4 qratas ^a)	80 mg ^b
Tal-inqas 15 sa inqas minn 35	250 mg (5 qratas ^a)	80 mg ^b
tal-inqas 35	300 mg (6 qratas ^a)	100 mg ^c

^aKull qartas fih 50 mg ta' REYATAZ

^bRitonavir soluzzjoni orali

^cRitonavir soluzzjoni orali jew kapsula/pillola

REYATAZ huwa disponibbli wkoll bħala kapsuli għall-użu f'adulti u tfal li għandhom tal-inqas 6 snin li jiżnu tal-inqas 15 kg u li jistgħu jibilgħu l-kapsuli. Il-qlib għall-kapsuli ta' REYATAZ minn trab orali ta' REYATAZ huwa inkoraġġit malli l-pazjenti jkunu jistgħu jibilgħu l-kapsuli b'mod konsistenti.

Jista' jkun hemm tibdil fid-doża meta taqleb bejn it-trab orali u l-kapsuli. It-tabib tieghek ser jiddeċiedi d-doża t-tajba skont il-piż tat-tifel/tifla tieghek.

Mhemmx rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għal REYATAZ f'pazjenti pejatriċi li għadhom m'għalqux 3 xhur.

Struzzjonijiet għal REYATAZ trab orali:

- Għal tfal li kapaċi jixorbu minn tazza, REYATAZ trab orali għandu jittiehed mal-ikel jew ix-xorb. Jekk REYATAZ trab orali jithallat mal-ilma, għandu wkoll jittiehed ikel fl-istess hin.
- Għal tfal li ma jistgħux jieklu ikel solidu jew xorb minn tazza, REYATAZ trab orali għandu jithallat ma' ħalib tat-trabi u għandu jinghata permezz ta' siringa orali. Staqsi lill-ispizjar għal siringa orali. Tużax flixkun tat-trabi biex tagħti REYATAZ imħallat mal-ħalib tat-trabi.
- Ara l-“Istruzzjonijiet għall-Użu” fi tmiem dan il-fuljett ta' tagħrif biex tkun taf kif għandek tipprepara u tagħti doża ta' REYATAZ trab orali.
- REYATAZ trab orali għandu jinghata fi żmien 60 minuta wara li thalltu.

Jekk tiehu REYATAZ aktar milli suppost

Sfurija tal-ġilda u/jew l-għajnejn (suffejra) u rata ta' taħbit tal-qalb irregolari (titwil fil-QTc) jistgħu jsejtnu jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek jiehdu wisq REYATAZ.

Jekk tiehu kapsuli ta' REYATAZ aktar milli għandek tiehu, kellek lit-tabib tieghek jew mur l-isptar għal parir.

Jekk tinsa tiehu REYATAZ

Jekk taqbez doża, jew tinsa tagħti doża lit-tifel/tifla tieghek, hu jew agħti d-doża li qbiżt malajr kemm jista' jkun mal-ikel u mbagħad hu jew agħti d-doża li jmiss l-oħra fil-hin regolari tagħha. Jekk ikun kważi sar il-hin biex tiehu jew tagħti d-doża li jmiss lit-tifel/tifla tieghek, tihux jew tagħti id-doża li tkun qbiżt. Stenna u hu jew agħti d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha. **M'għandekx tiehu jew tagħti doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.**

Jekk tieqaf tiehu REYATAZ

Tieqafx tiehu REYATAZ qabel tkellem lit-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Waqt il-kura ta' l-infezzjoni tal-HIV, mhux dejjem faċli tagħraf liema effetti mhux mixtieqa huma kkawżati minn REYATAZ, minn medicini oħra li qed tiehu, jew minhabba l-infezzjoni tal-HIV nfisha. Għid lit-tabib tieghek jekk tinnota xi haġa mhux tas-soltu dwar saħħtek.

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demmm xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tieghek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Għid lit-tabib tieghek immedjatament jekk tiżviluppa xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Raxx tal-ġilda, b'ħakk li xi drabi jista' jkun sever ġie rrapportat. Ir-raxx ġeneralment jgħaddi fi żmien ġimagħtejn mingħajr ebda tibdil fil-kura tieghek b'REYATAZ. Jista' jiżviluppa raxx sever b'rabta ma' sintomi oħrajn li jistgħu jkunu serji. Tibqax tiehu REYATAZ u kellek lit-tabib tieghek immedjatament jekk tiżviluppa raxx sever jew raxx b'sintomi qishom tal-

influenza, infafet, deni, ulċeri fil-ħalq, uġiġħ fil-muskoli jew il-ġogi, nefha fil-wieċ, infjammazzjoni tal-ġħajn li tikkawża ħmura (konguntivite), għoqiedi b'uġiġħ, šħan jew ħomor (noduli).

- Sfurija tal-ġilda tiegħek jew il-parti l-bajda tal-ġħajnejn tiegħek ikkawżata minn livelli għoljin ta' bilirubina fid-demm tiegħek ġiet irrapportata b'mod komuni. Dan l-effett sekondarju ġeneralment mħuwieħ ta' periklu fl-adulti u t-trabi li għandhom iktar minn 3 xhur; iżda jaf ikun sintomu ta' problema serja. Jekk il-ġilda tiegħek jew il-parti l-bajda tal-ġħajnejn tiegħek isiru sofor, kellem lit-tabib tiegħek immedjament.
- X drabi jista' jseħħ tibdil fil-mod kif tħabbat qalbek (tibdil fir-ritmu tal-qalb). Kellem lit-tabib tiegħek immedjament jekk tistordi, tħossok stordut/a jew iħossok ħażin f'daqqa. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema serja fil-qalb.
- Problemi fil-fwied jistgħu jseħħu b'mod mhux komuni. It-tabib tiegħek għandu jagħmilek testijiet tad-demm qabel tibda REYATAZ u matul il-kura. Jekk għandek problemi fil-fwied, inkluz infjezzjoni tal-epatite B jew Ċ, tista' tesperjenza aggravar tal-problemi fil-fwied tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek immedjament jekk ikollok awrina skura (kulur it-tè), ħakk, sfurija tal-ġilda tiegħek jew il-parti l-bajda tal-ġħajnejn, uġiġħ madwar l-istonku, ippurgar kulur ċar, jew nawsja.
- Problemi fil-marrara jseħħu b'mod mhux komuni f'persuni li jieħdu REYATAZ. Sintomi ta' problemi fil-marrara jistgħu jinkludu uġiġħ fin-naħa tal-lemin jew tan-nofs tal-parti ta' fuq tal-istonku, nawsja, rimettar, deni, jew sfurija tal-ġilda tiegħek jew il-parti l-bajda tal-ġħajnejn tiegħek.
- REYATAZ jista' jaffettwa kemm jaħdmu tajjeb il-kliwi tiegħek.
- Ġebel fil-kliwi jseħħu b'mod mhux komuni f'persuni li jieħdu REYATAZ. Kellem lit-tabib tiegħek immedjament jekk ikollok sintomi ta' ġebel fil-kliwi li jistgħu jinkludu, uġiġħ fin-naħa t'isfel tad-dahar jew fil-parti t'isfel tal-istonku, demm fl-awrina, jew uġiġħ meta tghaddi l-awrina.

Effetti sekondarji oħrajn irrapportati għal pazjenti ttrattati b'REYATAZ huma li ġejjin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- uġiġħ ta' ras
- rimettar, dijarea, uġiġħ addominali (uġiġħ ta' zaqq ta' skumdit), nawsja, dispepsja (indigestjoni)
- għeja (għeja tremenda)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- newropatija periferali (truxija, dgħjufija, tagħrix jew uġiġħ fid-dirġħajn u fis-saqajn)
- sensitività eċċessiva (reazzjoni allergika)
- astenja (għeja jew dgħjufija mhux normali)
- tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, anoreksja (telf ta' l-aptit), żieda fl-aptit
- dipressjoni, ansjeta, disturbi fl-irqad
- disorjentazzjoni, amnesija (telf ta' memorja), sturdament, ngħas (ħelda), ħolm mhux normali
- sinkope (ħass ħażin), ipertensjoni (pressjoni tad-demm għolja)
- dispnea (qtuġħ ta' nifs)
- pankreatite (infjammazzjoni tal-pancreas), gastrite (infjammazzjoni ta' l-istonku), stomatitis aphtous (ulċeri tal-ħalq u ponot tad-deni), disgwezja (indeboliment tas-sens tat-togħma), gass, ħalq xott, distensjoni addominali
- anġioedema (nefha severa tal-ġilda u tessut ieħor, l-iktar ta' spiss tax-xufftejn jew tal-ġħajnejn)
- alopeċja (waqa' tax-xagħar mhux normali jew tħaffif tax-xagħar), prurite (ħakk)
- muskolotrofija (tnaqqis fil-volum tal-muskoli), artralġja (uġiġħ fil-ġogi), mijalġja (uġiġħ fil-muskoli)
- nefrite interstizjali (infjammazzjoni tal-kliwi), ħematurja (demm fl-awrina), proteinurja (eċċess ta' proteina fl-awrina), pollakjurja (żieda fil-frekwenza ta' tibwil)
- ġinektomastja (tkabbir tas-sider fl-irġiel)
- uġiġħ fis-sider, malaise (kundizzjoni ġenerali ħażina), deni
- insomnja (diffikultà fl-irqad)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- disturbi fil-qagħda (mod stramb ta' kif wieħed jimxi)
- edema (nefha)
- hepatosplenomegalija (tkabbir tal-fwied u tal-milsa)
- miopatiya (uġiħ fil-muskoli, sensitività fil-muskoli kkawżata minn dgħjufija, mhux minn eżerċizzju)
- uġiħ fil-kliwi

Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen REYATAZ

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew il-qartas. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali ma jehtieg l-ebda kundizzjoni ta' ħzin speċjali. Tiftaħx il-qartas sakemm ma tkunx lest biex tużax.

Wara li thallat it-trab orali mal-ikel jew ix-xorb, dan jista' jinħażen f'temperatura tal-kamra (mhux iktar minn 30°C) għal sa siegħa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih REYATAZ

- Is-sustanza attiva hija atazanavir. Kull qartas fih 50 mg ta' atazanavir (bħala sulphate).
- L-ingredjenti l-oħra huma aspartame (E951), sucrose, u toġhma ta' laring u vanilla.

Id-dehra ta' REYATAZ u l-kontenuti tal-pakkett

Kull qartas ta' REYATAZ 50 mg trab orali fih 50 mg atazanavir.

Huwa disponibbli daqs tal-pakkett wieħed: kartuna bi 30 qartas.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Struzzjonijiet għall-użu

Dawn l-istruzzjonijiet juruk kif għandek tipprepara u tagħti doża ta' REYATAZ trab orali. Kun żgur li taqra u tifhem dawn l-istruzzjonijiet qabel tagħti din il-mediċina lit-tifel/tifla tiegħek. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jiddeċiedi d-doża t-tajba abbażi tal-età u l-piż tat-tifel/tifla tiegħek.

Dejjem agħti l-mediċina lit-tifel/tifla tiegħek fi żmien 60 minuta minn meta thallatha.

Qabel tagħti l-mediċina

1. Stabbilixxi d-doża u n-numru ta' REYATAZ qratas tat-trab orali meħtieġa (ara sezzjoni 3 Kif għandek tiehu REYATAZ).
2. Qabel l-użu, taptap il-qartas. Aqta' kull qartas tul il-linja mmarkata.
3. Aghżel l-opzjoni xierqa elenkata hawn taht biex tagħti REYATAZ trab orali lit-tifel/tifla tiegħek. Volumi jew kwantitajiet ikbar ta' ħalib tat-trabi likwidu, xorb jew ikel jistgħu jintużaw. Kun żgur li jittiehed il-ħalib tat-trabi, xorb jew ikel kollu li fih il-mediċina.

Kif tipprepara u tagħti l-mediċina ma' ħalib tat-trabi likwidu permezz ta' tazza tal-mediċina jew kontenitur żgħir u siringa orali (staqsi lill-ispizjar għal siringa orali):

1. Hu t-tazza tal-mediċina jew il-kontenitur iż-żgħir u poġġi l-kontenut tal-qartas fit-tazza jew kontenitur żgħir.
2. Żid 10 mL ta' ħalib tat-trabi likwidu ppreparat permezz ta' mgħarfa.
3. Poġġi t-tarf tas-siringa fit-taħlita u iġbed lura l-plaġer sakemm jittiehed l-ammont sħiħ ta' ħalib tat-trabi.
4. Poġġi s-siringa f'ħalq it-tifel/tifla tiegħek lejn il-ħaddejn u imbotta l-plaġer 'l isfel biex thalli l-mediċina toħroġ.
5. Poġġi 10 mL oħra ta' ħalib tat-trabi ppreparat fit-tazza jew il-kontenitur u laħlaħ it-trab orali li jifdal mit-tazza jew il-kontenitur.
6. Poġġi t-tarf tas-siringa fit-taħlita u iġbed lura l-plaġer sakemm jittiehed l-ammont sħiħ ta' ħalib tat-trabi.
7. Poġġi s-siringa f'ħalq it-tifel/tifla tiegħek lejn il-ħaddejn u imbotta l-plaġer 'l isfel biex thalli l-mediċina toħroġ.
8. Agħti lit-tifel/tifla, id-doża rakkomandata ta' ritonovir immedjatament wara li tagħti REYATAZ trab orali.

Kif tipprepara u tagħti l-mediċina max-xorb

1. Itfa' l-kontenut tal-qartas f'tazza tax-xorb żgħira.
2. Żid 30 mL tax-xarba u hallat b'mgħarfa.
3. Ara li t-tifel/tifla jixrob/tixrob it-taħlita.
4. Żid 15 mL oħra mix-xarba, hallat, u ara li t-tifel/tifla jixrob/tixrob it-taħlita.
5. Jekk jintuża l-ilma, għandu jittiekel xi ikel fl-istess hin ukoll.

Kif tipprepara u tagħti l-mediċina mal-ikel

1. Imla kontenitur żgħir bil-kontenut tal-qratas.
2. Żid tal-inqas kuċċarina waħda ta' ikel u hallat.
3. Itma' lit-tifel/tifla tiegħek bit-taħlita.
4. Żid mgħarfa oħra mal-kontenitur, hallat u erga' itma' lit-tifel/tifla tiegħek.

Jekk għandek xi mistoqsija dwar kif għandek tipprepara jew tagħti doża ta' REYATAZ trab orali, kellek lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek.