

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REYATAZ 200 mg capsule

REYATAZ 300 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

REYATAZ 200 mg capsule

Fiecare capsulă conține atazanavir 200 mg (sub formă de sulfat).

Excipient cu efect cunoscut: lactoză 109,57 mg pe capsulă.

REYATAZ 300 mg capsule

Fiecare capsulă conține atazanavir 300 mg (sub formă de sulfat).

Excipient cu efect cunoscut: lactoză 164,36 mg pe capsulă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

REYATAZ 200 mg capsule

Capsulă opacă, de culoare albastru, inscripționată cu cerneală albă, pe o jumătate cu „BMS 200 mg” și pe cealaltă cu „3631”.

REYATAZ 300 mg capsule

Capsulă opacă, de culoare albastră și roșie, inscripționată cu cerneală albă pe o jumătate cu „BMS 300 mg” și pe cealaltă cu „3622”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

REYATAZ capsule, administrat concomitent cu ritonavir în doză mică, este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane dobândite (HIV-1) la adulți, copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.2).

Pe baza datelor virusologice și clinice disponibile de la pacienți adulți, nu se așteaptă niciun beneficiu la pacienții cu rezistență multiplă la inhibitorii de proteaze (≥ 4 mutații de rezistență la IP).

Alegerea REYATAZ în tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți tratați anterior trebuie să se bazeze pe testarea individuală a rezistenței virale și pe antecedentele terapeutice ale pacientului (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic experimentat în abordarea terapeutică a infecției cu HIV.

Doze

Adulți

Doza recomandată de REYATAZ capsule este de 300 mg o dată pe zi administrat cu ritonavir 100 mg o dată pe zi și cu alimente. Ritonavir este utilizat ca activator al farmacocineticii atazanavir (vezi pct. 4.5 și 5.1). (vezi și pct. 4.4 Retragera ritonavir numai în condiții restrictive).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani și care au o greutate corporală de minimum 15 kg)

Doza de atazanavir capsule pentru copii și adolescenți se bazează pe greutatea corporală așa cum este prezentat în Tabelul 1 și nu trebuie să depășească doza recomandată la adulți. REYATAZ capsule trebuie administrat cu ritonavir și trebuie administrat împreună cu alimente.

Tabelul 1: Doza pentru pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani și care au o greutate corporală de minimum 15 kg) pentru asocierea REYATAZ capsule și ritonavir

Greutate corporală (kg)	Doza de REYATAZ administrată o dată pe zi	Doza de ritonavir ^a administrată o dată pe zi
15 până la mai puțin de 35	200 mg	100 mg
cel puțin 35	300 mg	100 mg

^a Ritonavir capsule, comprimate sau soluție orală.

Copii (cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutate corporală minimă de 5 kg): REYATAZ pulbere orală este disponibil pentru pacienții copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutate corporală minimă de 5 kg (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru REYATAZ pulbere orală). Se recomandă trecerea la tratamentul cu REYATAZ capsule de la REYATAZ pulbere orală imediat ce pacienții sunt capabili să înghită în mod constant capsule.

La trecerea de la o formă farmaceutică la alta, este posibil să fie necesară schimbarea dozei. Consultați tabelul cu dozele recomandate pentru forma farmaceutică respectivă (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru REYATAZ pulbere orală)

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei. Nu se recomandă administrarea asocierii dintre REYATAZ și ritonavir la pacienții care efectuează hemodializă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Administrarea asocierii dintre REYATAZ și ritonavir nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică. Administrarea asocierii dintre REYATAZ și ritonavir trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Asocierea dintre REYATAZ și ritonavir nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

În cazul retragerii ritonavir din schema terapeutică activată cu ritonavir recomandat (vezi pct. 4.4), REYATAZ neactivat poate fi menținut la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară la o doză de 400 mg și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată cu o doză redusă de 300 mg o dată pe zi împreună cu alimente (vezi pct. 5.2). Reyataz neactivat nu trebuie să fie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Sarcina și perioada postpartum

În timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină:

Este posibil ca asocierea dintre REYATAZ 300 mg și ritonavir 100 mg să nu furnizeze o expunere suficientă la atazanavir, în special atunci când activitatea atazanavir sau a întregii scheme terapeutice poate fi compromisă din cauza rezistenței la medicament. Deoarece datele disponibile sunt limitate și

din cauza variabilității între pacienți pe durata sarcinii, se poate lua în considerare monitorizarea nivelului terapeutic al medicamentului (MNTM) pentru a asigura nivelul adecvat de expunere.

Riscul scăderii ulterioare a expunerii la atazanavir este de așteptat atunci când atazanavir este administrat împreună cu medicamente cunoscute că reduc expunerea la atazanavir (de exemplu tenofovir disoproxil sau antagoniști ai receptorilor H₂).

- Dacă este necesar tratamentul cu tenofovir disoproxil sau un antagonist al receptorilor H₂, se poate lua în considerare creșterea dozei la 400 mg REYATAZ în asociere cu 100 mg ritonavir, cu MNTM (vezi pct. 4.6 și 5.2).
- Nu se recomandă utilizarea REYATAZ în asociere cu ritonavir la pacientele gravide la care se administrează atât tenofovir disoproxil, cât și un antagonist al receptorilor H₂.

(Vezi pct. 4.4 Retragerea ritonavir numai în condiții restrictive).

În timpul perioadei postpartum:

După o posibilă scădere a expunerii la atazanavir în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină, expunerea la atazanavir poate crește în primele două luni după naștere (vezi pct. 5.2). De aceea, pacientele trebuie atent monitorizate în perioada postpartum pentru reacții adverse.

- În această perioadă, pacientele aflate în perioada postpartum trebuie să urmeze aceeași recomandare de doză ca și pacientele care nu sunt gravide, inclusiv cele referitoare la administrarea concomitentă a medicamentelor cunoscute că influențează expunerea la atazanavir (vezi pct. 4.5).

Copii (cu vârsta mai mică de 3 luni)

REYATAZ nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 3 luni din motive legate de probleme referitoare la siguranță, în special luând în considerare riscul posibil de icter nuclear.

Mod de administrare:

Pentru administrare pe cale orală. Capsulele trebuie înghițite întregi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

REYATAZ este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2). Asocierea dintre REYATAZ și ritonavir este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Administrarea concomitentă cu simvastatină sau lovastatină (vezi pct. 4.5).

Asocierea cu inhibitorul PDE5 - sildenafil atunci când se utilizează numai pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) (vezi pct. 4.5). Pentru administrarea concomitentă a sildenafil în tratamentul disfuncției erectile, vezi pct. 4.4 și 4.5.

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt substraturi ale izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 și care au un indice terapeutic mic (de exemplu quetiapină, lurasidonă, alfuzosin, astemizol, terfenadină, cisapridă, pimoizidă, chinidină, bepridil, triazolam, midazolam, administrate oral (pentru precauții referitoare la administrarea parenterală a midazolamului, vezi pct. 4.5), lomitapidă și alcaloizi din secară cornută, în special ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergonovină) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inductori puternici ai activității CYP3A4 din cauza posibilității diminuării efectului terapeutic și a apariției rezistenței (de exemplu rifampicină, sunătoare, apalutamidă, encorafenib, ivosidenib, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin grazoprevir, incluzând combinația în doze fixe de elbasvir/grazoprevir (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin combinația în doze fixe de glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu s-a evaluat clinic administrarea asocierii dintre REYATAZ și ritonavir în doze mai mari de 100 mg o dată pe zi. Utilizarea unor doze mai mari de ritonavir poate modifica profilul de siguranță a administrării atazanavir (efecte cardiace, hiperbilirubinemie) și de aceea, nu este recomandată. Poate fi luată în considerare o creștere a dozei de ritonavir la 200 mg o dată pe zi, numai când atazanavir și ritonavir se administrează concomitent cu efavirenz. În acest caz, este necesară o monitorizare clinică atentă (vezi mai jos Interacțiuni cu alte medicamente).

Pacienți cu afecțiuni concomitente

Insuficiență hepatică: Atazanavir este metabolizat preponderent la nivel hepatic și, de aceea, s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatice la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.3). Nu s-au stabilit profilurile de siguranță și eficacitate ale administrării REYATAZ la pacienții cu tulburări hepatice semnificative concomitente. Pacienții cu hepatită cronică B sau C și care efectuează terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut pentru apariția reacțiilor adverse hepatice severe, care pot determina chiar deces. În cazul efectuării tratamentului antiviral concomitent pentru hepatita B sau C, trebuie, de asemenea, citite informațiile conținute în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu disfuncție preexistentă a ficatului, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și, de aceea, trebuie monitorizați conform standardelor de practică medicală. Dacă se observă la astfel de pacienți semne ale agravării bolii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, nu se recomandă administrarea REYATAZ la pacienții care efectuează hemodializă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Prelungirea intervalului QT: În studiile clinice în care s-a utilizat REYATAZ, s-au observat prelungiri asimptomatice, dependente de doză, ale intervalului PR. Utilizarea medicamentelor cunoscute că determină prelungirea intervalului PR trebuie făcută cu precauție. La pacienții cu tulburări preexistente de conducere la nivel cardiac (bloc atrio-ventricular de gradul II sau mai înalt sau blocuri complexe de ramură), REYATAZ trebuie utilizat cu precauție și doar dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile posibile (vezi pct. 5.1). Prescrierea REYATAZ în asocieri cu medicamente care au potențial de a determina prelungirea intervalului QT și/sau la pacienți cu factori de risc preexistenți (bradicardie, sindrom congenital de QT prelungit, dezechilibre electrolitice (vezi pct. 4.8 și 5.3)) trebuie făcută cu precauție deosebită.

Pacienți cu hemofilie: La pacienți cu hemofilie A și B tratați cu inhibitori de proteaze s-au raportat creșterea incidenței sângerărilor, incluzând hematoame cutanate spontane și hemartroze. La unii pacienți s-a administrat suplimentar factor de coagulare VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, s-a continuat tratamentul cu inhibitori de proteaze sau s-a reluat dacă tratamentul fusese întrerupt. S-a sugerat o relație de cauzalitate, deși mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. De aceea, pacienții hemofilici trebuie avertizați asupra posibilității creșterii incidenței sângerărilor.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect

ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutatei corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

În studiile clinice, s-a demonstrat că REYATAZ administrat în asociere cu ritonavir induce dislipidemie într-o măsură mai mică decât lopinavir administrat în asociere cu ritonavir la pacienți netratați anterior (Studiul 138) sau la pacienți tratați anterior (Studiul 045), (vezi pct. 5.1).

Hiperbilirubinemie

La pacienții care au primit REYATAZ au apărut creșteri reversibile ale valorii bilirubinemiei indirecte (forma neconjugată) legate de inhibarea UDP-glucuronil transferazei (UGT) (vezi pct. 4.8). La pacienții care au primit REYATAZ, trebuie evaluate și alte etiologii ale creșterii valorilor concentrațiilor plasmatică ale transaminazelor hepatice asociată cu valori crescute ale bilirubinemiei. Dacă icterul cutanat sau scleral crează disconfort pacientului, poate fi luată în considerare terapie antiretrovirală alternativă celei cu REYATAZ. Nu se recomandă reducerea dozei de atazanavir deoarece aceasta poate determina o diminuare a efectului terapeutic și apariția rezistenței.

De asemenea, administrarea de indinavir se asociază cu hiperbilirubinemie indirectă (forma neconjugată) datorită inhibării UGT. Nu s-a studiat administrarea REYATAZ cu indinavir și, de aceea, aceasta nu se recomandă (vezi pct. 4.5).

Retragerea ritonavir numai în condiții restrictive

Tratamentul standard recomandat, asigurând atingerea parametrilor farmacocinetici optimi și a unui nivel adecvat de supresie virusologică, este REYATAZ activat cu ritonavir.

Retragerea ritonavir din schema terapeutică cu REYATAZ activat nu este recomandată, însă poate fi luată în considerare la pacienții adulți, administrându-se în doză de 400 mg o dată pe zi împreună cu alimente, cu respectarea următoarelor condiții restrictive coroborate:

- absența eșecului virusologic anterior
- încărcătură virală nedetectabilă în ultimele 6 luni sub schema terapeutică actuală
- tulpini virale fără mutații asociate cu rezistența (MAR) la schema terapeutică actuală.

Administrarea REYATAZ fără ritonavir nu trebuie avută în vedere la pacienții tratați cu scheme terapeutice de fond care conțin tenofovir disoproxil și cu alte medicamente concomitente care reduc biodisponibilitatea atazanavir (vezi pct. 4.5 – În cazul retragerii ritonavir din schema terapeutică recomandată cu atazanavir activat) sau la cei la care sunt constatate probleme grave de complianță.

Administrarea REYATAZ fără ritonavir trebuie evitată la pacientele gravide deoarece poate determina niveluri suboptimale de expunere cu relevanță deosebită pentru controlul infecției mamei și riscul transmiterii verticale.

Colelitiază

Colelitiaza a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat REYATAZ (vezi pct. 4.8). Unii pacienți au necesitat spitalizare pentru tratament suplimentar și unii au avut complicații. Dacă apar semne sau simptome de colelitiază, se poate lua în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Boală renală cronică

În timpul supravegherii după punerea pe piață, la pacienții infectați cu HIV tratați cu atazanavir, cu sau fără ritonavir în asociere, a fost raportată boală renală cronică. Un mare studiu observațional prospectiv, a arătat o asociere între o incidență crescută a bolii renale cronice și expunerea cumulativă la scheme terapeutice care conține atazanavir / ritonavir, la pacienții infectați cu HIV cu o valoare a

RFGe (rată estimată a filtrării glomerulare) inițial normală. Această asociere a fost observată independent de expunerea la tenofovir disoproxil. Monitorizarea periodică a funcției renale a pacienților trebuie menținută pe toată durata tratamentului (vezi pct. 4.8).

Litiază renală

Litiază renală a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat REYATAZ (vezi pct. 4.8). Unii pacienți au necesitat spitalizare pentru tratament suplimentar și unii au avut complicații. În unele cazuri, litiază renală s-a asociat cu insuficiență renală acută sau insuficiență renală. Dacă apar semne și simptome de litiază renală, se poate lua în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imunitară gravă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie determinată de germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali și poate determina afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor preexistente. În mod specific, astfel de reacții s-au observat în primele săptămâni sau luni după inițierea TARC. Exemplele relevante sunt: retinita cu virus citomegalic, infecții micobacteriene generalizate și/sau focale și pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptom de inflamație trebuie să fie evaluat și trebuie instituit tratament, atunci când este necesar. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgii, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Erupții cutanate tranzitorii și sindroame asociate

Erupțiile cutanate tranzitorii sunt, în general, erupții maculo-papulare ușoare până la moderate, care apar în primele 3 săptămâni de la inițierea tratamentului cu REYATAZ.

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), eritemul polimorf, erupțiile cutanate toxice și erupțiile cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) au fost raportate la pacienții tratați cu REYATAZ. Pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru reacții cutanate. Tratamentul cu REYATAZ trebuie întrerupt în cazul în care apar erupții cutanate tranzitorii severe.

Cele mai bune rezultate în abordarea terapeutică a acestor evenimente provin din diagnosticarea precoce și întreruperea imediată a tratamentului cu oricare medicamente suspectate. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau sindrom DRESS asociat cu utilizarea REYATAZ, tratamentul cu REYATAZ nu trebuie reînceput.

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu se recomandă asocierea REYATAZ cu atorvastatină (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă administrarea REYATAZ în asociere cu nevirapină sau efavirenz (vezi pct. 4.5). Dacă este necesară administrarea REYATAZ în asociere cu un INNRT, poate fi luată în considerare creșterea dozei atât de REYATAZ cât și de ritonavir, la 400 mg și respectiv 200 mg, în asociere cu efavirenz, cu monitorizare clinică atentă.

Atazanavir este metabolizat, în principal, de către CYP3A4. Nu se recomandă administrarea REYATAZ în asociere cu medicamente care induc CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai PDE5 utilizați pentru tratamentul disfuncției erectile: la pacienții care utilizează REYATAZ se recomandă precauție deosebită atunci când li se prescriu inhibitori ai PDE5 (sildenafil, tadalafil sau vardenafil) pentru tratamentul disfuncției erectile. Se anticipează ca administrarea concomitentă de REYATAZ cu aceste medicamente să determine creșterea substanțială a concentrațiilor plasmatice ale acestora și poate determina apariția reacțiilor adverse asociate cu PDE5 precum hipotensiune arterială, tulburări de vedere și priapism (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă administrarea de voriconazol în asociere cu REYATAZ și ritonavir, cu excepția cazului în care evaluarea raportului riscuri/beneficii justifică utilizarea voriconazolului.

La majoritatea pacienților, este de așteptat o scădere a expunerii atât la voriconazol, cât și la atazanavir. La un număr mic de pacienți fără alelă CYP2C19 funcțională, sunt de așteptat expuneri semnificativ crescute la voriconazol (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a asocierii REYATAZ/ritonavir cu fluticazonă sau cu alți glucocorticoizi care sunt metabolizați de către CYP3A4, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul de apariție a efectelor sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv sindromul Cushing și supresia suprarenaliană (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de salmeterol și REYATAZ poate determina creșterea frecvenței evenimentelor adverse cardiace asociate cu salmeterol. Administrarea concomitentă de salmeterol și REYATAZ nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Absorbția atazanavir poate fi redusă atunci când pH-ul gastric este crescut, indiferent de cauză.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai pompei de protoni nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Dacă administrarea concomitentă de REYATAZ cu un inhibitor al pompei de protoni este considerată de neevitat, este recomandată o monitorizare clinică atentă în asociere cu o creștere a dozei de REYATAZ la 400 mg cu 100 mg ritonavir; nu trebuie depășite dozele de inhibitori ai pompei de protoni comparabile cu o doză de omeprazol 20 mg.

Utilizarea concomitentă a REYATAZ cu alte contraceptive hormonale sau contraceptive orale care conțin alți progestogeni decât norgestimat sau noretindronă nu a fost studiată și, ca urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

Siguranță

Prelungirea asimptomatică a intervalului PR a fost mai frecventă la copii și adolescenți decât la adulți. Blocul AV asimptomatic de grad 1 și 2 a fost raportat la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8). Utilizarea medicamentelor cunoscute că determină prelungiri ale intervalului PR trebuie făcută cu precauție. La copii și adolescenți cu tulburări preexistente de conducere la nivel cardiac (bloc atrio-ventricular de gradul 2 sau mai mare sau blocuri complexe de ramură), REYATAZ trebuie utilizat cu precauție și doar dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile posibile. Se recomandă monitorizarea cardiacă pe baza prezenței modificărilor clinice (de exemplu, bradicardie).

Eficacitate

Atazanavir/ritonavir nu este eficace pentru tulpinile virale care prezintă mutații multiple de rezistență.

Excipienți

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Când REYATAZ și ritonavir se administrează în asociere, profilul interacțiunilor cu mecanismele de metabolizare a medicamentelor determinate de ritonavir poate fi predominant deoarece ritonavir este un inhibitor mai potent al CYP3A4 decât atazanavir. Înaintea inițierii tratamentului cu REYATAZ și ritonavir trebuie citite informațiile cuprinse în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru ritonavir.

Atazanavir este metabolizat în ficat prin intermediul CYP3A4. Acesta inhibă CYP3A4. De aceea, este contraindicată administrarea REYATAZ cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4 și care au un indice terapeutic mic: quetiapină, lurasidonă, alfuzosin, astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, chinidină, bepridil, triazolam, midazolam administrat oral, lomitapidă și alcaloizi din secară cornută, în special ergotamină și dihidroergotamină (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a REYATAZ cu medicamente care conțin grazoprevir, incluzând combinația în doze fixe de elbasvir/grazoprevir, este contraindicată din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice de grazoprevir și elbasvir și a potențialului de creștere a riscului de creștere a ALT asociat cu concentrații crescute de grazoprevir (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă a REYATAZ cu medicamente care conțin combinația în doze fixe de glecaprevir/pibrentasvir este contraindicată deoarece potențial poate determina un risc mai mare de creștere a ALT ca urmare a unei creșteri semnificative a concentrațiilor plasmatice de glecaprevir și pibrentasvir (vezi pct. 4.3).

Alte interacțiuni

Interacțiunile dintre atazanavir și alte medicamente sunt prezentate în tabelul de mai jos (creșterea este indicată prin simbolul „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”). Dacă sunt disponibile, intervalele de încredere 90% (ÎI) sunt prezentate în paranteze. Studiile prezentate în Tabelul 2 s-au efectuat la subiecți sănătoși, dacă nu este specificat altfel. De notat este faptul că multe studii s-au desfășurat cu atazanavir neactivat care nu este schema terapeutică recomandată de administrare a atazanavir. (vezi pct. 4.4).

Dacă retragerea ritonavir se justifică medical, sub condiții restrictive (vezi pct. 4.4), trebuie acordată o atenție deosebită interacțiunilor cu atazanavir care pot fi diferite în absența ritonavir (vezi informațiile furnizate mai jos în Tabelul 2).

Interacțiunile dintre atazanavir și alte medicamente, inclusiv cele pentru care administrarea concomitentă este contraindicată, sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Tabelul 2: Interacțiuni între REYATAZ și alte medicamente

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
AGENȚI ANTI-HCV		
Grazoprevir 200 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru atazanavir: ↑43% (↑30% ↑57%) C_{max} pentru atazanavir: ↑12% (↑1% ↑24%) C_{min} pentru atazanavir: ↑23% (↑13% ↑134%) ASC pentru grazoprevir: ↑958% (↑678% ↑1 339%) C_{max} pentru grazoprevir: ↑524% (↑342% ↑781%) C_{min} pentru grazoprevir: ↑1 064% (↑696% ↑1 602%) Concentrațiile de grazoprevir au crescut considerabil atunci când au fost administrate concomitent cu atazanavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de REYATAZ și elbasvir/grazoprevir este contraindicată datorită unei creșteri semnificative a concentrațiilor plasmatice de grazoprevir și a unei creșteri potențiale asociate riscului creșterii ALT (vezi pct. 4.3).
Elbasvir 50 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru atazanavir: ↑7% (↓2% ↑17%) C_{max} pentru atazanavir: ↑2% (↓4% ↑8%) C_{min} pentru atazanavir: ↑15% (↑2% ↑29%) ASC pentru elbasvir: ↑376% (↑307% ↑456%) C_{max} pentru elbasvir: ↑315% (↑246% ↑397%) C_{min} pentru elbasvir: ↑545% (↑451% ↑654%) Concentrațiile de elbasvir au fost crescute când au fost administrate concomitent cu atazanavir/ritonavir.	
Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg în doză unică* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru sofosbuvir: ↑40% (↑25% ↑57%) C_{max} pentru sofosbuvir: ↑29% (↑9% ↑52%) ASC pentru velpatasvir: ↑93% (↑58% ↑136%) C_{max} pentru velpatasvir: ↑29% (↑7% ↑56%) ASC pentru voxilaprevir: ↑331% (↑276% ↑393%) C_{max} pentru voxilaprevir: ↑342% (↑265% ↑435%) *Intervalul de 70-143% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice Efectul asupra expunerii la atazanavir și ritonavir nu a fost studiat. Este de așteptat: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir Mecanismul de interacțiune dintre REYATAZ/ritonavir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir este inhibarea OATP1B, gp-P și a CYP3A.	Este de așteptat ca administrarea concomitentă a REYATAZ cu medicamente care conțin voxilaprevir să determine creșterea concentrației de voxilaprevir. Administrarea concomitentă a REYATAZ cu scheme terapeutice care conțin voxilaprevir nu este recomandată.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi*)	ASC pentru glecaprevir: ↑553% (↑424% ↑714%) C_{max} pentru glecaprevir: ↑306% (↑215% ↑423%) C_{min} pentru glecaprevir: ↑1 330% (↑885% ↑1 970%) ASC pentru pibrentasvir: ↑64% (↑48% ↑82%) C_{max} pentru pibrentasvir: ↑29% (↑15% ↑45%) C_{min} pentru pibrentasvir: ↑129% (↑95% ↑168%) *Este raportat efectul atazanavir și ritonavir asupra primei doze de glecaprevir și pibrentasvir.	Administrarea concomitentă a REYATAZ cu glecaprevir/pibrentasvir este contraindicată deoarece potențial poate determina un risc mai mare de creștere a ALT ca urmare a unei creșteri semnificative a concentrațiilor plasmatice de glecaprevir și pibrentasvir (vezi pct. 4.3).
MEDICAMENTE ANTIPLACHETARE		
Ticagrelor	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă a REYATAZ cu ticagrelor nu este recomandată, din cauza potențialului de creștere a activității antiplachetare a ticagrelor.
Clopidogrel	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă cu clopidogrel nu este recomandată, din cauza potențialului de scădere a activității antiplachetare a clopidogrel.
Prasugrel	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Nu este necesară ajustarea dozei când prasugrel este administrat concomitent cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir).
ANTIRETROVIRALE		
<i>Inhibitori de protează:</i> Administrarea concomitentă a REYATAZ/ritonavir cu alți inhibitori de protează nu a fost studiată, dar este de așteptat să crească expunerea la alți inhibitori de protează. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor medicamente nu este recomandată.		
Ritonavir 100 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg o dată pe zi) Studii efectuate la pacienți infectați cu HIV.	ASC pentru atazanavir: ↑250% (↑144% ↑403%)* C_{max} pentru atazanavir: ↑120% (↑56% ↑211%)* C_{min} pentru atazanavir: ↑713% (↑359% ↑1 339%)* *Într-o analiză combinată, atazanavir 300 mg în asociere cu ritonavir 100 mg (n = 33) a fost comparat cu atazanavir 400 mg fără ritonavir (n = 28). Mecanismul de interacțiune dintre atazanavir și ritonavir este inhibarea CYP3A4.	Ritonavir 100 mg o dată pe zi este utilizat ca potențator al farmacocineticii atazanavir.
Indinavir	Indinavir este asociat cu hiperbilirubinemie indirectă neconjugată din cauza inhibării UGT.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a REYATAZ și indinavir (vezi pct. 4.4).

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai reverstranscriptazei (INRT)</i>		
Lamivudină 150 mg de două ori pe zi + zidovudină 300 mg de două ori pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de lamivudină și zidovudină.	Pe baza acestor date și deoarece nu se așteaptă ca ritonavir să aibă un impact semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai INRT, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă a acestor medicamente cu REYATAZ să influențeze semnificativ expunerea la medicamentele administrate în asociere.
Abacavir	Administrarea concomitentă a cu abacavir cu REYATAZ nu este de așteptat să influențeze semnificativ expunerea la abacavir.	
Didanozină (comprimate tamponate) 200 mg/stavudină 40 mg, ambele administrate în doză unică (atazanavir 400 mg doză unică)	Atazanavir, administrare simultană cu ddI+d4T (în condiții de repaus alimentar) ASC pentru atazanavir: ↓87% (↓92% ↓79%) C_{max} pentru atazanavir: ↓89% (↓94% ↓82%) C_{min} pentru atazanavir: ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanavir, administrat la 1 oră după ddI+d4T (repaus alimentar) ASC pentru atazanavir: ↔3% (↓36% ↑67%) C_{max} pentru atazanavir: ↑12% (↓33% ↑18%) C_{min} pentru atazanavir: ↔3% (↓39% ↑73%) Concentrațiile de atazanavir au fost mult reduse în cazul administrării concomitente de didanozină (comprimate tamponate) și stavudină. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de solubilitatea redusă a atazanavir în condițiile creșterii pH-ului induse de prezența componentei antiacide din didanozină comprimate tamponate. Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de didanozină și stavudină.	Didanozina trebuie administrată în condiții de repaus alimentar, la 2 ore după administrarea REYATAZ cu alimente. Administrarea concomitentă a stavudinei cu REYATAZ nu este de așteptat să influențeze semnificativ expunerea la stavudină.
Didanozină (capsule gastrorezistente) 400 mg doză unică (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	Didanozină (cu alimente) ASC pentru didanozină: ↓34% (↓41% ↓27%) C_{max} pentru didanozină: ↓38% (↓48% ↓26%) C_{min} pentru didanozină: ↑25% (↓8% ↑69%) Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir în cazul administrării concomitente a didanozinei capsule gastrorezistente, dar administrarea cu alimente a scăzut concentrațiile didanozinei.	

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi) 300 mg fumarat de tenofovir disoproxil este echivalentul a 245 mg tenofovir disoproxil. Studii efectuate la pacienți infectați cu HIV	ASC pentru atazanavir: ↓22% (↓35% ↓6%) * C _{max} pentru atazanavir: ↓16% (↓30% ↔0%) * C _{min} pentru atazanavir: ↓23% (↓43% ↑2%) * * Într-o analiză combinată a mai multor studii clinice, atazanavir/ritonavir 300/100 mg în administrare concomitentă cu fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg (n = 39) a fost comparat cu atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n = 33). Eficacitatea REYATAZ/ritonavir în asociere cu fumarat de tenofovir disoproxil la pacienții tratați anterior cu tratament antiretroviral a fost demonstrată în studiul clinic 045, iar la pacienții netratați anterior, în studiul clinic 138 (vezi pct. 4.8 și 5.1). Mecanismul de interacțiune dintre atazanavir și fumarat de tenofovir disoproxil este necunoscut.	În cazul utilizării concomitente cu tenofovir fumarat de disoproxil, este recomandat să se administreze REYATAZ 300 mg în asociere cu ritonavir 100 mg și fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg (toate sub forma unei doze unice împreună cu alimente)
Fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi) 300 mg fumarat de tenofovir disoproxil este echivalentul a 245 mg tenofovir disoproxil.	ASC pentru fumarat de tenofovir disoproxil: ↑37% (↑30% ↑45%) C _{max} pentru fumarat de tenofovir disoproxil: ↑34% (↑20% ↑51%) C _{min} pentru fumarat de tenofovir disoproxil: ↑29% (↑21% ↑36%)	Pacienții trebuie atent monitorizați pentru reacțiile adverse asociate administrării de fumarat de tenofovir disoproxil, inclusiv tulburări renale.
Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT)		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	Atazanavir (pm): toate administrate împreună cu alimente ASC pentru atazanavir: ↔0% (↓9% ↑10%)* C _{max} pentru atazanavir: ↑17% (↑8% ↑27%)* C _{min} pentru atazanavir: ↓42% (↓51% ↓31%)*	Nu se recomandă administrarea concomitentă a efavirenz cu REYATAZ (vezi pct. 4.4).
Efavirenz 600 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 200 mg o dată pe zi)	Atazanavir (pm): toate administrate împreună cu alimente ASC pentru atazanavir: ↔6% (↓10% ↑26%)*/** C _{max} pentru atazanavir: ↔9% (↓5% ↑26%)*/** C _{min} pentru atazanavir: ↔12% (↓16% ↑49%)*/** *Comparativ cu REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi seara, fără efavirenz. Această scădere a C _{min} a atazanavir poate avea un impact negativ asupra eficacității atazanavir. Mecanismul de interacțiune al efavirenz/atazanavir este reprezentat de inducția activității CYP3A4. **Pe baza comparației cu valorile anterioare.	

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Nevirapină 200 mg de două ori pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi) Studiu efectuat la pacienți infectați cu HIV.	ASC pentru nevirapină: ↑26% (↑17% ↑36%) C _{max} pentru nevirapină: ↑21% (↑11% ↑32%) C _{min} pentru nevirapină: ↑35% (↑25% ↑47%) ASC pentru atazanavir: ↓19% (↓35% ↑2%)* C _{max} pentru atazanavir: ↔2% (↓15% ↑24%)* C _{min} pentru atazanavir: ↓59% (↓73% ↓40%)* *Comparativ cu REYATAZ 300 mg și ritonavir 100 mg fără nevirapină. Această scădere a C _{min} a atazanavir poate avea un impact negativ asupra eficacității atazanavir. Mecanismul de interacțiune al nevirapină/atazanavir este reprezentat de inducția activității CYP3A4.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a nevirapinei și REYATAZ (vezi pct. 4.4).
<i>Inhibitori de integrază</i>		
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (atazanavir/ritonavir)	ASC pentru raltegravir: ↑41% C _{max} pentru raltegravir: ↑24% C _{12 ore} pentru raltegravir: ↑77% Mecanismul este reprezentat de inhibarea UGT1A1.	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
ANTIBIOTICE		
Claritromicină 500 mg de două ori pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	ASC pentru claritromicină: ↑94% (↑75% ↑116%) C _{max} pentru claritromicină: ↑50% (↑32% ↑71%) C _{min} pentru claritromicină: ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH claritromicină ASC pentru 14-OH claritromicină: ↓70% (↓74% ↓66%) C _{max} pentru 14-OH claritromicină: ↓72% (↓76% ↓67%) C _{min} pentru 14-OH claritromicină: ↓62% (↓66% ↓58%) ASC pentru atazanavir: ↑28% (↑16% ↑43%) C _{max} pentru atazanavir: ↔6% (↓7% ↑20%) C _{min} pentru atazanavir: ↑91% (↑66% ↑121%) Reducerea dozei de claritromicină poate determina concentrații subterapeutice de 14-OH claritromicină. Mecanismul de interacțiune al claritromicină/atazanavir este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4.	Nu se poate face nicio recomandare privind reducerea dozelor; de aceea, se recomandă administrarea cu precauție a asocierii dintre REYATAZ și claritromicină.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiune	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIFUNGICE		
Ketoconazol 200 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	Nu a fost observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir.	Ketoconazol și itraconazol trebuie utilizate cu precauție în asociere cu REYATAZ/ritonavir, dozele mari de ketoconazol și itraconazol (> 200 mg/zi) nu sunt recomandate.
Itraconazol	Itraconazol, similar ketoconazol, este un inhibitor puternic și un substrat pentru CYP3A4.	
	Pe baza datelor obținute cu alți IP activați și ketoconazol, când ASC pentru ketoconazol a prezentat o creștere de 3-ori, este de așteptat ca REYATAZ/ritonavir să crească concentrațiile de ketoconazol sau itraconazol.	
Voriconazol 200 mg de două ori pe zi (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi) Subiecți cu cel puțin o alelă CYP2C19 funcțională	ASC pentru voriconazol: ↓33% (↓42% ↓22%) C_{max} pentru voriconazol: ↓10% (↓22% ↓4%) C_{min} pentru voriconazol: ↓39% (↓49% ↓28%) ASC pentru atazanavir: ↓12% (↓18% ↓5%) C_{max} pentru atazanavir: ↓13% (↓20% ↓4%) C_{min} pentru atazanavir: ↓20% (↓28% ↓10%) ASC pentru ritonavir: ↓12% (↓17% ↓7%) C_{max} pentru ritonavir: ↓9% (↓17% ↔0%) C_{min} pentru ritonavir: ↓25% (↓35% ↓14%) La majoritatea pacienților cu cel puțin o alelă CYP2C19 funcțională, este de așteptat o scădere a expunerii atât la voriconazol, cât și la atazanavir.	Administrarea concomitentă a voriconazol cu REYATAZ cu ritonavir nu este recomandată, cu excepția cazului în care evaluarea raportului dintre riscurile posibile și beneficiile terapeutice pentru pacient justifică utilizarea voriconazol (vezi pct. 4.4). Atunci când este necesar tratamentul cu voriconazol, trebuie efectuată pacientului genotiparea CYP2C19, dacă este posibil. Prin urmare, dacă asocierea nu poate fi evitată, se fac următoarele recomandări în funcție de situația CYP2C19: - la pacienții cu cel puțin o alelă CYP2C19 funcțională, se recomandă monitorizare clinică atentă pentru pierderea eficacității atât a voriconazol (semne clinice), cât și a atazanavir (răspuns virusologic). - la pacienții fără alelă CYP2C19 funcțională, se recomandă monitorizare atentă clinică și de laborator a evenimentelor adverse asociate administrării voriconazol. Dacă genotiparea nu este posibilă, monitorizarea completă a siguranței și eficacității trebuie efectuată.
Voriconazol 50 mg de două ori pe zi (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi) Subiecți fără alelă CYP2C19 funcțională	ASC pentru voriconazol: ↑561% (↑451% ↑699%) C_{max} pentru voriconazol: ↑438% (↑355% ↑539%) C_{min} pentru voriconazol: ↑765% (↑571% ↑1 020%) ASC pentru atazanavir: ↓20% (↓35% ↓3%) C_{max} pentru atazanavir: ↓19% (↓34% ↔0,2%) C_{min} pentru atazanavir: ↓31% (↓46% ↓13%) ASC pentru ritonavir: ↓11% (↓20% ↓1%) C_{max} pentru ritonavir: ↓11% (↓24% ↑4%) C_{min} pentru ritonavir: ↓19% (↓35% ↑1%) La un număr mic de pacienți fără alelă CYP2C19 funcțională, sunt de așteptat expuneri la voriconazol semnificativ crescute.	Dacă genotiparea nu este posibilă, monitorizarea completă a siguranței și eficacității trebuie efectuată.
Fluconazol 200 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg o dată pe zi)	Concentrațiile atazanavir și fluconazol nu au fost modificate semnificativ în cazul administrării concomitente a REYATAZ/ritonavir cu fluconazol.	Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru fluconazol și REYATAZ.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIMICOBACTERIENE		
Rifabutină 150 mg de două ori pe săptămână (atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru rifabutină: ↑48% (↑19% ↑84%)** C_{max} pentru rifabutină: ↑149% (↑103% ↑206%)** C_{min} pentru rifabutină: ↑40% (↑5% ↑87%)** ASC pentru 25-O-dezacetil-rifabutină: ↑990% (↑714% ↑1 361%)** C_{max} pentru 25-O-dezacetil-rifabutină: ↑677% (↑513% ↑883%)** C_{min} pentru 25-O-dezacetil-rifabutină: ↑1 045% (↑715% ↑1 510%)** **Când se compară cu rifabutină 150 mg o dată pe zi în monoterapie. ASC pentru rifabutină totală și pentru 25-O-dezacetil- rifabutină: ↑119% (↑78% ↑169%). În studiile anterioare, parametrii farmacocinetici ai atazanavir nu au fost modificați de rifabutină.	Atunci când se administrează în asociere cu REYATAZ, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână în zile fixate (de exemplu, luni- miercuri-vineri). Este necesară o monitorizare crescută a reacțiilor adverse asociate cu rifabutină, inclusiv neutropenie și uveită din cauza unei creșteri așteptate a expunerii la rifabutină. Reducerea ulterioară a dozei de rifabutină la 150 mg de două ori pe săptămână în zile fixate este recomandată la pacienții care nu tolerează doza de 150 mg de 3 ori pe săptămână. Trebuie reținut faptul că doza de 150 mg administrată de două ori pe săptămână poate să nu furnizeze o expunere optimă la rifabutină, conducând astfel la un risc de rezistență la rifamicină și la eșecul tratamentului. Nu este necesară ajustarea dozei de REYATAZ.
Rifampicină	Rifampicina este un inductor puternic al activității CYP3A4 și s-a arătat a fi cauza scăderii cu 72% a ASC a atazanavir care duce la eșec virusologic și dezvoltarea rezistenței. Pe parcursul încercărilor de a contracara expunerea scăzută prin creșterea dozei de REYATAZ sau a altor inhibitori de protează cu ritonavir, a fost observată o frecvență mare a reacțiilor hepatice.	Asocierea dintre rifampicină și REYATAZ este contraindicată (vezi pct. 4.3).
ANTIPSIHOTICE		
Quetiapină	Ca urmare a inhibării activității CYP3A4 de către REYATAZ, este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice de quetiapină.	Administrarea concomitentă a quetiapinei cu REYATAZ este contraindicată deoarece REYATAZ poate crește toxicitatea asociată administrării de quetiapină. Concentrațiile plasmatice crescute de quetiapină pot duce la comă (vezi pct. 4.3).
Lurasidonă	Ca urmare a inhibării activității CYP3A4 de către REYATAZ, este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice de lurasidonă.	Administrarea concomitentă a lurasidonă cu REYATAZ este contraindicată deoarece REYATAZ poate crește toxicitatea asociată administrării de lurasidonă (vezi pct. 4.3).

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
MEDICAMENTE PENTRU REDUCEREA ACIDITĂȚII GASTRICE		
<i>Antagoniști ai receptorilor H₂</i>		
Fără tenofovir		
Pacienți infectați cu HIV tratați cu atazanavir/ritonavir la doza recomandată de 300/100 mg o dată pe zi		La pacienții netratați cu tenofovir , dacă se administrează concomitent REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg și antagoniști ai receptorilor H ₂ , nu trebuie depășită o doză echivalentă cu 20 mg famotidină de două ori pe zi. Dacă este necesară o doză mai mare de antagonist al receptorilor H ₂ (de exemplu, famotidină 40 mg de două ori pe zi sau un echivalent al acesteia) se poate lua în considerare o creștere a dozei de REYATAZ/ritonavir de la 300/100 mg la 400/100 mg.
Famotidină 20 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↓18% (↓25% ↑1%) C _{max} pentru atazanavir: ↓20% (↓32% ↓7%) C _{min} pentru atazanavir: ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidină 40 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↓23% (↓32% ↓14%) C _{max} pentru atazanavir: ↓23% (↓33% ↓12%) C _{min} pentru atazanavir: ↓20% (↓31% ↓8%)	
Voluntari sănătoși tratați cu atazanavir/ritonavir cu o doză crescută de 400/100 mg o dată pe zi		
Famotidină 40 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↔3% (↓14% ↑22%) C _{max} pentru atazanavir: ↔2% (↓13% ↑8%) C _{min} pentru atazanavir: ↓14% (↓32% ↑8%)	
Cu fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi (echivalentul a 245 mg tenofovir disoproxil)		
La pacienți infectați cu HIV tratați cu atazanavir/ritonavir la doza recomandată de 300/100 mg o dată pe zi		La pacienții tratați cu fumarat de tenofovir disoproxil , dacă REYATAZ/ritonavir se administrează concomitent atât cu fumarat de tenofovir disoproxil, cât și cu un antagonist al receptorilor H ₂ se recomandă o creștere a dozei de REYATAZ la 400 mg cu 100 mg ritonavir. O doză echivalentă cu 40 mg famotidină nu trebuie depășită.
Famotidină 20 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↓21% (↓34% ↓4%)* C _{max} pentru atazanavir: ↓21% (↓36% ↓4%)* C _{min} pentru atazanavir: ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Famotidină 40 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↓24% (↓36% ↓11%)* C _{max} pentru atazanavir: ↓23% (↓36% ↓8%)* C _{min} pentru atazanavir: ↓25% (↓47% ↑7%)*	
La pacienți infectați cu HIV tratați cu atazanavir/ritonavir la doza crescută de 400/100 mg o dată pe zi		
Famotidină 20 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* C _{max} pentru atazanavir: ↑18% (↑6,7% ↑31%)* C _{min} pentru atazanavir: ↑24% (↑10% ↑39%)*	

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Famotidină 40 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* C _{max} pentru atazanavir: ↔5% (↓17% ↑8,4%)* C _{min} pentru atazanavir: ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
	*Când se compară cu atazanavir 300 mg o dată pe zi cu ritonavir 100 mg o dată pe zi și fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg, toate administrate în doză unică împreună cu alimente. Când se compară cu atazanavir 300 mg cu ritonavir 100 mg <i>fără fumarat de tenofovir disoproxil</i>, este de așteptat ca concentrațiile atazanavir să scadă suplimentar cu aproximativ 20%. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de reducerea solubilității atazanavir deoarece pH-ul intragastric este crescut de antagoniștii receptorilor H₂.	
Inhibitori ai pompei de protoni		
Omeprazol 40 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	Atazanavir (am): 2 ore după omeprazol ASC pentru atazanavir: ↓61% (↓65% ↓55%) C _{max} pentru atazanavir: ↓66% (↓62% ↓49%) C _{min} pentru atazanavir: ↓65% (↓71% ↓59%)	Nu este recomandată administrarea concomitentă de REYATAZ cu ritonavir și inhibitori ai pompei de protoni. În cazul în care asocierea este considerată inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă, precum și creșterea dozei de REYATAZ la 400 mg cu 100 mg de ritonavir; dozele inhibitorilor pompei de protoni comparabile cu omeprazol 20 mg nu trebuie depășite (vezi pct. 4.4).
Omeprazol 20 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	Atazanavir (am): 1 ore după omeprazol ASC pentru atazanavir: ↓30% (↓43% ↓14%)* C _{max} pentru atazanavir: ↓31% (↓42% ↓17%)* C _{min} pentru atazanavir: ↓31% (↓46% ↓12%)* *Comparativ cu atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi. Scăderea ASC, C _{max} , și C _{min} nu a fost diminuată atunci când o doză crescută de REYATAZ/ritonavir (400 mg/100 mg o dată pe zi) a fost temporar administrată la un interval de 12 ore față de doza de omeprazol. Cu toate că nu a fost studiat, rezultate similare sunt așteptate și cu alți inhibitori ai pompei de protoni. Această scădere a expunerii la atazanavir ar putea avea un impact negativ asupra eficacității atazanavir. Mecanismul de interacțiune este solubilitatea scăzută de atazanavir, pe măsură ce pH-ul gastric crește, sub acțiunea inhibitorilor pompei de protoni.	
Antiacide		
Antiacide și medicamente tamponate	Concentrațiile plasmatică reduse de atazanavir pot fi consecința pH-ului gastric crescut dacă antiacidele, inclusiv medicamentele tamponate, sunt administrate în asociere REYATAZ.	REYATAZ trebuie administrat cu 2 ore înainte sau la 1 oră după administrarea antiacidelor sau a medicamentelor tamponate.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ALPHA 1-ADRENERGICI		
Alfuzosin	Potențial pentru apariția de concentrații crescute de alfuzosin care pot determina hipotensiune arterială. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către REYATAZ și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă alfuzosin cu REYATAZ este contraindicată (vezi pct. 4.3)
ANTICOAGULANTE		
<i>Anticoagulante orale cu acțiune directă (AOAD)</i>		
Apixaban Rivaroxaban	Potențial pentru apariția de concentrații crescute de apixaban și rivaroxaban care pot determina un risc crescut de sângerare. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4/și a gp-P de către REYATAZ/ritonavir. Ritonavir este un inhibitor puternic atât al CYP3A4 cât și al gp-P. REYATAZ este un inhibitor al CYP3A4. Posibila inhibare a activității gp-P de către REYATAZ nu este cunoscută și nu poate fi exclusă.	Administrarea concomitentă de apixaban sau rivaroxaban și REYATAZ cu ritonavir nu este recomandată.
Dabigatran	Potențial pentru apariția de concentrații crescute de dabigatran care pot determina un risc crescut de sângerare. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea gp-P. Ritonavir este un inhibitor puternic al gp-P. Posibila inhibare a gp-P de către REYATAZ nu este cunoscută și nu poate fi exclusă.	Administrarea concomitentă de dabigatran și REYATAZ cu ritonavir nu este recomandată.
Edoxaban	Potențial pentru apariția de concentrații crescute de edoxaban care pot determina un risc crescut de sângerare. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea gp-P de către REYATAZ/ritonavir. Ritonavir este un inhibitor puternic al gp-P. Posibila inhibare a gp-P de către REYATAZ nu este cunoscută și nu poate fi exclusă.	Trebuie exercitată precauție atunci când edoxaban este utilizat împreună cu REYATAZ. Vă rugăm să consultați pct. 4.2 și 4.5 ale RCP-ului pentru edoxaban pentru recomandări privind dozele adecvate de edoxaban la administrarea concomitentă cu inhibitori ai gp-P.
<i>Antagoniști ai vitaminei K</i>		
Warfarină	Administrarea concomitentă cu REYATAZ poate produce scăderea sau creșterea concentrațiilor de warfarină.	Se recomandă ca Raportul Internațional Normalizat (INR) să fie monitorizat cu atenție în timpul tratamentului cu REYATAZ, în special la începutul terapiei.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIEPILEPTICE		
Carbamazepină	REYATAZ poate crește concentrațiile plasmatice de carbamazepină ca urmare a inhibării CYP3A4. Din cauza efectului inductor al carbamazepinei, reducerea expunerii la REYATAZ nu poate fi exclusă.	Carbamazepina în asociere cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) este contraindicată din cauza riscului de pierdere a răspunsului virusologic și de dezvoltare a rezistenței (vezi pct. 4.3). Răspunsul virusologic al pacientului trebuie monitorizat atent.
Fenitoină, fenobarbital	Ritonavir poate să scadă concentrațiile plasmatice de fenitoină și/sau fenobarbital ca urmare a inducerii activității CYP2C9 și CYP2C19. Din cauza efectului inductor al fenitoinei/fenobarbitalului, nu poate fi exclusă reducerea expunerii la REYATAZ.	Fenobarbitalul și fenitoina în asociere cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) este contraindicată din cauza riscului de pierdere a răspunsului virusologic și de dezvoltare a rezistenței (vezi pct. 4.3). Răspunsul virusologic al pacientului trebuie monitorizat atent.
Lamotrigină	Administrarea concomitentă de lamotrigină și REYATAZ/ritonavir poate să scadă concentrațiile plasmatice de lamotrigină ca urmare a inducerii activității UGT1A4.	Lamotrigina trebuie administrată cu precauție în asociere cu REYATAZ/ritonavir. Dacă este necesar, se monitorizează concentrațiile lamotriginei și se ajustează doza în mod corespunzător.
ANTINEOPLAZICE ȘI IMUNOSUPRESOARE		
<i>Antineoplazice</i>		
Apalutamidă	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inducerea activității CYP3A4 de către apalutamidă și de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) este contraindicată, din cauza potențialului de scădere a concentrației plasmatice de atazanavir și ritonavir cu pierderea ulterioară a răspunsului virusologic și posibila rezistență la clasa inhibitorilor de protează (vezi pct. 4.3). În plus, concentrațiile plasmatice de apalutamidă pot fi crescute în cazul administrării concomitente cu atazanavir/ritonavir, având ca rezultat posibilitatea de apariție a evenimentelor adverse grave, inclusiv a crizelor convulsive.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Encorafenib	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă de encorafenib cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) este contraindicată, din cauza potențialului de pierdere a răspunsului virusologic și de dezvoltare a rezistenței, de creștere a concentrației plasmatice de encorafenib și a riscului ulterior de reacții adverse grave, cum ar fi prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.3).
Ivosidenib	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă de ivosidenib cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) este contraindicată, din cauza potențialului de pierdere a răspunsului virusologic și de dezvoltare a rezistenței, de creștere a concentrației plasmatice a ivosidenib și a riscului ulterior de reacții adverse grave, cum ar fi prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.3).
Irinotecan	Atazanavir inhibă UGT și poate interfera cu metabolizarea irinotecan, determinând creșterea toxicității acestuia.	Dacă REYATAZ este administrat concomitent cu irinotecan, pacienții trebuie atent monitorizați pentru evenimentele adverse asociate administrării irinotecan.
<i>Imunosupresoare</i>		
Ciclosporină Tacrolimus Sirolimus	Concentrațiile acestor imunosupresoare pot fi crescute în cazul administrării concomitente de REYATAZ, ca urmare a inhibării activității CYP3A4.	Se recomandă monitorizarea mai frecventă a concentrației terapeutice a acestor medicamente, până când concentrațiile lor plasmatice se stabilizează.
MEDICAMENTE CARDIOVASCULARE		
<i>Antiaritmice</i>		
Amiodaronă, Lidocaină administrată sistemic, Chinidină	Concentrațiile acestor antiaritmice pot fi crescute atunci când se administrează concomitent REYATAZ. Mecanismul de interacțiune dintre amiodaronă sau lidocaină administrată sistemic/atazanavir este reprezentat de inhibarea activității CYP3A. Chinidina are un indice terapeutic mic și este contraindicată, din cauza posibilei inhibări a activității CYP3A de către REYATAZ.	Se impune precauție și, atunci când este posibil, se recomandă monitorizarea concentrațiilor terapeutice. Utilizarea concomitentă a chinidinei este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<i>Blocante ale canalelor de calciu</i>		
Bepridil	REYATAZ nu trebuie utilizat în asociere cu medicamente care sunt substraturi pentru CYP3A4 și au un indice terapeutic mic.	Administrarea concomitentă cu bepridil este contraindicată (vezi pct. 4.3)

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Diltiazem 180 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	ASC pentru diltiazem: ↑125% (↑109% ↑141%) C_{max} pentru diltiazem: ↑98% (↑78% ↑119%) C_{min} pentru diltiazem: ↑142% (↑114% ↑173%) ASC pentru dezacetil-diltiazem: ↑165% (↑145% ↑187%) C_{max} pentru dezacetil-diltiazem: ↑172% (↑144% ↑203%) C_{min} pentru dezacetil-diltiazem: ↑121% (↑102% ↑142%) Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir. A existat o creștere a valorii maxime a intervalului PR comparativ cu cea observată în cazul administrării atazanavir în monoterapie. Administrarea concomitentă a diltiazemului și a REYATAZ/ritonavir nu a fost studiată. Mecanismul de interacțiune al diltiazem/atazanavir este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4.	Se recomandă o reducere cu 50% a dozei inițiale de diltiazem, cu creșterea treptată ulterioară în funcție de necesități și de rezultatele monitorizării ECG.
Verapamil	Concentrațiile serice de verapamil pot fi crescute de REYATAZ, ca urmare a inhibării activității CYP3A4.	Este necesară precauție atunci când verapamil se administrează concomitent cu REYATAZ.
CORTICOSTEROIZI		
Dexametazonă și alți corticosteroizi (toate căile de administrare)	Administrarea concomitentă cu dexametazonă sau alți corticosteroizi care induc CYP3A poate duce la pierderea efectului terapeutic al REYATAZ și la dezvoltarea rezistenței la atazanavir și/sau ritonavir. Trebuie luat în considerare tratamentul cu alți corticosteroizi. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inducerea activității CYP3A4 de către dexametazonă și inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă de corticosteroizi (toate căile de administrare) care sunt metabolizați de CYP3A, în special pentru utilizare pe termen lung, poate crește riscul apariției efectelor sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv sindromul Cushing și supresia suprarenală. Trebuie luat în considerare beneficiul potențial al tratamentului comparativ cu riscul efectelor sistemice ale corticosteroizilor. Pentru administrarea concomitentă a corticosteroizilor administrați pe cale cutanată, sensibili la inhibarea activității CYP3A, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru corticosteroidul în cauză în ceea ce privește afecțiunile sau utilizările care sporesc absorbția sistemică a acestuia.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Propionat de fluticazonă intranasal 50 µg de 4 ori pe zi, timp de 7 zile (ritonavir 100 mg capsule de două ori pe zi) Și Corticosteroizi cu administrare pe cale inhalatorie/nazală	Concentrațiile plasmatice de propionat de fluticazonă au crescut semnificativ, în timp ce concentrațiile plasmatice ale cortizolului intrinsec au scăzut cu aproximativ 86% (interval de încredere 90% 82-89%). Se poate aștepta apariția unor efecte mai accentuate atunci când propionatul de fluticazonă este inhalat. La pacienții tratați cu ritonavir și la care s-a administrat inhalator sau intranasal propionat de fluticazonă s-au raportat efecte sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv sindrom Cushing și supresie suprarenaliană; acestea pot, de asemenea, să apară și în cazul administrării altor corticosteroizi metabolizați pe calea izoenzimelor 3A ale citocromului P450, de exemplu budesonidă. Nu se cunosc până în prezent efectele expunerii sistemice mari la fluticazonă asupra concentrațiilor plasmatice ale ritonavir. Mecanismul de acțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4. Utilizarea concomitentă a REYATAZ (cu sau fără ritonavir) cu alți corticosteroizi cu administrare pe cale inhalatorie/nazală este de așteptat să producă aceleași efecte.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a REYATAZ/ritonavir cu acești glucocorticoizi metabolizați de către CYP3A4, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul de apariție a efectelor sistemice ale corticosteroizilor (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare reducerea dozei de glucocorticoid și monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice sau trecerea la un alt glucocorticoid care nu este substrat pentru CYP3A4 (de exemplu beclometazonă). Mai mult decât atât, în cazul întreruperii administrării de glucocorticoizi, poate fi necesară reducerea treptată a dozei pentru o perioadă mai lungă de timp. Utilizarea concomitentă a corticosteroizilor cu administrare pe cale inhalatorie/nazală cu a REYATAZ (cu sau fără ritonavir) poate crește concentrațiile plasmatice ale corticosteroizilor cu administrare pe cale inhalatorie/nazală. A se utiliza cu precauție. Luați în considerare alternative la corticosteroizii cu administrare pe cale inhalatorie/nazală, în special pentru utilizarea pe termen lung.
DISFUNCTIE ERECTILĂ		
<i>Inhibitori ai PDE5</i>		
Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Sildenafil, tadalafil și vardenafil sunt metabolizate pe calea CYP3A4. Administrarea concomitentă cu REYATAZ poate determina concentrații crescute ale inhibitorului PDE5 și o creștere a frecvenței evenimentelor adverse asociate cu PDE5, inclusiv hipotensiune arterială, tulburări de vedere și priapism. Mecanismul acestei interacțiuni este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4.	Pacienții trebuie avertizați asupra acestor posibile reacții adverse atunci când se utilizează inhibitori ai PDE5 pentru tratamentul disfuncției erectile în asociere cu REYATAZ (vezi pct. 4.4). Pentru informații suplimentare cu privire la administrarea concomitentă a REYATAZ cu sildenafil vezi, de asemenea, HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ din acest tabel.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORULUI HORMONULUI DE ELIBERARE A GONADOTROPINEI (GnRH)		
Elagolix	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de creșterea anticipată a expunerii la elagolix în prezența inhibării CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Nu se recomandă utilizarea concomitentă a elagolix 200 mg de două ori pe zi cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) timp de peste 1 lună, din cauza riscului potențial de reacții adverse, cum ar fi pierderea osoasă și creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice. Limitați administrarea concomitentă de elagolix 150 mg o dată pe zi cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) la 6 luni.
INHIBITORI AI KINAZEI		
Fostamatinib	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Utilizarea concomitentă de fostamatinib cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) poate crește concentrația plasmatică de R406, metabolitul activ al fostamatinibului. Monitorizați toxicitatea expunerii la R406, care are ca rezultat evenimente adverse legate de doză, cum ar fi hepatotoxicitatea și neutropenia. Poate fi necesară reducerea dozei de fostamatinib.
MEDICAMENTE DIN PLANTE		
Sunătoare (Hypericum perforatum)	Utilizarea concomitentă a preparatelor pe bază de sunătoare cu REYATAZ este de așteptat să determine reducerea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale atazanavir. Acest efect se poate datora inducerii activității CYP3A4. Există riscul pierderii efectului terapeutic și dezvoltarea rezistenței (vezi pct. 4.3).	Administrarea concomitentă a REYATAZ cu preparate care conțin sunătoare este contraindicată.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
CONTRACEPTIVE HORMONALE		
Etinilestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru etinilestradiol: ↓19% (↓25% ↓13%) C_{max} pentru etinilestradiol: ↓16% (↓26% ↓5%) C_{min} pentru etinilestradiol: ↓37% (↓45% ↓29%) ASC pentru norgestimat: ↑85% (↑67% ↑105%) C_{max} pentru norgestimat: ↑68% (↑51% ↑88%) C_{min} pentru norgestimat: ↑102% (↑77% ↑131%) În timp ce concentrația etinilestradiolului a fost crescută de administrarea atazanavir în monoterapie, ca urmare a inhibării UGT și CYP3A4 de către atazanavir, efectul net al atazanavir/ritonavir determină o scădere a concentrațiilor de etinilestradiol din cauza efectului inductor al ritonavir. Creșterea expunerii la progestin poate duce la reacții adverse asociate (de exemplu, rezistență la insulină, dislipidemie, acnee și sângerare intermenstruală sub formă de pete), putând afecta astfel complianța la tratament.	Dacă un contraceptiv oral este administrat cu REYATAZ/ritonavir, se recomandă ca acesta să conțină cel puțin 30 µg de etinilestradiol și pacientei să i se reamintească să urmeze strict această schemă de tratament cu contraceptive. Utilizarea concomitentă a REYATAZ/ritonavir cu alte contraceptive hormonale sau contraceptive orale conținând alți progestogeni decât norgestimat nu a fost studiată și, ca urmare, trebuie evitată. Se recomandă o metodă contraceptivă alternativă eficace.
Etinilestradiol 35 µg + noretindronă (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	ASC pentru etinilestradiol: ↑48% (↑31% ↑68%) C_{max} pentru etinilestradiol: ↑15% (↓1% ↑32%) C_{min} pentru etinilestradiol: ↑91% (↑57% ↑133%) ASC pentru noretindronă: ↑110% (↑68% ↑162%) C_{max} pentru noretindronă: ↑67% (↑42% ↑196%) C_{min} pentru noretindronă: ↑262% (↑157% ↑409%) Creșterea expunerii la progestin poate duce la reacții adverse asociate (de exemplu, rezistență la insulină, dislipidemie, acnee și sângerare intermenstruală sub formă de pete), putând afecta astfel complianța la tratament.	
MEDICAMENTE CARE MODIFICĂ PROFILUL LIPIDIC		
<i>Inhibitori de HMG-CoA reductază</i>		
Simvastatină Lovastatină	Metabolizarea simvastatinei și a lovastatinei este dependentă de CYP3A4, iar asocierea cu REYATAZ poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora.	Este contraindicată utilizarea concomitentă de simvastatină sau lovastatină cu REYATAZ din cauza creșterii riscului de apariție a miopatiei inclusiv al rabdmiolizei (vezi pct. 4.3).

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Atorvastatină	Riscul apariției miopatiei inclusiv al rabdomiolizei poate fi de asemenea crescut de atorvastatină, care este metabolizată pe calea CYP3A4.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de atorvastatină cu REYATAZ. În cazul în care utilizarea atorvastatinei este considerată strict necesară, trebuie administrată doza cea mai mică posibil de atorvastatină cu monitorizare atentă din punct de vedere al siguranței (vezi pct. 4.4).
Pravastatină Fluvastatină	Deși nu s-a studiat, există un potențial de creștere a expunerii la pravastatină sau fluvastatină atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu inhibitori de protează. Pravastatina nu este metabolizată pe calea citocromului CYP3A4. Fluvastatina este parțial metabolizată pe calea citocromului CYP2C9.	Este necesară precauție.
<i>Alte medicamente care modifică profilul lipidic</i>		
Lomitapidă	Metabolizarea lomitapidei este strâns dependentă de CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu REYATAZ cu ritonavir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice.	Administrarea concomitentă de lomitapidă și REYATAZ cu ritonavir este contraindicată, din cauza unui posibil risc de creștere marcată a concentrațiilor serice ale transaminazelor și de hepatotoxicitate (vezi pct. 4.3).
AGONIȘTI BETA-ADRENERGICI CU ADMINISTRARE INHALATORIE		
Salmeterol	Administrarea concomitentă cu REYATAZ poate determina concentrații crescute de salmeterol și creșterea reacțiilor adverse asociate salmeterolului. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă de salmeterol cu REYATAZ nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
OPIOIDE		
Buprenorfină, administrată o dată pe zi, doză de întreținere stabilă (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru buprenorfină: ↑67% C _{max} pentru buprenorfină: ↑37% C _{min} pentru buprenorfină: ↑69% ASC pentru norbuprenorfină: ↑105% C _{max} pentru norbuprenorfină: ↑61% C _{min} pentru norbuprenorfină: ↑101% Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 și UGT1A1. Concentrațiile de atazanavir (în cazul administrării în asociere cu ritonavir) nu au fost influențate semnificativ.	Administrarea concomitentă cu REYATAZ și ritonavir impune monitorizarea clinică pentru sedare și efecte cognitive. Poate fi luată în considerare reducerea dozei de buprenorfină.
Metadonă, doză de întreținere stabilă (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	Nu a fost observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de metadonă. Deoarece doza scăzută de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) nu a demonstrat niciun efect semnificativ asupra concentrației de metadonă, nu se așteaptă nicio interacțiune în cazul în care metadona este administrată concomitent cu REYATAZ.	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul în care metadona este administrată concomitent cu REYATAZ.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ PULMONARĂ		
<i>Inhibitori ai PDE5</i>		
Sildenafil	Administrarea concomitentă cu REYATAZ poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale inhibitorului PDE5 și creșterea reacțiilor adverse asociate cu inhibitorul PDE5. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Nu a fost stabilită o doză sigură și eficace pentru sildenafil în asociere cu REYATAZ, atunci când se utilizează pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Sildenafil este contraindicat atunci când se utilizează pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).
SEDATIVE		
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam și triazolam sunt metabolizate în proporție mare pe calea CYP3A4. Administrarea concomitentă cu REYATAZ poate determina o creștere importantă a concentrației acestor benzodiazepine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă în cazul administrării concomitente de REYATAZ cu benzodiazepine. Pe baza datelor referitoare la alți inhibitori ai CYP3A4, concentrațiile plasmatice ale midazolam sunt de așteptat să fie semnificativ mai mari atunci când midazolam este administrat oral. Datele referitoare la utilizarea concomitentă a midazolam parenteral cu alți inhibitori de protează sugerează o posibilă creștere de 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolam.	Administrarea concomitentă de REYATAZ cu triazolam sau cu midazolam pe cale orală (vezi pct. 4.3) este contraindicată, iar administrarea concomitentă de REYATAZ cu midazolam parenteral se va face cu prudență. Dacă REYATAZ este administrat concomitent cu midazolam parenteral, aceasta se va realiza într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau în condiții similare, în care se asigură monitorizarea clinică atentă și tratamentul medical adecvat în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam, în special dacă se administrează mai mult de o singură doză de midazolam.

În cazul retragerii ritonavir din schema terapeutică cu atazanavir activat care este recomandat (vezi pct. 4.4)

Sunt aplicabile aceleași recomandări privind interacțiunile medicamentoase, cu următoarele precizări:

- nu se recomandă administrarea concomitentă cu tenofovir, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, inhibitori ai pompei de protoni și buprenorfină și este contraindicată cu carbamazepină, fenitoină și fenobarbital.
- administrarea concomitentă cu famotidină nu se recomandă decât dacă este necesar; atazanavir fără ritonavir trebuie administrat fie la 2 ore după administrarea famotidinei, fie cu 12 ore înainte. Niciuna din dozele de famotidină nu trebuie să depășească 20 mg, iar doza totală zilnică de famotidină nu trebuie să fie mai mare de 40 mg.
- trebuie avut în vedere faptul că:
 - administrarea concomitentă a apixaban, dabigatran sau rivaroxaban cu REYATAZ fără ritonavir poate afecta concentrațiile plasmatice de apixaban, dabigatran sau rivaroxaban
 - administrarea concomitentă a voriconazol cu REYATAZ fără ritonavir poate afecta concentrațiile plasmatice de atazanavir
 - administrarea concomitentă a fluticazonei cu REYATAZ fără ritonavir poate crește concentrațiile plasmatice de fluticazonă, comparativ cu administrarea fluticazonei în monoterapie

- în cazul administrării concomitente a unui contraceptiv oral cu REYATAZ fără ritonavir, se recomandă ca respectivul contraceptiv oral să nu conțină mai mult de 30 µg de etinilestradiol
- nu este necesară ajustarea dozei pentru lamotrigină

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Conform unui număr moderat de date (între 300-1000 de rezultate obținute din sarcini) privind gravidele, nu s-au evidențiat efecte malformative ale atazanavir. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Se poate avea în vedere utilizarea REYATAZ asociat cu ritonavir în timpul sarcinii doar dacă beneficiile terapeutice justifică riscul potențial.

În studiul clinic AI424-182, REYATAZ/ritonavir (300/100 mg sau 400/100 mg) în asociere cu zidovudină/lamivudină a fost administrat la 41 de gravide în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină. Șase din 20 (30%) de femei cărora li s-a administrat REYATAZ/ritonavir 300/100 mg și 13 din 21 (62%) de femei cărora li s-a administrat REYATAZ/ritonavir 400/100 mg au prezentat hiperbilirubinemie de gradul 3-4. Nu au existat cazuri de acidoză lactică observate în studiul clinic AI424-182.

Studiul a evaluat 40 de sugari cărora li s-a administrat tratament antiretroviral profilactic (care nu a inclus REYATAZ) și au fost negativi pentru ADN HIV-1 în momentul nașterii și/sau în primele 6 luni postpartum. Trei din 20 de sugari (15%) născuți de femei tratate cu REYATAZ/ritonavir 300/100 mg și patru din 20 de sugari (20%) născuți de femei tratate cu REYATAZ/ritonavir 400/100 mg au prezentat hiperbilirubinemie de gradul 3-4. Nu au existat dovezi de icter patologic, iar la șase din cei 40 de sugari din acest studiu s-a administrat fototerapie timp de maximum 4 zile. Nu s-au raportat cazuri de icter nuclear la nou-născuți.

Pentru recomandări privind doza vezi pct. 4.2, iar pentru date de farmacocinetică vezi pct. 5.2.

Nu se cunoaște dacă administrarea de REYATAZ asociat cu ritonavir la mame în timpul sarcinii va exacerba hiperbilirubinemia fiziologică și va determina icter nuclear la nou-născuți și sugari. În perioada prenatală, trebuie luată în considerare monitorizarea suplimentară.

Alăptarea

Atazanavir a fost detectat în laptele uman. Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copii.

Fertilitatea

Într-un studiu non-clinic privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolani, atazanavir a modificat estrul fără efecte asupra împerecherii sau fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie informați că s-a raportat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu scheme terapeutice care includ REYATAZ (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

S-a evaluat profilul de siguranță al administrării REYATAZ în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, în cadrul unor studii clinice controlate la 1806 pacienți adulți cărora li s-a administrat REYATAZ 400 mg o dată pe zi (1151 pacienți, 52 săptămâni durată mediană și 152 săptămâni durată maximă) sau REYATAZ 300 mg cu ritonavir 100 mg o dată pe zi (655 pacienți, 96 săptămâni durată mediană și 108 săptămâni durată maximă).

Reacțiile adverse au fost concordante între pacienții la care s-a administrat REYATAZ 400 mg o dată pe zi, și cei la care s-a administrat REYATAZ 300 mg cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, excepție făcând icterul și concentrațiile plasmatice crescute de bilirubină totală care s-au raportat mai frecvent în cazul administrării asocierii dintre REYATAZ și ritonavir.

La pacienții la care s-a administrat REYATAZ 400 mg o dată pe zi sau REYATAZ 300 mg cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, singurele reacții adverse, de orice severitate, raportate foarte frecvent și pentru care există cel puțin o relație posibilă de cauzalitate între apariția acestora și administrarea schemelor terapeutice care includ REYATAZ și unul sau mai mulți INRT, au fost greața (20%), diareea (10%) și icterul (13%). La pacienții la care s-au administrat 300 mg REYATAZ și 100 mg ritonavir, frecvența icterului a fost de 19%. În majoritatea acestor cazuri, s-a raportat apariția icterului în decursul primelor câteva zile până la câteva luni, după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

În timpul supravegherii după punerea pe piață, la pacienții infectați cu HIV tratați cu atazanavir, cu sau fără ritonavir în asociere, a fost raportată boală renală cronică. Un mare studiu observațional prospectiv, a arătat o asociere între o incidență crescută a bolii renale cronice și expunerea cumulativă la scheme terapeutice care conține atazanavir/ritonavir, la pacienții infectați cu HIV cu o valoare a RFG_e (rată estimată a filtrării glomerulare) inițial normală. Această asociere a fost observată independent de expunerea la tenofovir disoproxil. Monitorizarea periodică a funcției renale a pacienților trebuie menținută pe toată durata tratamentului (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Evaluarea reacțiilor adverse la REYATAZ se bazează pe datele de siguranță provenite din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	mai puțin frecvente: hipersensibilitate
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	mai puțin frecvente: scădere ponderală, creștere ponderală, anorexie, creșterea apetitului alimentar
<i>Tulburări psihice:</i>	mai puțin frecvente: depresie, dezorientare, anxietate, insomnie, tulburări ale somnului, vise neobișnuite
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	frecvente: cefalee; mai puțin frecvente: neuropatie periferică, sincopă, amnezie, amețeli, somnolență, disgeuzie
<i>Tulburări oculare:</i>	frecvente: icter ocular
<i>Tulburări cardiace:</i>	mai puțin frecvente: torsada vârfurilor ^a ; rare: prelungirea intervalului QTc ^a , edeme, palpitații
<i>Tulburări vasculare:</i>	mai puțin frecvente: hipertensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	mai puțin frecvente: dispnee
<i>Tulburări gastrointestinale:</i>	frecvente: vărsături, diaree, durere abdominală, greață, dispepsie; mai puțin frecvente: pancreatită, gastrită, distensie abdominală, stomatită aftoasă, flatulență, xerostomie

<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	frecvente: icter; mai puțin frecvente: hepatită, colelitiază ^a , colestază ^a ; rare: hepatosplenomegalie, colecistită ^a
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	frecvente: erupție cutanată tranzitorie; mai puțin frecvente: eritem polimorf ^{a,b} , erupții cutanate toxice ^{a,b} , erupții cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) ^{a,b} , angioedem ^a , urticarie, alopecie, prurit; rare: sindrom Stevens-Johnson ^{a,b} , erupție cutanată veziculo-buloasă, eczemă, vasodilatație
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	mai puțin frecvente: atrofie musculară, artralgie, mialgie; rare: miopatie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	mai puțin frecvente: nefrolitiază, hematurie, proteinurie, polakiurie, nefrită interstițială, boală renală cronică ^a ; rare: durere renală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui:</i>	mai puțin frecvente: ginecomastie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	frecvente: fatigabilitate; mai puțin frecvente: durere toracică, stare generală de rău, febră, astenie; rare: tulburări de mers

^a Aceste reacții adverse au fost identificate prin supraveghere după punerea pe piață. Cu toate acestea, frecvențele au fost estimate printr-un calcul statistic, pe baza numărului total de pacienți expuși la REYATAZ în studii clinice randomizate, controlate și în alte studii clinice disponibile (n = 2 321).

^b Vezi descrierea reacțiilor adverse selectate pentru mai multe detalii.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La pacienții infectați cu HIV, cu imunodeficiență severă, poate să apară o reacție inflamatorie în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), determinată de germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori de risc generali dovediți, boală HIV în stadiu avansat sau după expunere îndelungată la terapia antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Erupții cutanate tranzitorii și sindroame asociate

Erupțiile cutanate tranzitorii sunt, în general, erupții maculo-papulare ușoare până la moderate, care apar în primele 3 săptămâni de la inițierea tratamentului cu REYATAZ.

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), eritemul polimorf, erupțiile cutanate toxice și erupțiile cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) au fost raportate în asociere cu utilizarea REYATAZ (vezi pct. 4.4).

Modificări ale testelor de laborator

Cele mai frecvente modificări ale testelor de laborator, la pacienții la care se administrează scheme terapeutice care conțin REYATAZ și unul sau mai mulți INRT, au fost creșterea bilirubinemiei totale raportată predominant ca bilirubină indirectă (neconjugată) crescută (87% Grad 1, 2, 3 sau 4). Gradul 3 sau 4 de creștere a bilirubinemiei totale a fost semnalat la 37% (6% Grad 4). Dintre pacienții anterior tratați cu 300 mg REYATAZ o dată pe zi împreună cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, pentru o durată mediană de 95 de săptămâni, 53% au prezentat gradele 3-4 de creștere a bilirubinemiei totale.

Dintre pacienții netratați anterior și cărora li s-a administrat 300 mg REYATAZ o dată pe zi împreună cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, pentru o durată mediană de 96 de săptămâni, 48% au prezentat gradele 3-4 de creștere a bilirubinemiei totale (vezi pct. 4.4).

Alte modificări ale testelor de laborator exprimate clinic (Gradele 3 sau 4) s-au raportat la $\geq 2\%$ din pacienții la care se administrează scheme terapeutice care conțin REYATAZ și unul sau mai mulți INRT: concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei (7%), concentrație serică crescută a alaninaminotransferazei / transaminazei glutam-piruvică (ALT/TGP) (5%), neutropenie (5%), concentrație serică crescută a aspartataminotransferazei / transaminazei glutam-oxaloacetice (AST/TGO) (3%), concentrație plasmatică crescută a lipazei (3%).

Două procente din pacienții tratați cu REYATAZ au prezentat concomitent creșteri de Grad 3-4 ale ALT/AST și de Grad 3-4 ale bilirubinei totale.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic, studiul AI424-020, pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și mai puțin de 18 ani cărora li s-a administrat medicamentul sub formă de pulbere orală sau capsule au prezentat o durată medie a tratamentului cu REYATAZ de 115 săptămâni. Profilul de siguranță în acest studiu a fost, în general, comparabil cu cel observat la adulți. Atât blocul atrioventricular asimptomatic de gradul 1 (23%), cât și de gradul 2 (1%) au fost raportate la copii și adolescenți. Cea mai frecventă modificare a testelor de laborator raportată la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat REYATAZ a fost creșterea bilirubinemiei totale ($\geq 2,6$ ori LSVN, gradul 3-4), care a apărut la 45% dintre pacienți.

În studiile clinice AI424-397 și AI424-451, durată medie a tratamentului cu REYATAZ pulbere orală la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și mai puțin de 11 ani, a fost de 80 săptămâni. Nu au fost raportate decese. Profilul de siguranță în aceste studii a fost în general comparabil cu cel observat în studiile anterioare la copii, adolescenți și adulți. Cele mai frecvente modificări ale testelor de laborator raportate la pacienții copii cărora li s-a administrat REYATAZ pulbere orală au fost creșterea bilirubinemiei totale ($\geq 2,6$ ori LSVN, gradul 3-4, 16%) și creșterea amilazei (grad 3-4; 33%), în general de origine non-pancreatică. În aceste studii, creșteri ale nivelurilor ALT au fost raportate mai frecvent la copii și adolescenți decât la adulți.

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți infectați concomitent cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C

Dintre 1151 pacienți la care s-a administrat atazanavir 400 mg o dată pe zi, 177 au avut concomitent infecție cronică cu virusul hepatitic B sau C, iar dintre 655 pacienți la care s-a administrat atazanavir 300 mg o dată pe zi și ritonavir 100 mg o dată pe zi, 97 pacienți au avut concomitent infecție cronică cu virusul hepatitic B sau C. Pacienții cu infecție concomitentă au prezentat mai mult creșteri ale concentrațiilor serice inițiale ale transaminazelor hepatice decât cei fără hepatite virale cronice. Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește creșterea bilirubinemiei între acești pacienți și cei fără hepatită virală. Frecvența hepatitei emergente tratamentului sau creșterile concentrațiilor transaminazelor hepatice la pacienții cu infecție concomitentă, a fost comparabilă între REYATAZ și schemele de tratament comparator (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența dobândită la om în cazul supradozajului acut cu REYATAZ este limitată. S-au administrat la voluntari sănătoși doze unice până la 1200 mg fără a se observa apariția reacțiilor adverse simptomatice. În cazul administrării dozelor mari, care determină expuneri mari la medicament, s-au observat: icter datorat hiperbilirubinemiei indirecte (neconjugate) (fără modificări asociate ale testelor funcției hepatice) sau alungirea intervalului PR (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tratamentul supradozajului cu REYATAZ constă în tratament general suportiv, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și a electrocardiogramei (ECG) și în supravegherea stării clinice a pacientului. Dacă se indică, trebuie realizată eliminarea atazanavir neabsorbit prin provocarea vărsăturilor sau prin lavaj gastric. Administrarea de cărbune activat poate ajuta la eliminarea medicamentului neabsorbit. Nu există un antidot specific care poate fi utilizat în tratamentul supradozajului cu REYATAZ. Deoarece atazanavir este metabolizat preponderent de către ficat și se leagă în proporție foarte mare de proteinele plasmatiche, este puțin probabil ca dializa să fie eficientă pentru eliminarea acestui medicament.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, inhibitori de proteaze, codul ATC: J05AE08

Mecanism de acțiune

Atazanavir este un inhibitor al proteazei (IP) azapeptide HIV-1. Medicamentul inhibă selectiv procesele specifice virale ale proteinei virale Gag-Pol în celule infectate cu HIV-1, ceea ce previne formarea virionilor maturi și infectarea altor celule.

Activitate antivirală in vitro: atazanavir prezintă activitate anti-HIV-1 (incluzând toate subtipurile testate) și anti-HIV-2 pe culturi de celule.

Rezistență

Tratamentul antiretroviral la pacienții adulți netratați anterior

În studiile clinice, la pacienții netratați anterior cu terapie antiretrovirală, tratați cu atazanavir neactivat, substituția I50L, uneori în asociere cu o modificare a A71V reprezintă semnătura substituției care determină rezistență la atazanavir. Nivelurile rezistenței la atazanavir au crescut de la 3,5 la 29-ori fără o dovadă de existență a rezistenței încrucișate fenotipice la alți IP. În studiile clinice la pacienții netratați anterior cu terapie antiretrovirală, tratați cu atazanavir activat, substituția I50L nu a apărut la niciun pacient fără substituții inițiale IP. Substituția N88S a fost rareori observată la pacienții cu eșec virusologic la atazanavir (cu sau fără ritonavir). În timp ce poate contribui la scăderea sensibilității la atazanavir, dacă survine în asociere cu alte substituții la nivelul proteazei, în studiile clinice, N88S singură nu duce întotdeauna la rezistență fenotipică la atazanavir sau nu are un impact constant asupra eficacității clinice

Tabelul 3: Substituții de novo la pacienții netratați anterior cu terapie antiretrovirală, cu eșec la terapia cu atazanavir + ritonavir (Studiul 138, 96 săptămâni)

Frecvența	Substituții IP de novo (n = 26) ^a
> 20%	niciuna
10-20%	niciuna

^a Numărul pacienților cu genotipuri perechi clasificați ca eșecuri virusologice (ARN HIV $\geq$ 400 copii/ml).

Substituția M184I/V a apărut la 5/26 pacienți cu eșec virusologic la REYATAZ/ritonavir și respectiv 7/26 pacienți cu eșec virusologic la lopinavir/ritonavir.

Tratamentul antiretroviral la pacienții adulți tratați anterior

La pacienții din Studiile 009, 043 și 045 cărora li s-a efectuat anterior tratament antiretroviral, la 100 izolate obținute de la cei clasificați ca eșec terapeutic în cazul efectuării tratamentelor care includ fie atazanavir, fie atazanavir + ritonavir sau atazanavir + saquinavir, s-a observat dezvoltarea rezistenței la atazanavir. Din 60 izolate obținute de la pacienți tratați fie cu atazanavir, fie cu atazanavir + ritonavir, 18 (30%) au prezentat fenotipul I50L descris anterior la pacienții netratați anterior.

Tabelul 4: Substituții de novo la pacienții tratați anterior cu terapie antiretrovirală, cu eșec la terapia cu atazanavir + ritonavir (Studiul 045, 48 săptămâni)

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

^a Numărul pacienților cu genotipuri perechi clasificați ca eșecuri virusologice (ARN HIV $\geq$ 400 copii/ml).

^b Zece pacienți au avut rezistență fenotipică inițială la atazanavir + ritonavir (variație [FC] > 5,2). Susceptibilitatea FC în celulele de cultură relativ la referința tip sălbatic a fost măsurată folosind PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, SUA)

În Studiul 045, la populația tratată anterior cu terapie antiretrovirală, niciuna dintre substituțiile de novo (vezi Tabelul 4) nu sunt specifice pentru atazanavir și nu pot reflecta reapariția rezistenței arhivate la atazanavir + ritonavir.

Rezistența la pacienții cărora li s-a efectuat anterior tratament antiretroviral poate să apară prin acumularea substituțiilor majore și minore descrise anterior ca fiind implicate în determinarea rezistenței la inhibitorii de protează.

Rezultate clinice

La pacienții adulți cărora nu li s-a efectuat anterior tratament antiretroviral

Studiul 138 este un studiu internațional, randomizat, deschis, multicentric, prospectiv, la pacienți netratați anterior cu tratamentul antiretroviral, care a comparat asocierea REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg o dată pe zi), cu cea a asocierii lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg de două ori pe zi), fiecare în combinație cu o doză fixă de tenofovir disoproxil/emtricitabină (comprimate de 300 mg/200 mg o dată pe zi). Brațul cu REYATAZ/ritonavir a demonstrat eficacitate antivirală similară (non-inferioară) comparativ cu brațul lopinavir/ritonavir, după cum este evaluat prin proporția de pacienți cu ARN HIV < 50 copii/ml la Săptămâna 48 (Tabelul 5).

Analiza datelor pe parcursul celor 96 săptămâni de tratament a demonstrat durabilitatea activității antivirale (Tabelul 5).

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate în Studiul 138^a

Parametru	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg o dată pe zi) n = 440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg de două ori pe zi) n = 443	
	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Săptămâna 48	Săptămâna 96
ARN HIV < 50 copii/ml, %				
Toți pacienții ^d	78	74	76	68
Diferență estimată [Î 95%] ^d	Săptămâna 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Săptămâna 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analiza per protocol ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Diferență estimată ^e [Î 95%]	Săptămâna 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Săptămâna 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			

Parametru	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg o dată pe zi) n = 440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg de două ori pe zi) n = 443	
ARN HIV < 50 copii/ml, % după Caracteristicile Inițiale ^d				
ARN HIV < 100000 copii/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100000 copii/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
Numărul de CD4 < 50 celule/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 până la < 100 celule/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 până la < 200 celule/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 celule/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
Modificarea medie a valorilor ARN HIV față de situația inițială, log ₁₀ copii/ml				
Toți pacienții	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de situația inițială, celule/mm ³				
Toți pacienții	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
Modificarea medie a numărului CD4 față de situația inițială, celule/mm ³ pe baza caracteristicilor inițiale				
ARN HIV < 100000 copii/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100000 copii/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a Numărul mediu inițial de celule CD4 a fost de 214 celule/mm³ (interval 2 la 810 celule/mm³) și ARN HIV-1 plasmatic inițial mediu a fost 4,94 log₁₀ copii/ml (interval 2,6 la 5,88 log₁₀ copii/ml)

^b REYATAZ/RTV cu fumarat de tenofovir disoproxil/emtricitabină (doză fixă 300 mg/200 mg, comprimate, o dată pe zi).

^c Lopinavir/RTV cu fumarat de tenofovir disoproxil/emtricitabină (doză fixă 300 mg/200 mg, comprimate, o dată pe zi).

^d Analiza în intenție de tratament, cu valorile lipsă fiind considerate eșecuri.

^e Analiza per protocol: Excluzând pacienții care nu au terminat studiul și pacienții cu deviații majore de la protocol.

^f Numărul de pacienți evaluabili.

Datele cu privire la retragerea ritonavir din regimul terapeutic cu atazanavir activat (vezi, de asemenea, pct 4.4)

Studiul 136 (INDUMA)

În cadrul unui studiu comparativ deschis, randomizat, realizat ulterior unei faze de inducție de 26 până la 30 de săptămâni cu REYATAZ 300 mg și ritonavir 100 mg o dată pe zi în asociere cu doi INRT, administrarea o dată pe zi de REYATAZ 400 mg neactivat împreună cu doi INRT pe parcursul unei faze de întreținere cu durată de 48 de săptămâni (n = 87) a avut eficacitate antivirală similară cu a schemei terapeutice reprezentate de REYATAZ cu ritonavir în asociere cu doi INRT (n = 85) la subiecții infectați cu HIV la care s-a obținut supresia completă a replicării virale, fapt cuantificat prin proporția de subiecți cu ARN HIV < 50 copii/ml: 78% la subiecții tratați cu REYATAZ neactivat în asociere cu doi INRT, comparativ cu 75% la cei tratați cu REYATAZ și ritonavir în asociere cu doi INRT.

Unsprezece subiecți (13%) din grupul cu REYATAZ neactivat și 6 (7%) din cel cu REYATAZ și ritonavir au prezentat recădere virusologică. Patru subiecți din grupul cu REYATAZ neactivat și 2 din cel cu REYATAZ și ritonavir au avut ARN HIV > 500 copii/ml în timpul fazei de întreținere. La niciunul dintre subiecți, indiferent de grup, nu au fost observate semne de apariție a rezistenței la inhibitorul de protează. Substituția M184V la nivelul reverstranscriptazei, care conferă rezistență la lamivudină și emtricitabină, a fost detectată la 2 subiecți din grupul cu REYATAZ neactivat și la 1 subiect din grupul cu REYATAZ și ritonavir.

În grupul cu REYATAZ neactivat au fost înregistrate mai puține întreruperi ale tratamentului (1 vs. 4 subiecți în grupul cu REYATAZ și ritonavir). Au fost mai puține cazuri de hiperbilirubinemie și icter în grupul cu REYATAZ neactivat față de grupul cu REYATAZ și ritonavir (18, respectiv 28 de subiecți).

La pacienții adulți tratați anterior cu terapie antiretrovirală

Studiul 045 este un studiu randomizat, multicentric care compară administrarea REYATAZ/ritonavir (300/100 mg o dată pe zi) și administrarea REYATAZ/saquinavir (400/1200 mg o dată pe zi) cu administrarea lopinavir + ritonavir (400/100 mg doze fixe asociate de două ori pe zi), fiecare în asociere cu fumarat de tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.5 și 4.8) și un INRT, la pacienți cu eșec virusologic la două sau mai multe scheme de tratament care conțin cel puțin un IP, un INRT și un INNRT. Pentru pacienții randomizați, timpul mediu de expunere anterioară la antiretrovirale a fost de 138 săptămâni pentru IP, 281 săptămâni pentru INRT și 85 săptămâni pentru INNRT. La momentul inițial, 34% dintre pacienții au primit un IP și 60% dintre ei au primit un INNRT. Cincisprezece din 120 (13%) pacienți din brațul de tratament REYATAZ + ritonavir și 17 din 123 (14%) pacienți din brațul de tratament lopinavir + ritonavir au prezentat patru sau mai multe substituții IP L10, M46, I54, V82, I84 și L90. Treizeci și două procente dintre pacienții din studiu au avut o tulpină virală cu mai puțin de două substituții care privesc INRT.

Criteriul principal final de evaluare a fost diferența medie în funcție de timp a modificării valorilor ARN HIV față de valoarea inițială pe parcursul celor 48 săptămâni (Tabelul 6).

Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate la Săptămâna 48^a și la Săptămâna 96 (Studiul 045)

Parametru	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg o dată pe zi) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg de două ori pe zi) n = 123		Diferența medie în funcție de timp ATV/RTV-LPV/RTV [Î 97,5% ^d]	
	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Săptămâna 48	Săptămâna 96
Modificarea medie a valorilor ARN HIV față de situația inițială, log₁₀ copii/ml						
Toți pacienții	-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]
ARN HIV < 50 copii/ml, %^f (pacienți care au răspuns la tratament/evaluabili)						
Toți pacienții	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
ARN HIV < 50 copii/ml pe baza substituțiilor IP inițiale selectate,^{f,g} % (pacienți care au răspuns la tratament/evaluabili)						
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
Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de situația inițială, celule/mm³						
Toți pacienții	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

^a Numărul inițial mediu de celule CD4 a fost 337 celule/mm³ (interval: 14 - 1 543 celule/mm³), iar concentrația plasmatică inițială medie a ARN HIV-1 a fost 4,4 log₁₀ copii/ml (interval: 2,6 - 5,88 log₁₀ copii/ml).

^b ATV/RTV cu fumarat de tenofovir disoproxil/emtricitabină (doză fixă 300 mg/200 mg comprimate o dată pe zi).

^c LPV/RTV cu fumarat de tenofovir disoproxil/emtricitabină (doză fixă 300 mg/200 mg comprimate o dată pe zi).

^d Interval de încredere.

^e Numărul de pacienți evaluabili.

^f Analiza în intenție de tratament, cu valori lipsă considerate ca eșecuri. Pacienții care au răspuns la tratamentul cu LPV/RTV care au terminat tratamentul înainte de Săptămâna 96 sunt excluși din analiza Săptămânii 96. Proporția pacienților cu ARN HIV < 400 copii/ml a fost 53% și 43% pentru ATV/RTV și 54% și 46% pentru LPV/RTV la Săptămânile 48 și respectiv 96.

^g Substituțiile selectate includ orice modificare la pozițiile L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, și L90 (0-2, 3, 4 sau mai multe) la momentul inițial.

NA = nu se aplică.

Pe parcursul celor 48 săptămâni de tratament, modificările medii față de momentul inițial ale concentrațiilor ARN HIV pentru REYATAZ + ritonavir și lopinavir + ritonavir au fost similare (non-inferioare). S-au obținut rezultate concordante cu metoda de analiză ultima observație extrapolată (diferență în funcție de timp de 0,11, interval de încredere 97,5% [-0,15, 0,36]). În urma analizei tratamentului aplicat, excluzând valorile lipsă, proporția pacienților cu ARN HIV < 400 copii/ml (< 50 copii/ml) în brațul REYATAZ + ritonavir și în brațul lopinavir + ritonavir a fost de 55% (40%) și, respectiv, 56% (46%).

Pe parcursul celor 96 de săptămâni de tratament modificările medii ale ARN HIV față de valoarea inițială pentru REYATAZ + ritonavir și pentru lopinavir + ritonavir, au îndeplinit criteriile de non-inferioritate pe baza cazurilor observate. S-au obținut rezultate concordante cu metoda de analiză ultima observație extrapolată. În urma analizei tratamentului aplicat, excluzând valorile lipsă, proporția pacienților cu ARN HIV < 400 copii/ml (< 50 copii/ml) pentru REYATAZ + ritonavir era de 84% (72%) și pentru lopinavir + ritonavir era de 82% (72%). Este important de menționat faptul că la momentul analizei din săptămâna 96, 48% dintre pacienți au rămas în studiu.

S-a demonstrat că asocierea REYATAZ + saquinavir este inferioară celei lopinavir + ritonavir.

Copii și adolescenți

Evaluarea parametrilor farmacocinetici, a siguranței, tolerabilității și eficacității REYATAZ se bazează pe datele din studiul clinic AI424-020, deschis, multicentric, efectuat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 21 ani. În general, în acest studiu, 182 copii și adolescenți (81 netratați anterior cu terapie antiretrovirală și 101 tratați anterior cu terapie antiretrovirală) au primit REYATAZ (capsule sau pulbere) o dată pe zi, cu sau fără ritonavir, în asociere cu două INRT.

Datele clinice obținute din acest studiu nu sunt adecvate pentru a susține utilizarea atazanavir (cu sau fără ritonavir) la copii cu vârsta sub 6 ani.

Datele de eficacitate observate la cei 41 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani cărora li s-a administrat REYATAZ capsule cu ritonavir sunt prezentate în Tabelul 7. Pentru pacienții copii și adolescenți netratați anterior cu terapie antiretrovirală, valoarea medie a numărului de celule CD4 la momentul inițial a fost de 344 celule/mm³ (interval: 2-800 celule/mm³) și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,67 log₁₀ copii/ml (interval: 3,70-5,00 log₁₀ copii/ml). Pentru pacienții copii și adolescenți tratați anterior cu tratament antiretroviral, valoarea medie a numărului de celule CD4 la momentul inițial a fost de 522 celule/mm³ (interval: 100-1 157 celule/mm³) și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost 4,09 log₁₀ copii/ml (interval: 3,28-5,00 log₁₀ copii/ml).

Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate (pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani) la săptămâna 48 (studiul AI424-020)

Parametru	Tratament antiretroviral la pacienți netratați anterior REYATAZ Capsule/ritonavir (300 mg/100 mg o dată pe zi) n = 16	Tratament antiretroviral la pacienții tratați anterior REYATAZ Capsule/ritonavir (300 mg/100 mg o dată pe zi) n = 25
ARN HIV < 50 copii/ml, %^a		
Toți pacienții	81 (13/16)	24 (6/25)
ARN HIV < 400 copii/ml, %^a		
Toți pacienții	88 (14/16)	32 (8/25)
Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de situația inițială, celule/mm³		
Toți pacienții	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
ARN HIV < 50 copii/ml pe baza substituțiilor IP inițiale selectate,^c % (pacienți care au răspuns la tratament/evaluabili^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Analiza în intenție de tratament, cu valori lipsă considerate ca eșecuri.

^b Numărul de pacienți evaluabili.

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

^d Include pacienții cu date de rezistență inițiale.
NA = nu se aplică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

S-a evaluat farmacocinetica atazanavir la voluntari adulți sănătoși și la pacienți infectați cu HIV; s-au observat diferențe semnificative între cele două grupuri. Farmacocinetica atazanavir prezintă un profil non-liniar.

Absorbție: la pacienții infectați cu HIV ($n = 33$, studii combinate), administrările repetate ale dozei de 300 mg REYATAZ o dată pe zi cu ritonavir 100 mg o dată pe zi împreună cu alimente au determinat o medie geometrică (CV%) pentru $C_{\max}$ a atazanavir de 4 466 (42%) ng/ml cu un interval de timp până la obținerea $C_{\max}$ de aproximativ 2,5 ore. Media geometrică (CV%) pentru $C_{\min}$ și ASC a atazanavir a fost de 654 (76%) ng/ml și, respectiv, 44185 (51%) ng x h/ml.

La pacienții infectați cu HIV ($n = 13$), administrările repetate ale dozei de 400 mg de REYATAZ (fără ritonavir) o dată pe zi împreună cu alimente au determinat o medie geometrică (CV%) pentru $C_{\max}$ a atazanavir de 2 298 (71%) ng/ml cu un interval de timp până la obținerea $C_{\max}$ de aproximativ 2 ore. Media geometrică (CV%) pentru $C_{\min}$ și ASC a atazanavir a fost de 120 (109%) ng/ml și, respectiv, 14 874 (91%) ng x h/ml.

Efectele alimentelor: administrarea concomitentă a REYATAZ și ritonavir cu alimente optimizează biodisponibilitatea atazanavir. Administrarea concomitentă a unei doze unice de 300 mg REYATAZ și a unei doze de 100 mg de ritonavir cu o masă ușoară a dus la creșterea cu 33% a ASC și la creșterea cu 40% atât a $C_{\max}$, cât și a concentrației pe 24 de ore a atazanavir față de administrarea în condiții de repaus alimentar. Administrarea cu alimente bogate în grăsimi nu influențează ASC a atazanavir față de condițiile de repaus alimentar, iar $C_{\max}$ a variat cu maximum 11% față de valorile în condiții de repaus alimentar. Concentrația pe 24 de ore, după o masă cu conținut bogat în grăsimi a crescut cu aproximativ 33% din cauza absorbției întârziată; $T_{\max}$ median a crescut de la 2,0 la 5,0 ore. Administrarea REYATAZ cu ritonavir fie cu alimente cu conținut scăzut de lipide, fie cu cele cu conținut crescut de lipide scade coeficientul de variație a ASC și $C_{\max}$ cu aproximativ 25% față de cel observat în starea de repaus alimentar. Pentru a crește biodisponibilitatea și a reduce la minimum variabilitatea, REYATAZ trebuie administrat cu alimente.

Distribuție: la om, atazanavir se leagă în proporție de aproximativ 86% de proteinele serice în cazul unor concentrații cuprinse în intervalul 100 și 10000 ng/ml. Atazanavir se leagă de alfa-1-glicoproteină acidă (AGA) și de albumină în proporții similare (89% și respectiv 86%, la 1000 ng/ml). Într-un studiu cu doze multiple efectuat la pacienți infectați cu HIV, cărora li s-au administrat doze de 400 mg atazanavir o dată pe zi cu alimente cu conținut scăzut de lipide, pentru 12 săptămâni, atazanavir a fost decelat în lichidul cefalorahidian și spermă.

Metabolizare: studiile efectuate la om și *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani au demonstrat că atazanavir este metabolizat în principal de către izoforma CYP3A4 rezultând metaboliți oxigenați. Metaboliții sunt excretați în bilă ca și alți metaboliți liberi sau glucuronidați. Căi suplimentare minore de metabolizare sunt N-dezalchilarea și hidroliza. S-au detectat în plasmă alți doi metaboliți minori ai atazanavir. Niciun metabolit nu a prezentat *in vitro* activitate antivirală.

Eliminare: după administrarea dozei unice de 400 mg ^{14}C -atazanavir, 79% și 13% din totalul radioactivității a fost regăsită în materiile fecale și, respectiv, în urină. Aproximativ 20% și 7% din doza administrată au fost regăsite în fecale și, respectiv, în urină, sub formă nemodificată. Excreția medie urinară a medicamentului sub formă nemodificată a fost 7% după 2 săptămâni în cazul administrării dozei de 800 mg o dată pe zi. La pacienții infectați cu HIV ($n = 33$, studii combinate), timpul mediu de înjumătățire plasmatică pentru dozele din intervalul de doze al atazanavir a fost de 12 ore la starea de echilibru după administrarea unei doze de 300 mg zilnic cu ritonavir 100 mg o dată pe zi împreună cu o alimentație cu conținut scăzut de lipide.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală: la subiecții sănătoși, eliminarea renală a atazanavir nemetabolizat a fost de aproximativ 7% din doza administrată. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru asocierea REYATAZ cu ritonavir la pacienții cu insuficiență renală. REYATAZ (fără ritonavir) a fost studiat la pacienții adulți cu insuficiență renală severă ($n = 20$), inclusiv la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, la doze repetate de 400 mg o dată pe zi. Cu toate că acest studiu a prezentat câteva limitări (de exemplu concentrațiile medicamentului nelegat de proteinele plasmatică nu au fost studiate), rezultatele au sugerat că parametrii farmacocinetici ai atazanavir au scăzut cu 30% până la 50% la pacienții care efectuează hemodializă comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Mecanismul acestei scăderi este necunoscut. (Vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică: atazanavir este metabolizat și eliminat preponderent prin ficat. REYATAZ (fără ritonavir) a fost studiat la pacienții adulți cu insuficiență hepatică moderată până la severă (14 cu insuficiență hepatică clasa Child-Pugh B și 2 cu clasa Child-Pugh C) în contextul administrării unei doze unice de 400 mg. Valoarea medie a $ASC_{(0-\infty)}$ a fost cu 42% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică decât la subiecții sănătoși. Valoarea medie a timpului de înjumătățire a atazanavir a fost de 12,1 ore la subiecții cu insuficiență hepatică, comparativ cu 6,4 ore la subiecții sănătoși. Efectele insuficienței hepatice asupra farmacocineticii atazanavir după doze de 300 mg cu ritonavir nu au fost studiate. Concentrațiile de atazanavir administrat cu sau fără ritonavir sunt de așteptat să crească la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Vârstă/Sex: s-a efectuat un studiu asupra farmacocineticii atazanavir la 59 bărbați sănătoși și femei sănătoase (29 tineri, 30 în vârstă). Nu au existat diferențe farmacocinetice importante clinic bazate pe vârstă și sex.

Rasă: o analiză de farmacocinetică populațională pe eșantioane de pacienți din studii de Fază II au indicat absența efectelor asupra farmacocineticii atazanavir în funcție de rasă.

Sarcină:

Datele farmacocinetice provenite de la gravide infectate cu HIV cărora li s-a administrat REYATAZ capsule în asociere cu ritonavir sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8: Parametrii farmacocinetici la starea de echilibru ai atazanavir administrat în asociere cu ritonavir la gravide infectate cu HIV, după ingestia de alimente

Parametrul farmacocinetic	atazanavir 300 mg în asociere cu ritonavir 100 mg		
	Al doilea trimestru ($n = 9$)	Al treilea trimestru ($n = 20$)	postpartum ^a ($n = 36$)
C_{max} ng/ml Medie geometrică (CV%)	3 729,09 (39)	3 291,46 (48)	5 649,10 (31)
ASC ng•h/ml Medie geometrică (CV%)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
C_{min} ng/mL ^b Medie geometrică (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1 420,64 (47)

^a Concentrațiile maxime de atazanavir și ASC s-au dovedit a fi cu aproximativ 26-40% mai mari în timpul perioadei postpartum (4-12 săptămâni) decât cele observate retrospectiv la pacientele care nu sunt gravide infectate cu HIV. Concentrațiile plasmatică minime ale atazanavir au fost de aproximativ 2 ori mai mari în timpul perioadei postpartum atunci când au fost comparate cu cele observate retrospectiv la pacientele care nu sunt gravide, infectate cu HIV.

^b C_{min} este concentrația după 24 ore de la administrarea dozei.

Copii și adolescenți

Există o tendință către un clearance mai mare la copiii mai mici atunci când este normalizat în funcție de greutate. Ca urmare, se observă rapoarte mai mari ale concentrațiilor plasmatică maxime și minime, cu toate acestea, la dozele recomandate, valorile mediei geometrice a expunerii la atazanavir (C_{min} , C_{max} și AUC) la pacienții copii și adolescenți sunt așteptate să fie similare cu cele observate la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șoarece, șobolan și câine, constatările referitoare la atazanavir au fost, în general, limitate la ficat și au inclus creșteri minime până la ușoare ale bilirubinemiei și ale concentrațiilor enzimelor hepatice, vacuolizare și hipertrofie hepatocelulare, și, doar la femelele de șoarece, necroză celulară. La șoarece (masculi), șobolan și câine, expunerile sistemice la atazanavir în urma administrării dozelor care se asociază cu modificări hepatice au fost cel puțin egale cu cele observate la om în cazul administrării dozei de 400 mg o dată pe zi. La femelele de șoarece, expunerea la atazanavir, în cazul administrării unei doze care determină necroză celulară, a fost de 12 ori mai mare decât expunerea la om, în cazul administrării dozei de 400 mg o dată pe zi. Glicemia și colesterolemia au prezentat creșteri minime-ușoare la șobolani, dar nu și la șoarece sau câine.

În timpul studiilor *in vitro*, canalele de potasiu cardiace umane clonate (hERG), au fost inhibitate în proporție de 15% în cazul unei concentrații de atazanavir (30 μ M) corespunzătoare la 30 de ori concentrația de medicament liber C_{max} la om. Concentrațiile similare ale atazanavir au crescut cu 13% durata potențialului de acțiune (APD_{90}) în studiu pe fibre Purkinje la iepure. Modificările electrocardiografice (bradicardie sinusală, alungirea intervalului PR, a intervalului QT și a complexului QRS) au fost observate doar în primele 2 săptămâni de studiu asupra toxicității la administrare orală, efectuat la câine. Următoarele 9 luni în studiile asupra toxicității în administrare orală la câine nu au arătat modificări electrocardiografice legate de medicament. Relevanța clinică a acestor date preclinice este necunoscută. La om, efectele cardiace potențiale ale acestui medicament nu pot fi excluse (vezi pct. 4.4 și 4.8). Potențialul alungirii intervalului PR trebuie luat în considerare la cazurile de supradozaj (vezi pct. 4.9).

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce la șobolani, atazanavir a modificat estrul fără efecte asupra împerecherii sau fertilității. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolani sau iepure în cazul administrării dozelor maternotoxice. La femelele de iepure gestante, leziunile extinse ale stomacului și intestinului au fost observate la animalele decedate sau muribunde la doze materne de 2-4 ori mai mari decât doza administrată în studiul privind embriogeneza definitivă. În evaluarea în perioadele pre- și postnatală la șobolani, atazanavir determină reducerea tranzitorie a greutatei corporale la pui, la doze toxice pentru mamă. Expunerea sistemică la atazanavir la doze care determină toxicitate maternă a fost cel puțin egală sau ușor mai mare decât cea observată la om, administrându-se o doză zilnică unică de 400 mg.

Atazanavir nu a determinat rezultate pozitive în testul mutației reversibile Ames, dar a determinat aberații cromozomiale *in vitro* atât în absența cât și în prezența activării metabolice. În studii *in vivo* la șobolan, atazanavir nu a determinat micronuclei în măduva osoasă, modificări ADN la nivelul duodenului (test „cometa”), sau repararea ADN neprogramată în ficat la concentrații plasmatice sau tisulare care le depășesc pe cele care au fost clastogenice *in vitro*.

În studiile pe termen lung asupra carcinogenității atazanavir la șoarece și șobolan, o creștere a incidenței adenoamelor hepatice benigne a fost observată numai la femelele șoarece. Creșterea incidenței adenoamelor hepatice benigne la femelele șoarece a fost probabil secundară modificărilor citotoxice hepatice manifestate prin necroză celulară și este considerată a nu avea relevanță pentru om la expunerea terapeutică intenționată. Nu au fost găsite tumori la masculii de șoarece sau la șobolan.

Atazanavir a crescut opacitatea corneei la bovine într-un studiu *in vitro* asupra iritațiilor oculare, indicând că acesta poate fi iritant ocular în urma contactului direct cu ochii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

REYATAZ 200 mg capsule

Conținutul capsulei: crospovidonă, lactoză monohidrat și stearat de magneziu

Capsula: gelatină, indigotină (E132) și dioxid de titan (E171)

Cerneala albă conține: shellac, dioxid de titan (E171), hidroxid de amoniu, propilenglicol și simeticonă

REYATAZ 300 mg capsule

Conținutul capsulei: crospovidonă, lactoză monohidrat și stearat de magneziu

Capsula: gelatină, oxid roșu de fier, oxid negru de fier, oxid galben de fier, indigotină (E132) și dioxid de titan (E171)

Cerneala albă conține: shellac, dioxid de titan (E171), hidroxid de amoniu, propilenglicol și simeticonă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

REYATAZ 200 mg capsule

Fiecare cutie conține un flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) închis cu un sistem de închidere securizat pentru copii, din polipropilenă. Fiecare flacon conține 60 capsule.

Fiecare cutie conține 60 x 1 capsule; 10 blistere de tip card a 6 x 1 capsule, fiecare în blister din Al/Al, perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

REYATAZ 300 mg capsule

Fiecare cutie conține un flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) închis cu un sistem de închidere securizat pentru copii, din polipropilenă. Fiecare flacon conține 30 capsule.

Fiecare cutie conține 30 x 1 capsule; 5 blistere de tip card a 6 x 1 capsule, fiecare în blister din Al/Al, perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 02 Martie 2004
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 Februarie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REYATAZ 50 mg pulbere orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic de 1,5 g pulbere orală conține atazanavir 50 mg (sub formă de sulfat).

Excipient cu efect cunoscut: aspartam 63 mg; sucroză 1 305,15 mg per plic (1,5 mg pulbere orală).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere orală

Pulbere de culoare albă spre galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

REYATAZ pulbere orală, administrat concomitent cu ritonavir în doză mică, este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane dobândite (HIV-1) la copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutatea corporală de minimum 5 kg, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.2).

Pe baza datelor virusologice și clinice disponibile de la pacienți adulți, nu se așteaptă niciun beneficiu la pacienții cu rezistență multiplă la inhibitorii de proteaze (≥ 4 mutații de rezistență la IP). Alegerea REYATAZ în tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți tratați anterior, trebuie să se bazeze pe testarea individuală a rezistenței virale și pe antecedentele terapeutice ale pacientului (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic experimentat în abordarea terapeutică a infecției cu HIV.

Doze

Copii (cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutate corporală minimă de 5 kg)

Dozele de atazanavir pulbere orală și ritonavir la copii și adolescenți se bazează pe greutatea corporală așa cum este prezentat în Tabelul 1. REYATAZ pulbere orală trebuie administrat împreună cu ritonavir și împreună cu alimente.

Tabelul 1: Doza de REYATAZ pulbere orală în asociere cu ritonavir pentru pacienți copii^a (cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutatea corporală de minimum 5 kg)

Greutate corporală (kg)	Doza de REYATAZ administrată o dată pe zi	Doza de ritonavir administrată o dată pe zi
Cel puțin 5 până la mai puțin de 15	200 mg (4 plicuri ^b)	80 mg ^c
Cel puțin 15 până la mai puțin de 35	250 mg (5 plicuri ^b)	80 mg ^c
Cel puțin 35	300 mg (6 plicuri ^b)	100 mg ^d

^a Aceleași recomandări cu privire la orarul administrării și dozele maxime de inhibitori ai pompei de protoni administrați concomitent cu antagoniști ai receptorilor H₂, valabile pentru adulți, se aplică și la copii (vezi secțiunea 4.5).

^b Fiecare plic conține 50 mg de atazanavir.

^c Ritonavir soluție orală.

^d Ritonavir soluție orală sau capsule/comprimate.

REYATAZ capsule este disponibil pentru pacienți copii care au împlinit vârsta de 6 ani, care au o greutate corporală de minimum 15 kg și care sunt capabili să înghită capsule (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru REYATAZ capsule). Trecerea de la REYATAZ pulbere orală la tratamentul cu REYATAZ sub formă de capsule este recomandată imediat ce pacienții sunt capabili să înghită în mod constant capsule.

La trecerea de la o formă farmaceutică la alta, este posibil să fie necesară schimbarea dozei. Consultați tabelul cu dozele recomandate pentru forma farmaceutică respectivă (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru REYATAZ capsule).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei. Nu se recomandă administrarea asocierii dintre REYATAZ și ritonavir la pacienții care efectuează hemodializă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Administrarea asocierii dintre REYATAZ și ritonavir nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică. Administrarea asocierii dintre REYATAZ și ritonavir trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Asocierea dintre REYATAZ și ritonavir nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Sarcina și perioada postpartum

În timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină:

Este posibil ca asocierea dintre REYATAZ 300 mg și ritonavir 100 mg să nu furnizeze o expunere suficientă la atazanavir, în special atunci când activitatea atazanavir sau a întregii scheme terapeutice poate fi compromisă din cauza rezistenței la medicament. Deoarece datele disponibile sunt limitate și din cauza variabilității între pacienți pe durata sarcinii, se poate lua în considerare monitorizarea nivelului terapeutic al medicamentului (MNTM) pentru a asigura nivelul adecvat de expunere.

Riscul scăderii ulterioare a expunerii la atazanavir este de așteptat atunci când atazanavir este administrat împreună cu medicamente cunoscute că reduc expunerea la atazanavir (de exemplu tenofovir disoproxil sau antagoniști ai receptorilor H₂).

- Dacă este necesar tratamentul cu tenofovir disoproxil sau un antagonist al receptorilor H₂, se poate lua în considerare creșterea dozei la 400 mg REYATAZ în asociere cu 100 mg ritonavir, cu MNTM (vezi pct. 4.6 și 5.2).
- Nu se recomandă utilizarea REYATAZ în asociere cu ritonavir la pacientele gravide la care se administrează atât tenofovir disoproxil, cât și un antagonist al receptorilor H₂.

În timpul perioadei postpartum:

După o posibilă scădere a expunerii la atazanavir în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină, expunerea la atazanavir poate crește în primele două luni după naștere (vezi pct. 5.2). De aceea, pacientele trebuie atent monitorizate în perioada postpartum pentru reacții adverse.

- În această perioadă, pacientele aflate în perioada postpartum trebuie să urmeze aceeași recomandare de doză ca și pacientele care nu sunt gravide, inclusiv cele referitoare la administrarea concomitentă a medicamentelor cunoscute că influențează expunerea la atazanavir (vezi pct. 4.5).

Copii (cu vârsta mai mică de 3 luni)

REYATAZ nu a fost studiat la copii cu vârsta mai mică de 3 luni și nu este recomandat din cauza riscului posibil de icter nuclear.

Mod de administrare

Pentru administrare pe cale orală.

REYATAZ pulbere orală trebuie luat/administrat împreună cu alimente (de exemplu, sos de mere sau iaurt) sau băuturi (de exemplu, lapte, preparate pentru sugari sau apă) la copiii care pot bea din cană. La copiii mici (cu vârsta mai mică de 6 luni) care nu pot mânca alimente solide sau bea din cană, REYATAZ pulbere orală trebuie amestecat cu preparate pentru sugari și administrat cu ajutorul unei seringi pentru uz oral, care poate fi procurată de la farmacie. Nu se recomandă administrarea REYATAZ în preparate pentru sugari cu ajutorul biberonului din cauza posibilității administrării unei doze incomplete.

Pentru detalii cu privire la prepararea și administrarea REYATAZ pulbere orală și pentru instrucțiuni de utilizare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Administrarea concomitentă cu simvastatină sau lovastatină (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu inhibitorul PDE5 - sildenafil atunci când se utilizează numai pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) (vezi pct. 4.5). Pentru administrarea concomitentă a sildenafil în tratamentul disfuncției erectile, vezi pct. 4.4 și 4.5.

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt substraturi ale izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 și care au un indice terapeutic mic (de exemplu quetiapină, alfuzosin, astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, chinidină, lurasidonă, bepridil, triazolam, midazolam, administrate oral (pentru precauții referitoare la administrarea parenterală a midazolamului, vezi pct. 4.5), lomitapidă și alcaloizi din seacă cornută, în special ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergonovină) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inductori puternici ai activității CYP3A4 din cauza posibilității diminuării efectului terapeutic și a apariției rezistenței (de exemplu rifampicină, sunătoare, apalutamidă, encorafenib, ivosidenib, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin grazoprevir, incluzând combinația în doze fixe de elbasvir/grazoprevir (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin combinația în doze fixe de glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu s-a evaluat clinic administrarea asocierii dintre REYATAZ și ritonavir în doze mai mari de 100 mg o dată pe zi. Utilizarea unor doze mai mari de ritonavir poate modifica profilul de siguranță a administrării atazanavir (efecte cardiace, hiperbilirubinemie) și de aceea, nu este recomandată. Poate fi luată în considerare o creștere a dozei de ritonavir la 200 mg o dată pe zi, numai când atazanavir și ritonavir se administrează concomitent cu efavirenz. În acest caz, este necesară o monitorizare clinică atentă (vezi mai jos Interacțiuni cu alte medicamente).

Pacienți cu afecțiuni concomitente

Insuficiență hepatică

Atazanavir este metabolizat preponderent la nivel hepatic și, de aceea, s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatice la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.3). Nu s-au stabilit profilurile de siguranță și eficacitate ale administrării REYATAZ la pacienții cu tulburări hepatice semnificative concomitente. Pacienții cu hepatită cronică B sau C și care efectuează terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut pentru apariția reacțiilor adverse hepatice severe, care pot determina chiar deces. În cazul efectuării tratamentului antiviral concomitent pentru hepatita B sau C, trebuie, de asemenea, citite informațiile conținute în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu disfuncție preexistentă a ficatului, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și, de aceea, trebuie monitorizați conform standardelor de practică medicală. Dacă se observă la astfel de pacienți semne ale agravării bolii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, nu se recomandă administrarea REYATAZ la pacienții care efectuează hemodializă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Prelungirea intervalului QT

În studiile clinice în care s-a utilizat REYATAZ, s-au observat prelungiri asimptomatice, dependente de doză, ale intervalului PR. Utilizarea medicamentelor cunoscute că determină prelungirea intervalului PR trebuie făcută cu precauție. La pacienții cu tulburări preexistente de conducere la nivel cardiac (bloc atrio-ventricular de gradul II sau mai înalt sau blocuri complexe de ramură), REYATAZ trebuie utilizat cu precauție și doar dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile posibile (vezi pct. 5.1). Prescrierea REYATAZ în asociere cu medicamente care au potențial de a determina prelungirea intervalului QT și/sau la pacienți cu factori de risc preexistenți (bradicardie, sindrom congenital de QT prelungit, dezechilibre electrolitice (vezi pct. 4.8 și 5.3)) trebuie făcută cu precauție deosebită.

Pacienți cu hemofilie

La pacienți cu hemofilie A și B tratați cu inhibitori de proteaze s-au raportat creșterea incidenței sângerărilor, incluzând hematoame cutanate spontane și hemartroze. La unii pacienți s-a administrat suplimentar factor de coagulare VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, s-a continuat tratamentul cu inhibitori de proteaze sau s-a reluat dacă tratamentul fusese întrerupt. S-a sugerat o relație de cauzalitate, deși mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. De aceea, pacienții hemofilici trebuie avertizați asupra posibilității creșterii incidenței sângerărilor.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatice și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

În studiile clinice, s-a demonstrat că REYATAZ administrat în asociere cu ritonavir induce dislipidemie într-o măsură mai mică decât lopinavir administrat în asociere cu ritonavir la pacienți netratați anterior (Studiul 138) sau la pacienți tratați anterior (Studiul 045), (vezi pct. 5.1).

Hiperbilirubinemie

La pacienții care au primit REYATAZ au apărut creșteri reversibile ale valorii bilirubinemiei indirecte (forma neconjugată) legate de inhibarea UDP-glucuronil transferazei (UGT) (vezi pct. 4.8). La pacienții care au primit REYATAZ, trebuie evaluate și alte etiologii ale creșterii valorilor concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice asociată cu valori crescute ale bilirubinemiei. Dacă icterul cutanat sau scleral crează disconfort pacientului, poate fi luată în considerare terapie antiretrovirală alternativă celei cu REYATAZ. Nu se recomandă reducerea dozei de atazanavir deoarece aceasta poate determina o diminuare a efectului terapeutic și apariția rezistenței.

De asemenea, administrarea de indinavir se asociază cu hiperbilirubinemie indirectă (forma neconjugată) datorită inhibării UGT. Nu s-a studiat administrarea REYATAZ cu indinavir și, de aceea, aceasta nu se recomandă (vezi pct. 4.5).

Colelitiază

Colelitiiza a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat REYATAZ (vezi pct. 4.8). Unii pacienți au necesitat spitalizare pentru tratament suplimentar și unii au avut complicații. Dacă apar semne sau simptome de colelitiază, se poate lua în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Boală renală cronică

În timpul supravegherii după punerea pe piață, la pacienții infectați cu HIV tratați cu atazanavir, cu sau fără ritonavir în asociere, a fost raportată boală renală cronică. Un mare studiu observațional prospectiv, a arătat o asociere între o incidență crescută a bolii renale cronice și expunerea cumulativă la scheme terapeutice care conține atazanavir / ritonavir, la pacienții infectați cu HIV cu o valoare a RFG_e (rată estimată a filtrării glomerulare) inițial normală. Această asociere a fost observată independent de expunerea la tenofovir disoproxil. Monitorizarea periodică a funcției renale a pacienților trebuie menținută pe toată durata tratamentului (vezi pct. 4.8).

Litiaza renală

Litiaza renală a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat REYATAZ (vezi pct. 4.8). Unii pacienți au necesitat spitalizare pentru tratament suplimentar și unii au avut complicații. În unele cazuri, litiaza renală s-a asociat cu insuficiență renală acută sau insuficiență renală. Dacă apar semne și simptome de litiază renală, se poate lua în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imunitară gravă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie determinată de germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali și poate determina afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor preexistente. În mod specific, astfel de reacții s-au observat în primele săptămâni sau luni după inițierea TARC. Exemplele relevante sunt: retinita cu virus citomegalic, infecții micobacteriene generalizate și/sau focale și pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptom de inflamație trebuie să fie evaluat și trebuie instituit tratament, atunci când este necesar. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie

antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgii, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Erupții cutanate tranzitorii și sindroame asociate

Erupțiile cutanate tranzitorii sunt, în general, erupții maculo-papulare ușoare până la moderate, care apar în primele 3 săptămâni de la inițierea tratamentului cu REYATAZ.

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), eritemul polimorf, erupțiile cutanate toxice și erupțiile cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) au fost raportate la pacienții tratați cu REYATAZ. Pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru reacții cutanate. Tratamentul cu REYATAZ trebuie întrerupt în cazul în care apar erupții cutanate tranzitorii severe.

Cele mai bune rezultate în abordarea terapeutică a acestor evenimente provin din diagnosticarea precoce și întreruperea imediată a tratamentului cu oricare medicamente suspectate. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau sindrom DRESS asociat cu utilizarea REYATAZ, tratamentul cu REYATAZ nu trebuie reînceput.

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu se recomandă asocierea REYATAZ cu atorvastatină (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă administrarea REYATAZ în asociere cu nevirapină sau efavirenz (vezi pct. 4.5). Dacă este necesară administrarea REYATAZ în asociere cu un INNRT, poate fi luată în considerare creșterea dozei atât de REYATAZ cât și de ritonavir, la 400 mg și respectiv 200 mg, în asociere cu efavirenz, cu monitorizare clinică atentă.

Atazanavir este metabolizat, în principal, de către CYP3A4. Nu se recomandă administrarea REYATAZ în asociere cu medicamente care induc CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai PDE5 utilizați pentru tratamentul disfuncției erectile: la pacienții care utilizează REYATAZ concomitent cu ritonavir în doză mică se recomandă precauție deosebită atunci când li se prescriu inhibitori ai PDE5 (sildenafil, tadalafil sau vardenafil) pentru tratamentul disfuncției erectile. Se anticipează ca administrarea concomitentă de REYATAZ cu aceste medicamente să determine creșterea substanțială a concentrațiilor plasmatice ale acestora și poate determina apariția reacțiilor adverse asociate cu PDE5 precum hipotensiune arterială, tulburări de vedere și priapism (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă administrarea de voriconazol în asociere cu REYATAZ și ritonavir, cu excepția cazului în care evaluarea raportului riscuri/beneficii justifică utilizarea voriconazolului.

La majoritatea pacienților, este de așteptat o scădere a expunerii atât la voriconazol, cât și la atazanavir. La un număr mic de pacienți fără alelă CYP2C19 funcțională, sunt de așteptat expuneri semnificativ crescute la voriconazol (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a asocierii REYATAZ/ritonavir cu fluticazonă sau cu alți glucocorticoizi care sunt metabolizați de către CYP3A4, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul de apariție a efectelor sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv sindromul Cushing și supresia suprarenaliană (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de salmeterol și REYATAZ/ritonavir poate determina creșterea frecvenței evenimentelor adverse cardiovasculare asociate cu salmeterol. Administrarea concomitentă de salmeterol și REYATAZ nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Absorbția atazanavir poate fi redusă atunci când pH-ul gastric este crescut, indiferent de cauză.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai pompei de protoni nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Dacă administrarea concomitentă de REYATAZ cu un inhibitor al pompei de protoni este considerată de neevitat, este recomandată o monitorizare clinică atentă în asociere cu o creștere a dozei de REYATAZ la 400 mg cu 100 mg ritonavir; nu trebuie depășite dozele de inhibitori ai pompei de protoni comparabile cu o doză de omeprazol 20 mg.

Utilizarea concomitentă a REYATAZ/ritonavir cu alte contraceptive hormonale sau contraceptive orale care conțin alți progestogeni decât norgestimat nu a fost studiată și, ca urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

Siguranță

Prelungirea asimptomatică a intervalului PR a fost mai frecventă la copii și adolescenți decât la adulți. Blocul AV asimptomatic de grad 1 și 2 a fost raportat la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8). Utilizarea medicamentelor cunoscute că determină prelungiri ale intervalului PR trebuie făcută cu precauție. La copii și adolescenți cu tulburări preexistente de conducere la nivel cardiac (bloc atrio-ventricular de gradul 2 sau mai mare sau blocuri complexe de ramură), REYATAZ trebuie utilizat cu precauție și doar dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile posibile. Se recomandă monitorizarea cardiacă pe baza prezenței modificărilor clinice (de exemplu, bradicardie).

Eficacitate

Atazanavir/ritonavir nu este eficace pentru tulpinile virale care prezintă mutații multiple de rezistență.

Excipienți

Fenilcetonurie

REYATAZ pulbere orală conține aspartam ca agent de îndulcire. Aspartamul reprezintă o sursă de fenilalanină și, prin urmare, poate fi inadecvat pentru persoanele cu fenilcetonurie.

Pacienți cu diabet

REYATAZ pulbere orală conține 1 305,5 mg sucroză pe plic. Raportat la dozele recomandate pentru copii și adolescenți, REYATAZ pulbere orală conține 3 915,45 mg sucroză la 150 mg atazanavir, 5 220,60 mg sucroză la o doză de 200 mg atazanavir, 6 525,75 mg sucroză la 250 mg atazanavir și 7 830,90 mg sucroză la 300 mg atazanavir. Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienții cu diabet zaharat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție a glucozei-galactozei sau deficiență de sucrază-izomaltază nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Când REYATAZ și ritonavir se administrează în asociere, profilul interacțiunilor cu mecanismele de metabolizare a medicamentelor determinate de ritonavir poate fi predominant deoarece ritonavir este un inhibitor mai potent al CYP3A4 decât atazanavir. Înaintea inițierii tratamentului cu REYATAZ și ritonavir trebuie citite informațiile cuprinse în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru ritonavir.

Atazanavir este metabolizat în ficat prin intermediul CYP3A4. Acesta inhibă CYP3A4. De aceea, este contraindicată administrarea REYATAZ și ritonavir cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4 și care au un indice terapeutic mic: quetiapină, lurasidonă, alfuzosin, astemizol, terfenadină, cisapridă, pimizidă, chinidină, bepridil, triazolam, midazolam administrat oral, lomitapidă și alcaloizi din secară cornută, în special ergotamină și dihidroergotamină (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă a REYATAZ cu medicamente care conțin grazoprevir, incluzând combinația în doze fixe de elbasvir/grazoprevir, este contraindicată din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice de grazoprevir și elbasvir și a potențialului de creștere a riscului de creștere a ALT asociat cu concentrații crescute de grazoprevir (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă a REYATAZ cu medicamente care conțin combinația în doze fixe de glecaprevir/pibrentasvir este contraindicată deoarece potențial poate determina un risc mai mare de creștere a ALT ca urmare a unei creșteri semnificative a concentrațiilor plasmatice de glecaprevir și pibrentasvir (vezi pct. 4.3).

Alte interacțiuni

Interacțiunile dintre atazanavir/ritonavir și inhibitori de protează, alte medicamente antiretrovirale decât inhibitorii de protează, precum și alte medicamente non-antiretrovirale sunt prezentate în tabelul de mai jos (creșterea este indicată prin simbolul „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”). Dacă sunt disponibile, intervalele de încredere 90% (II) sunt prezentate în paranteze. Studiile prezentate în Tabelul 2 s-au efectuat la subiecți sănătoși, dacă nu este specificat altfel. De notat este faptul că multe studii s-au desfășurat cu atazanavir neactivat care nu este schema terapeutică aprobată pentru atazanavir.

Interacțiunile dintre atazanavir și alte medicamente, inclusiv cele pentru care administrarea concomitentă este contraindicată, sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Tabelul 2: Interacțiuni între REYATAZ și alte medicamente

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
AGENȚI ANTI-HCV		
Grazoprevir 200 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru atazanavir: ↑43% (↑30% ↑57%) C _{max} pentru atazanavir: ↑12% (↑1% ↑24%) C _{min} pentru atazanavir: ↑23% (↑13% ↑134%) ASC pentru grazoprevir: ↑958% (↑678% ↑1339%) C _{max} pentru grazoprevir: ↑524% (↑342% ↑781%) C _{min} pentru grazoprevir: ↑1 064% (↑696% ↑1 602%) Concentrațiile de grazoprevir au crescut considerabil atunci când au fost administrate concomitent cu atazanavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de REYATAZ și elbasvir/grazoprevir este contraindicată datorită unei creșteri semnificative a concentrațiilor plasmatice de grazoprevir și a unei creșteri potențiale asociate riscului creșterii ALT (vezi pct. 4.3).
Elbasvir 50 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru atazanavir: ↑7% (↓2% ↑17%) C _{max} pentru atazanavir: ↑2% (↓4% ↑8%) C _{min} pentru atazanavir: ↑15% (↑2% ↑29%) ASC pentru elbasvir: ↑376% (↑307% ↑456%) C _{max} pentru elbasvir: ↑315% (↑246% ↑397%) C _{min} pentru elbasvir: ↑545% (↑451% ↑654%) Concentrațiile de elbasvir au fost crescute când au fost administrate concomitent cu atazanavir/ritonavir.	

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg în doză unică* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru sofosbuvir: ↑40% (↑25% ↑57%) C _{max} pentru sofosbuvir: ↑29% (↑9% ↑52%) ASC pentru velpatasvir: ↑93% (↑58% ↑136%) C _{max} pentru velpatasvir: ↑29% (↑7% ↑56%) ASC pentru voxilaprevir: ↑331% (↑276% ↑393%) C _{max} pentru voxilaprevir: ↑342% (↑265% ↑435%) *Intervalul de 70-143% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice Efectul asupra expunerii la atazanavir și ritonavir nu a fost studiat. Este de așteptat: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir Mecanismul de interacțiune dintre REYATAZ/ritonavir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir este inhibarea OATP1B, gp-P și a CYP3A.	Este de așteptat ca administrarea concomitentă a REYATAZ cu medicamente care conțin voxilaprevir să determine creșterea concentrației de voxilaprevir. Administrarea concomitentă a REYATAZ cu scheme terapeutice care conțin voxilaprevir nu este recomandată.
Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi*)	ASC pentru glecaprevir: ↑553% (↑424% ↑714%) C _{max} pentru glecaprevir: ↑306% (↑215% ↑423%) C _{min} pentru glecaprevir: ↑1 330% (↑885% ↑1 970%) ASC pentru pibrentasvir: ↑64% (↑48% ↑82%) C _{max} pentru pibrentasvir: ↑29% (↑15% ↑45%) C _{min} pentru pibrentasvir: ↑129% (↑95% ↑168%) *Este raportat efectul atazanavir și ritonavir asupra primei doze de glecaprevir și pibrentasvir.	Administrarea concomitentă a REYATAZ cu glecaprevir/pibrentasvir este contraindicată deoarece potențial poate determina un risc mai mare de creștere a ALT ca urmare a unei creșteri semnificative a concentrațiilor plasmatiche de glecaprevir și pibrentasvir (vezi pct. 4.3).
MEDICAMENTE ANTIPLACHETARE		
Ticagrelor	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă a REYATAZ cu ticagrelor nu este recomandată, din cauza potențialului de creștere a activității antiplachetare a ticagrelor.
Clopidogrel	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă cu clopidogrel nu este recomandată, din cauza potențialului de scădere a activității antiplachetare a clopidogrel.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Prasugrel	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Nu este necesară ajustarea dozei când prasugrel este administrat concomitent cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir).
ANTIRETROVIRALE		
<i>Inhibitori de protează:</i> Administrarea concomitentă a REYATAZ/ritonavir cu alți inhibitori de protează nu a fost studiată, dar este de așteptat să crească expunerea la alți inhibitori de protează. Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor medicamente nu este recomandată.		
Ritonavir 100 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg o dată pe zi) Studii efectuate la pacienți infectați cu HIV.	ASC pentru atazanavir: ↑250% (↑144% ↑403%)* C _{max} pentru atazanavir: ↑120% (↑56% ↑211%)* C _{min} pentru atazanavir: ↑713% (↑359% ↑1 339%)* *Într-o analiză combinată, atazanavir 300 mg în asocieră cu ritonavir 100 mg (n = 33) a fost comparat cu atazanavir 400 mg fără ritonavir (n = 28). Mecanismul de interacțiune dintre atazanavir și ritonavir este inhibarea CYP3A4.	Ritonavir 100 mg o dată pe zi este utilizat ca potențator al farmacocineticii atazanavir.
Indinavir	Indinavir este asociat cu hiperbilirubinemie indirectă neconjugată din cauza inhibării UGT.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a REYATAZ/ritonavir și indinavir (vezi pct. 4.4).
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai reverstranscriptazei (INRT)</i>		
Lamivudină 150 mg de două ori pe zi + zidovudină 300 mg de două ori pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de lamivudină și zidovudină.	Pe baza acestor date și deoarece nu se așteaptă ca ritonavir să aibă un impact semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai INRT, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă a acestor medicamente și REYATAZ să influențeze semnificativ expunerea la medicamentele administrate în asocieră.
Abacavir	Administrarea concomitentă a abacavir și REYATAZ nu este de așteptat să influențeze semnificativ expunerea la abacavir.	

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiune	Recomandări privind administrarea concomitentă
Didanozină (comprimate tamponate) 200 mg/stavudină 40 mg, ambele administrate în doză unică (atazanavir 400 mg doză unică)	Atazanavir, administrare simultană cu ddI+d4T (în condiții de repaus alimentar) ASC pentru atazanavir: ↓87% (↓92% ↓79%) C_{max} pentru atazanavir: ↓89% (↓94% ↓82%) C_{min} pentru atazanavir: ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanavir, administrat la 1 oră după ddI+d4T (repaus alimentar) ASC pentru atazanavir: ↔3% (↓36% ↑67%) C_{max} pentru atazanavir: ↑12% (↓33% ↑18%) C_{min} pentru atazanavir: ↔3% (↓39% ↑73%) Concentrațiile de atazanavir au fost mult reduse în cazul administrării concomitente de didanozină (comprimate tamponate) și stavudină. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de solubilitatea redusă a atazanavir în condițiile creșterii pH-ului induse de prezența componentei antiacide din didanozină comprimate tamponate. Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de didanozină și stavudină.	Didanozina trebuie administrată în condiții de repaus alimentar, la 2 ore după administrarea REYATAZ cu alimente. Administrarea concomitentă a stavudinei cu REYATAZ nu este de așteptat să influențeze semnificativ expunerea la stavudină.
Didanozină (capsule gastrorezistente) 400 mg doză unică (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asocieră cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	Didanozină (cu alimente) ASC pentru didanozină: ↓34% (↓41% ↓27%) C_{max} pentru didanozină: ↓38% (↓48% ↓26%) C_{min} pentru didanozină: ↑25% (↓8% ↑69%) Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir în cazul administrării concomitente a didanozinei capsule gastrorezistente, dar administrarea cu alimente a scăzut concentrațiile didanozinei.	

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi) 300 mg fumarat de tenofovir disoproxil este echivalentul a 245 mg tenofovir disoproxil. Studii efectuate la pacienți infectați cu HIV	ASC pentru atazanavir: ↓22% (↓35% ↓6%)* C_{max} pentru atazanavir: ↓16% (↓30% ↔0%)* C_{min} pentru atazanavir: ↓23% (↓43% ↑2%)* *Într-o analiză combinată a mai multor studii clinice, atazanavir/ritonavir 300/100 mg în administrare concomitentă cu fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg (n = 39) a fost comparat cu atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n = 33). Eficacitatea REYATAZ/ritonavir în asociere cu fumarat de tenofovir disoproxil la pacienții tratați anterior cu tratament antiretroviral a fost demonstrată în studiul clinic 045, iar la pacienții netratați anterior, în studiul clinic 138 (vezi pct. 4.8 și 5.1). Mecanismul de interacțiune dintre atazanavir și fumarat de tenofovir disoproxil este necunoscut.	În cazul utilizării concomitente cu fumarat de tenofovir disoproxil, este recomandat să se administreze REYATAZ 300 mg în asociere cu ritonavir 100 mg și fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg (toate sub forma unei doze unice împreună cu alimente).
Fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi) 300 mg fumarat de tenofovir disoproxil este echivalentul a 245 mg tenofovir disoproxil.	ASC pentru fumarat de tenofovir disoproxil: ↑37% (↑30% ↑45%) C_{max} pentru fumarat de tenofovir disoproxil: ↑34% (↑20% ↑51%) C_{min} pentru fumarat de tenofovir disoproxil: ↑29% (↑21% ↑36%)	Pacienții trebuie atenți monitorizați pentru reacțiile adverse asociate administrării de fumarat de tenofovir disoproxil, inclusiv tulburări renale.
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT)</i>		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	Atazanavir (pm): toate administrate împreună cu alimente ASC pentru atazanavir: ↔0% (↓9% ↑10%)* C_{max} pentru atazanavir: ↑17% (↑8% ↑27%)* C_{min} pentru atazanavir: ↓42% (↓51% ↓31%)*	Nu se recomandă administrarea concomitentă a efavirenz și REYATAZ (vezi pct. 4.4).
Efavirenz 600 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 200 mg o dată pe zi)	Atazanavir (pm): toate administrate împreună cu alimente ASC pentru atazanavir: ↔6% (↓10% ↑26%)*/** C_{max} pentru atazanavir: ↔9% (↓5% ↑26%)*/** C_{min} pentru atazanavir: ↔12% (↓16% ↑49%)*/** *Comparativ cu REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi seara, fără efavirenz. Această scădere a C_{min} a atazanavir poate avea un impact negativ asupra eficacității atazanavir. Mecanismul de interacțiune al efavirenz/atazanavir este reprezentat de inducția activității CYP3A4. **Pe baza comparației cu valorile anterioare.	

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Nevirapină 200 mg de două ori pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi) Studiu efectuat la pacienți infectați cu HIV.	ASC pentru nevirapină: ↑26% (↑17% ↑36%) C _{max} pentru nevirapină: ↑21% (↑11% ↑32%) C _{min} pentru nevirapină: ↑35% (↑25% ↑47%) ASC pentru atazanavir: ↓19% (↓35% ↑2%)* C _{max} pentru atazanavir: ↔2% (↓15% ↑24%)* C _{min} pentru atazanavir: ↓59% (↓73% ↓40%)* *Comparativ cu REYATAZ 300 mg și ritonavir 100 mg fără nevirapină. Această scădere a C _{min} a atazanavir poate avea un impact negativ asupra eficacității atazanavir. Mecanismul de interacțiune al nevirapină/atazanavir este reprezentat de inducția activității CYP3A4.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a nevirapinei și REYATAZ (vezi pct. 4.4)
<i>Inhibitori de integrază</i>		
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (atazanavir/ritonavir)	ASC pentru raltegravir: ↑41% C _{max} pentru raltegravir: ↑24% C _{12 ore} pentru raltegravir: ↑77% Mecanismul este reprezentat de inhibarea UGT1A1.	Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir.
ANTIBIOTICE		
Claritromicină 500 mg de două ori pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	ASC pentru claritromicină: ↑94% (↑75% ↑116%) C _{max} pentru claritromicină: ↑50% (↑32% ↑71%) C _{min} pentru claritromicină: ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH claritromicină ASC pentru 14-OH claritromicină: ↓70% (↓74% ↓66%) C _{max} pentru 14-OH claritromicină: ↓72% (↓76% ↓67%) C _{min} pentru 14-OH claritromicină: ↓62% (↓66% ↓58%) ASC pentru atazanavir: ↑28% (↑16% ↑43%) C _{max} pentru atazanavir: ↔6% (↓7% ↑20%) C _{min} pentru atazanavir: ↑91% (↑66% ↑121%) Reducerea dozei de claritromicină poate determina concentrații subterapeutice de 14-OH claritromicină. Mecanismul de interacțiune al claritromicină/atazanavir este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4.	Nu se poate face nicio recomandare privind reducerea dozelor; de aceea, se recomandă administrarea cu precauție a asocierii dintre REYATAZ și claritromicină.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIFUNGICE		
Ketoconazol 200 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	Nu a fost observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir.	Ketoconazol și itraconazol trebuie utilizate cu precauție în asociere cu REYATAZ/ritonavir, dozele mari de ketoconazol și itraconazol (> 200 mg/zi) nu sunt recomandate.
Itraconazol	Itraconazol, similar ketoconazol, este un inhibitor puternic și un substrat pentru CYP3A4.	
	Pe baza datelor obținute cu alți IP activați și ketoconazol, când ASC pentru ketoconazol a prezentat o creștere de 3-ori, este de așteptat ca REYATAZ/ritonavir să crească concentrațiile de ketoconazol sau itraconazol.	
Voriconazol 200 mg de două ori pe zi (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi) Subiecți cu cel puțin o alelă CYP2C19 funcțională	ASC pentru voriconazol: ↓33% (↓42% ↓22%) C_{max} pentru voriconazol: ↓10% (↓22% ↓4%) C_{min} pentru voriconazol: ↓39% (↓49% ↓28%) ASC pentru atazanavir: ↓12% (↓18% ↓5%) C_{max} pentru atazanavir: ↓13% (↓20% ↓4%) C_{min} pentru atazanavir: ↓20% (↓28% ↓10%) ASC pentru ritonavir: ↓12% (↓17% ↓7%) C_{max} pentru ritonavir: ↓9% (↓17% ↔0%) C_{min} pentru ritonavir: ↓25% (↓35% ↓14%) La majoritatea pacienților cu cel puțin o alelă CYP2C19 funcțională, este de așteptat o scădere a expunerii atât la voriconazol, cât și la atazanavir.	Administrarea concomitentă a voriconazol cu REYATAZ cu ritonavir nu este recomandată, cu excepția cazului în care evaluarea raportului dintre riscurile posibile și beneficiile terapeutice pentru pacient justifică utilizarea voriconazol (vezi pct. 4.4). Atunci când este necesar tratamentul cu voriconazol, trebuie efectuată pacientului genotiparea CYP2C19, dacă este posibil. Prin urmare, dacă asocierea nu poate fi evitată, se fac următoarele recomandări în funcție de situația CYP2C19:
Voriconazol 50 mg de două ori pe zi (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi) Subiecți fără alelă CYP2C19 funcțională	ASC pentru voriconazol: ↑561% (↑451% ↑699%) C_{max} pentru voriconazol: ↑438% (↑355% ↑539%) C_{min} pentru voriconazol: ↑765% (↑571% ↑1.020%) ASC pentru atazanavir: ↓20% (↓35% ↓3%) C_{max} pentru atazanavir: ↓19% (↓34% ↔0,2%) C_{min} pentru atazanavir: ↓31% (↓46% ↓13%) ASC pentru ritonavir: ↓11% (↓20% ↓1%) C_{max} pentru ritonavir: ↓11% (↓24% ↑4%) C_{min} pentru ritonavir: ↓19% (↓35% ↑1%) La un număr mic de pacienți fără alelă CYP2C19 funcțională, sunt de așteptat expuneri la voriconazol semnificativ crescute.	- la pacienții cu cel puțin o alelă CYP2C19 funcțională, se recomandă monitorizare clinică atentă pentru pierderea eficacității atât a voriconazol (semne clinice), cât și a atazanavir (răspuns virusologic). - la pacienții fără alelă CYP2C19 funcțională, se recomandă monitorizare atentă clinică și de laborator a evenimentelor adverse asociate administrării voriconazol. Dacă genotiparea nu este posibilă, monitorizarea completă a siguranței și eficacității trebuie efectuată.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Fluconazol 200 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg o dată pe zi)	Concentrațiile atazanavir și fluconazol nu au fost modificate semnificativ în cazul administrării concomitente a REYATAZ/ritonavir cu fluconazol.	Nu sunt necesare ajustări ale dozei de fluconazol și REYATAZ.
ANTIMICOBACTERIENE		
Rifabutină 150 mg de două ori pe săptămână (atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru rifabutină: ↑48% (↑19% ↑84%)** C_{max} pentru rifabutină: ↑149% (↑103% ↑206%)** C_{min} pentru rifabutină: ↑40% (↑5% ↑87%)** ASC pentru 25-O-dezacetil-rifabutină: ↑990% (↑714% ↑1 361%)** C_{max} pentru 25-O-dezacetil-rifabutină: ↑677% (↑513% ↑883%)** C_{min} pentru 25-O-dezacetil-rifabutină: ↑1 045% (↑715% ↑1 510%)** **Când se compară cu rifabutină 150 mg o dată pe zi în monoterapie. ASC pentru rifabutină totală și pentru 25-O-dezacetil-rifabutină: ↑119% (↑78% ↑169%). În studiile anterioare, parametrii farmacocinetici ai atazanavir nu au fost modificați de rifabutină.	Atunci când se administrează în asociere cu REYATAZ, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână în zile fixate (de exemplu, luni-miercuri-vineri). Este necesară o monitorizare crescută a reacțiilor adverse asociate cu rifabutină, inclusiv neutropenie și uveită din cauza unei creșteri așteptate a expunerii la rifabutină. Reducerea ulterioară a dozei de rifabutină la 150 mg de două ori pe săptămână în zile fixate este recomandată la pacienții care nu tolerează doza de 150 mg de 3 ori pe săptămână. Trebuie reținut faptul că doza de 150 mg administrată de două ori pe săptămână poate să nu furnizeze o expunere optimă la rifabutină, conducând astfel la un risc de rezistență la rifamicină și la eșecul tratamentului. Nu este necesară ajustarea dozei de REYATAZ.
Rifampicină	Rifampicina este un inductor puternic al activității CYP3A4 și s-a arătat a fi cauza scăderii cu 72% a ASC a atazanavir care duce la eșec virusologic și dezvoltarea rezistenței. Pe parcursul încercărilor de a contracara expunerea scăzută prin creșterea dozei de REYATAZ sau a altor inhibitori de protează cu ritonavir, a fost observată o frecvență mare a reacțiilor hepatice.	Asocierea dintre rifampicină și REYATAZ este contraindicată (vezi pct. 4.3).
ANTIPSIHOTICE		
Quetiapină	Ca urmare a inhibării activității CYP3A4 de către REYATAZ, este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice de quetiapină.	Administrarea concomitentă a quetiapinei cu REYATAZ este contraindicată deoarece REYATAZ poate crește toxicitatea asociată administrării de quetiapină. Concentrațiile plasmatice crescute de quetiapină pot duce la comă (vezi pct. 4.3).
Lurasidonă	Ca urmare a inhibării activității CYP3A4 de către REYATAZ, este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice de lurasidonă.	Administrarea concomitentă a lurasidonă cu REYATAZ este contraindicată deoarece REYATAZ poate crește toxicitatea asociată administrării de lurasidonă (vezi pct. 4.3).

Medicamente în funcție de aria terapeutică		Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
MEDICAMENTE PENTRU REDUCEREA ACIDITĂȚII GASTRICE			
<i>Antagoniști ai receptorilor H₂</i>			
Fără tenofovir			
Pacienți infectați cu HIV tratați cu atazanavir/ritonavir la doza recomandată de 300/100 mg o dată pe zi			La pacienții netratați cu tenofovir , dacă se administrează concomitent REYATAZ 300 mg/ritonavir 100 mg și antagoniști ai receptorilor H ₂ , nu trebuie depășită o doză echivalentă cu 20 mg famotidină de două ori pe zi. Dacă este necesară o doză mai mare de antagonist al receptorilor H ₂ (de exemplu, famotidină 40 mg de două ori pe zi sau un echivalent al acesteia) se poate lua în considerare o creștere a dozei de REYATAZ/ritonavir de la 300/100 mg la 400/100 mg.
Famotidină 20 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↓18% (↓25% ↑1%) C _{max} pentru atazanavir: ↓20% (↓32% ↓7%) C _{min} pentru atazanavir: ↔1% (↓16% ↑18%)		
Famotidină 40 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↓23% (↓32% ↓14%) C _{max} pentru atazanavir: ↓23% (↓33% ↓12%) C _{min} pentru atazanavir: ↓20% (↓31% ↓8%)		
Voluntari sănătoși tratați cu atazanavir/ritonavir cu o doză crescută de 400/100 mg o dată pe zi			
Famotidină 40 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↔3% (↓14% ↑22%) C _{max} pentru atazanavir: ↔2% (↓13% ↑8%) C _{min} pentru atazanavir: ↓14% (↓32% ↑8%)		
Cu fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi (echivalentul a 245 mg tenofovir disoproxil)			
La pacienți infectați cu HIV tratați cu atazanavir/ritonavir la doza recomandată de 300/100 mg o dată pe zi			La pacienții tratați cu fumarat de tenofovir disoproxil , dacă REYATAZ/ritonavir se administrează concomitent atât cu fumarat de tenofovir disoproxil, cât și cu un antagonist al receptorilor H ₂ se recomandă o creștere a dozei de REYATAZ la 400 mg cu 100 mg ritonavir. O doză echivalentă cu 40 mg famotidină nu trebuie depășită.
Famotidină 20 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↓21% (↓34% ↓4%)* C _{max} pentru atazanavir: ↓21% (↓36% ↓4%)* C _{min} pentru atazanavir: ↓19% (↓37% ↑5%)*		
Famotidină 40 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↓24% (↓36% ↓11%)* C _{max} pentru atazanavir: ↓23% (↓36% ↓8%)* C _{min} pentru atazanavir: ↓25% (↓47% ↑7%)*		
La pacienți infectați cu HIV tratați cu atazanavir/ritonavir la doza crescută de 400/100 mg o dată pe zi			
Famotidină 20 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* C _{max} pentru atazanavir: ↑18% (↑6,7% ↑31%)* C _{min} pentru atazanavir: ↑24 % (↑10% ↑39%)*		
Famotidină 40 mg de două ori pe zi	ASC pentru atazanavir: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* C _{max} pentru atazanavir: ↔5% (↓17% ↑8,4%)* C _{min} pentru atazanavir: ↔1,3% (↓10% ↑15%)*		

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
	*Când se compară cu atazanavir 300 mg o dată pe zi cu ritonavir 100 mg o dată pe zi și fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg, toate administrate în doză unică împreună cu alimente. Când se compară cu atazanavir 300 mg cu ritonavir 100 mg <i>fără fumarat de tenofovir disoproxil</i>, este de așteptat ca concentrațiile atazanavir să scadă suplimentar cu aproximativ 20%. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de reducerea solubilității atazanavir deoarece pH-ul intragastric este crescut de antagoniștii receptorilor H₂.	
Inhibitori ai pompei de protoni		
Omeprazol 40 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	Atazanavir (am): 2 ore după omeprazol ASC pentru atazanavir: ↓61% (↓65% ↓55%) C _{max} pentru atazanavir: ↓66% (↓62% ↓49%) C _{min} pentru atazanavir: ↓65% (↓71% ↓59%)	Nu este recomandată administrarea concomitentă de REYATAZ cu ritonavir și inhibitori ai pompei de protoni. În cazul în care asocierea este considerată inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă, precum și creșterea dozei de REYATAZ la 400 mg cu 100 mg de ritonavir; dozele inhibitorilor pompei de protoni comparabile cu omeprazol 20 mg nu trebuie depășite (vezi pct. 4.4).
Omeprazol 20 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	Atazanavir (am): 1 ore după omeprazol ASC pentru atazanavir: ↓30% (↓43% ↓14%)* C _{max} pentru atazanavir: ↓31% (↓42% ↓17%)* C _{min} pentru atazanavir: ↓31% (↓46% ↓12%)* *Comparativ cu atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi. Scăderea ASC, C _{max} , și C _{min} nu a fost diminuată atunci când o doză crescută de REYATAZ/ritonavir (400mg/100 mg o dată pe zi) a fost temporar administrată la un interval de 12 ore față de doza de omeprazol. Cu toate că nu a fost studiat, rezultate similare sunt așteptate și cu alți inhibitori ai pompei de protoni. Această scădere a expunerii la atazanavir ar putea avea un impact negativ asupra eficacității atazanavir. Mecanismul de interacțiune este solubilitatea scăzută de atazanavir, pe măsură ce pH-ul gastric crește, sub acțiunea inhibitorilor pompei de protoni.	
Antiacide		
Antiacide și medicamente tamponate	Concentrațiile plasmatice reduse de atazanavir pot fi consecința pH-ului gastric crescut dacă antiacidele, inclusiv medicamentele tamponate, sunt administrate în asociere REYATAZ.	REYATAZ trebuie administrat cu 2 ore înainte sau la 1 oră după administrarea antiacidelor sau a medicamentelor tamponate.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ALPHA 1-ADRENERGICI		
Alfuzosin	Potențial pentru apariția de concentrații crescute de alfuzosin care pot determina hipotensiune arterială. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către REYATAZ și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă a alfuzosin cu REYATAZ este contraindicată (vezi pct. 4.3)
ANTICOAGULANTE		
<i>Anticoagulante orale cu acțiune directă (AOAD)</i>		
Apixaban Rivaroxaban	Potențial pentru apariția de concentrații crescute de apixaban și rivaroxaban care pot determina un risc crescut de sângerare. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4/și a gp-P de către REYATAZ/ritonavir. Ritonavir este un inhibitor puternic atât al CYP3A4 cât și al gp-P. REYATAZ este un inhibitor al CYP3A4. Posibila inhibare a activității gp-P de către REYATAZ nu este cunoscută și nu poate fi exclusă.	Administrarea concomitentă de apixaban sau rivaroxaban și REYATAZ cu ritonavir nu este recomandată.
Dabigatran	Potențial pentru apariția de concentrații crescute de dabigatran care pot determina un risc crescut de sângerare. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea gp-P. Ritonavir este un inhibitor puternic al gp-P. Posibila inhibare a gp-P de către REYATAZ nu este cunoscută și nu poate fi exclusă.	Administrarea concomitentă de dabigatran și REYATAZ cu ritonavir nu este recomandată.
Edoxaban	Potențial pentru apariția de concentrații crescute de edoxaban care pot determina un risc crescut de sângerare. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea gp-P de către REYATAZ/ritonavir. Ritonavir este un inhibitor puternic al gp-P. Posibila inhibare a gp-P de către REYATAZ nu este cunoscută și nu poate fi exclusă.	Trebuie exercitată precauție atunci când edoxaban este utilizat împreună cu REYATAZ. Vă rugăm să consultați pct. 4.2 și 4.5 ale RCP-ului pentru edoxaban pentru recomandări privind dozele adecvate de edoxaban la administrarea concomitentă cu inhibitori ai gp-P.
<i>Antagoniști ai vitaminei K</i>		
Warfarină	Administrarea concomitentă cu REYATAZ poate duce la creșterea sau scăderea concentrațiilor de warfarină.	Se recomandă ca Raportul Internațional Normalizat (INR, <i>International Normalised Ratio</i>) să fie monitorizat cu atenție în timpul tratamentului cu REYATAZ, în special la începutul terapiei.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIEPILEPTICE		
Carbamazepină	REYATAZ poate crește concentrațiile plasmatice de carbamazepină ca urmare a inhibării CYP3A4. Din cauza efectului inductor al carbamazepinei, reducerea expunerii la REYATAZ nu poate fi exclusă.	Carbamazepina în asociere cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) este contraindicată din cauza riscului de pierdere a răspunsului virusologic și de dezvoltare a rezistenței (vezi pct. 4.3). Răspunsul virusologic al pacientului trebuie monitorizat atent.
Fenitoină, fenobarbital	Ritonavir poate să scadă concentrațiile plasmatice de fenitoină și/sau fenobarbital ca urmare a inducerii activității CYP2C9 și CYP2C19. Din cauza efectului inductor al fenitoinii/fenobarbitalului, nu poate fi exclusă reducerea expunerii la REYATAZ.	Fenobarbitalul și fenitoina în asociere cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) sunt contraindicate din cauza riscului de pierdere a răspunsului virusologic și de dezvoltare a rezistenței (vezi pct. 4.3). Răspunsul virusologic al pacientului trebuie monitorizat atent.
Lamotrigină	Administrarea concomitentă de lamotrigină și REYATAZ/ritonavir poate să scadă concentrațiile plasmatice de lamotrigină ca urmare a inducerii activității UGT1A4.	Lamotrigina trebuie administrată cu precauție în asociere cu REYATAZ/ritonavir. Dacă este necesar, se monitorizează concentrațiile lamotriginei și se ajustează doza în mod corespunzător.
ANTINEOPLAZICE ȘI IMUNOSUPRESOARE		
<i>Antineoplazice</i>		
Apalutamidă	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inducerea activității CYP3A4 de către apalutamidă și de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) este contraindicată, din cauza potențialului de scădere a concentrației plasmatice de atazanavir și ritonavir cu pierderea ulterioară a răspunsului virusologic și posibila rezistență la clasa inhibitorilor de protează (vezi pct 4.3). În plus, concentrațiile plasmatice de apalutamidă pot fi crescute în cazul administrării concomitente cu atazanavir/ritonavir, având ca rezultat posibilitatea de apariție a evenimentelor adverse grave, inclusiv a crizelor convulsive.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Encorafenib	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă de encorafenib cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) este contraindicată, din cauza potențialului de pierdere a răspunsului virusologic și de dezvoltare a rezistenței, de creștere a concentrației plasmatice de encorafenib și a riscului ulterior de reacții adverse grave, cum ar fi prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.3).
Ivosidenib	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă de ivosidenib cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) este contraindicată, din cauza potențialului de pierdere a răspunsului virusologic și de dezvoltare a rezistenței, creștere a concentrației plasmatice a ivosidenib și a riscului ulterior de reacții adverse grave, cum ar fi prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.3).
Irinotecan	Atazanavir inhibă UGT și poate interfera cu metabolizarea irinotecan, determinând creșterea toxicității acestuia.	Dacă REYATAZ este administrat concomitent cu irinotecan, pacienții trebuie atenți monitorizați pentru evenimentele adverse asociate administrării irinotecan.
<i>Imunosupresoare</i>		
Ciclosporină Tacrolimus Sirolimus	Concentrațiile acestor imunosupresoare pot fi crescute în cazul administrării concomitente de REYATAZ, ca urmare a inhibării activității CYP3A4.	Se recomandă monitorizarea mai frecventă a concentrației terapeutice a acestor medicamente, până când concentrațiile lor plasmatice se stabilizează.
MEDICAMENTE CARDIOVASCULARE		
<i>Antiaritmice</i>		
Amiodaronă, Lidocaină administrată sistemic, Chinidină	Concentrațiile acestor antiaritmice pot fi crescute atunci când se administrează concomitent REYATAZ. Mecanismul de interacțiune dintre amiodaronă sau lidocaină administrată sistemic/atazanavir este reprezentat de inhibarea activității CYP3A. Chinidina are un indice terapeutic mic și este contraindicată, din cauza posibilei inhibări a activității CYP3A de către REYATAZ.	Se impune precauție și, atunci când este posibil, se recomandă monitorizarea concentrațiilor terapeutice. Utilizarea concomitentă a chinidinei este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<i>Blocante ale canalelor de calciu</i>		
Bepridil	REYATAZ nu trebuie utilizat în asociere cu medicamente care sunt substraturi pentru CYP3A4 și au un indice terapeutic mic.	Administrarea concomitentă cu bepridil este contraindicată (vezi pct. 4.3)

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Diltiazem 180 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	ASC pentru diltiazem: ↑125% (↑109% ↑141%) C_{max} pentru diltiazem: ↑98% (↑78% ↑119%) C_{min} pentru diltiazem: ↑142% (↑114% ↑173%) ASC pentru dezacetil-diltiazem: ↑165% (↑145% ↑187%) C_{max} pentru dezacetil-diltiazem: ↑172% (↑144% ↑203%) C_{min} pentru dezacetil-diltiazem: ↑121% (↑102% ↑142%) Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir. A existat o creștere a valorii maxime a intervalului PR comparativ cu cea observată în cazul administrării atazanavir în monoterapie. Administrarea concomitentă a diltiazemului și a REYATAZ/ritonavir nu a fost studiată. Mecanismul de interacțiune al diltiazem/atazanavir este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4.	Se recomandă o reducere cu 50% a dozei inițiale de diltiazem, cu creșterea treptată ulterioară în funcție de necesități și de rezultatele monitorizării ECG.
Verapamil	Concentrațiile serice de verapamil pot fi crescute de REYATAZ, ca urmare a inhibării activității CYP3A4.	Este necesară precauție atunci când verapamil se administrează concomitent cu REYATAZ.
CORTICOSTEROIZI		
Dexametazonă și alți corticosteroizi (toate căile de administrare)	Administrarea concomitentă cu dexametazonă sau alți corticosteroizi care induc CYP3A poate duce la pierderea efectului terapeutic al REYATAZ și la dezvoltarea rezistenței la atazanavir și/sau ritonavir. Trebuie luat în considerare tratamentul cu alți corticosteroizi. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inducerea activității CYP3A4 de către dexametazonă și inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă de corticosteroizi (toate căile de administrare) care sunt metabolizați de CYP3A, în special pentru utilizare pe termen lung, poate crește riscul apariției efectelor sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv sindromul Cushing și supresia suprarenală. Trebuie luat în considerare beneficiul potențial al tratamentului comparativ cu riscul efectelor sistemice ale corticosteroizilor. Pentru administrarea concomitentă a corticosteroizilor administrați pe cale cutanată, sensibili la inhibarea activității CYP3A, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru corticosteroidul în cauză în ceea ce privește afecțiunile sau utilizările care sporesc absorbția sistemică a acestuia.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Propionat de fluticazonă intranazal 50 µg de 4 ori pe zi, timp de 7 zile (ritonavir 100 mg capsule de două ori pe zi) Și Corticosteroizi cu administrare pe cale inhalatorie/nazală	Concentrațiile plasmatice de propionat de fluticazonă au crescut semnificativ, în timp ce concentrațiile plasmatice ale cortizolului intrinsec au scăzut cu aproximativ 86% (interval de încredere 90% 82%-89%). Se poate aștepta apariția unor efecte mai accentuate atunci când propionatul de fluticazonă este inhalat. La pacienții tratați cu ritonavir și la care s-a administrat inhalator sau intranazal propionat de fluticazonă s-au raportat efecte sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv sindrom Cushing și supresie suprarenaliană; acestea pot, de asemenea, să apară și în cazul administrării altor corticosteroizi metabolizați pe calea izoenzimelor 3A ale citocromului P450, de exemplu budesonidă. Nu se cunosc până în prezent efectele expunerii sistemice mari la fluticazonă asupra concentrațiilor plasmatice ale ritonavir. Mecanismul de acțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4. Utilizarea concomitentă a REYATAZ (cu sau fără ritonavir) cu alți corticosteroizi cu administrare pe cale inhalatorie/nazală este de așteptat să producă aceleași efecte.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a REYATAZ/ritonavir cu acești glucocorticoizi metabolizați de către CYP3A4, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul de apariție a efectelor sistemice ale corticosteroizilor (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare reducerea dozei de glucocorticoid și monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice sau trecerea la un alt glucocorticoid care nu este substrat pentru CYP3A4 (de exemplu beclometazonă). Mai mult decât atât, în cazul întreruperii administrării de glucocorticoizi, poate fi necesară reducerea treptată a dozei pentru o perioadă mai lungă de timp. Utilizarea concomitentă a corticosteroizilor cu administrare pe cale inhalatorie/nazală cu a REYATAZ (cu sau fără ritonavir) poate crește concentrațiile plasmatice ale corticosteroizilor cu administrare pe cale inhalatorie/nazală. A se utiliza cu precauție. Luați în considerare alternative la corticosteroizii cu administrare pe cale inhalatorie/nazală, în special pentru utilizarea pe termen lung.
DISFUNCȚIE ERECTILĂ		
<i>Inhibitori ai PDE5</i>		
Sildenafil, tadalafil, vardenafil	Sildenafil, tadalafil și vardenafil sunt metabolizate pe calea CYP3A4. Administrarea concomitentă cu REYATAZ poate determina concentrații crescute ale inhibitorului PDE5 și o creștere a frecvenței evenimentelor adverse asociate cu PDE5, inclusiv hipotensiune arterială, tulburări de vedere și priapism. Mecanismul acestei interacțiuni este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4.	Pacienții trebuie avertizați asupra acestor posibile reacții adverse atunci când se utilizează inhibitori ai PDE5 pentru tratamentul disfuncției erectile în asociere cu REYATAZ (vezi pct. 4.4). Pentru informații suplimentare cu privire la administrarea concomitentă a REYATAZ cu sildenafil vezi, de asemenea, HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ din acest tabel.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiune	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORULUI HORMONULUI DE ELIBERARE A GONADOTROPINEI (GnRH)		
Elagolix	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de creșterea anticipată a expunerii la elagolix în prezența inhibării CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Nu se recomandă utilizarea concomitentă a elagolix 200 mg de două ori pe zi cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) timp de peste 1 lună, din cauza riscului potențial de reacții adverse, cum ar fi pierderea osoasă și creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice. Limitați administrarea concomitentă de elagolix 150 mg o dată pe zi cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) la 6 luni.
INHIBITORI AI KINAZEI		
Fostamatinib	Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Utilizarea concomitentă de fostamatinib cu REYATAZ (cu sau fără ritonavir) poate crește concentrația plasmatică de R406, metabolitul activ al fostamatinibului. Monitorizați toxicitatea expunerii la R406, care are ca rezultat evenimente adverse legate de doză, cum ar fi hepatotoxicitatea și neutropenia. Poate fi necesară reducerea dozei de fostamatinib.
MEDICAMENTE DIN PLANTE		
Sunătoare (Hypericum perforatum)	Utilizarea concomitentă a preparatelor pe bază de sunătoare cu REYATAZ este de așteptat să determine reducerea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale atazanavir. Acest efect se poate datora inducerii activității CYP3A4. Există riscul pierderii efectului terapeutic și dezvoltarea rezistenței (vezi pct. 4.3).	Administrarea concomitentă a REYATAZ cu preparate care conțin sunătoare este contraindicată.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
CONTRACEPTIVE HORMONALE		
Etinilestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru etinilestradiol: ↓19% (↓25% ↓13%) C_{max} pentru etinilestradiol: ↓16% (↓26% ↓5%) C_{min} pentru etinilestradiol: ↓37% (↓45% ↓29%) ASC pentru norgestimat: ↑85% (↑67% ↑105%) C_{max} pentru norgestimat: ↑68% (↑51% ↑88%) C_{min} pentru norgestimat: ↑102% (↑77% ↑131%) În timp ce concentrația etinilestradiolului a fost crescută de administrarea atazanavir în monoterapie, ca urmare a inhibării UGT și CYP3A4 de către atazanavir, efectul net al atazanavir/ritonavir determină o scădere a concentrațiilor de etinilestradiol din cauza efectului inductor al ritonavir. Creșterea expunerii la progestin poate duce la reacții adverse asociate (de exemplu, rezistență la insulină, dislipidemie, acnee și sângerare intermenstruală sub formă de pete), putând afecta astfel complianța la tratament.	Dacă un contraceptiv oral este administrat cu REYATAZ/ritonavir, se recomandă ca acesta să conțină cel puțin 30 µg de etinilestradiol și pacientei să i se reamintească să urmeze strict această schemă de tratament cu contraceptive. Utilizarea concomitentă a REYATAZ/ritonavir cu alte contraceptive hormonale sau contraceptive orale conținând alți progestogeni decât norgestimat nu a fost studiată și, ca urmare, trebuie evitată. Se recomandă o metodă contraceptivă alternativă eficace.
Etinilestradiol 35 µg + noretindronă (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	ASC pentru etinilestradiol: ↑48% (↑31% ↑68%) C_{max} pentru etinilestradiol: ↑15% (↓1% ↑32%) C_{min} pentru etinilestradiol: ↑91% (↑57% ↑133%) ASC pentru noretindronă: ↑110% (↑68% ↑162%) C_{max} pentru noretindronă: ↑67% (↑42% ↑196%) C_{min} pentru noretindronă: ↑262% (↑157% ↑409%) Creșterea expunerii la progestin poate duce la reacții adverse asociate (de exemplu, rezistență la insulină, dislipidemie, acnee și sângerare intermenstruală sub formă de pete), putând afecta astfel complianța la tratament.	
MEDICAMENTE CARE MODIFICĂ PROFILUL LIPIDIC		
<i>Inhibitori de HMG-CoA reductază</i>		
Simvastatină Lovastatină	Metabolizarea simvastatinei și a lovastatinei este dependentă de CYP3A4, iar asocierea cu REYATAZ poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora.	Este contraindicată utilizarea concomitentă de simvastatină sau lovastatină cu REYATAZ din cauza creșterii riscului de apariție a miopatiei inclusiv al rabdmiolizei (vezi pct. 4.3).

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Atorvastatină	Riscul apariției miopatiei inclusiv al rabdomiolizei poate fi de asemenea crescut de atorvastatină, care este metabolizată pe calea CYP3A4.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de atorvastatină cu REYATAZ. În cazul în care utilizarea atorvastatinei este considerată strict necesară, trebuie administrată doza cea mai mică posibil de atorvastatină cu monitorizare atentă din punct de vedere al siguranței (vezi pct. 4.4).
Pravastatină Fluvastatină	Deși nu s-a studiat, există un potențial de creștere a expunerii la pravastatină sau fluvastatină atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu inhibitori de protează. Pravastatina nu este metabolizată pe calea citocromului CYP3A4. Fluvastatina este parțial metabolizată pe calea citocromului CYP2C9.	Este necesară precauție.
<i>Alte medicamente care modifică profilul lipidic</i>		
Lomitapidă	Metabolizarea lomitapidei este strâns dependentă de CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu REYATAZ cu ritonavir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice.	Administrarea concomitentă de lomitapidă și REYATAZ cu ritonavir este contraindicată, din cauza unui posibil risc de creștere marcată a concentrațiilor serice ale transaminazelor și de hepatotoxicitate (vezi pct. 4.3).
AGONIȘTI BETA-ADRENERGICI CU ADMINISTRARE INHALATORIE		
Salmeterol	Administrarea concomitentă cu REYATAZ poate determina concentrații crescute de salmeterol și creșterea reacțiilor adverse asociate salmeterolului. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Administrarea concomitentă de salmeterol cu REYATAZ nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
OPIOIDE		
Buprenorfină, administrată o dată pe zi, doză de întreținere stabilă (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asocieră cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	ASC pentru buprenorfină: ↑67% C _{max} pentru buprenorfină: ↑37% C _{min} pentru buprenorfină: ↑69% ASC pentru norbuprenorfină: ↑105% C _{max} pentru norbuprenorfină: ↑61% C _{min} pentru norbuprenorfină: ↑101% Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 și UGT1A1. Concentrațiile de atazanavir (în cazul administrării în asocieră cu ritonavir) nu au fost influențate semnificativ.	Administrarea concomitentă cu REYATAZ și ritonavir impune monitorizarea clinică pentru sedare și efecte cognitive. Poate fi luată în considerare reducerea dozei de buprenorfină.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Metadonă, doză de întreținere stabilă (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	Nu a fost observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de metadonă. Deoarece doza scăzută de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) nu a demonstrat niciun efect semnificativ asupra concentrației de metadonă, nu se așteaptă nicio interacțiune în cazul în care metadonă este administrată concomitent cu REYATAZ.	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul în care metadonă este administrată concomitent cu REYATAZ.
HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ PULMONARĂ		
<i>Inhibitori ai PDE5</i>		
Sildenafil	Administrarea concomitentă cu REYATAZ poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale inhibitorului PDE5 și creșterea reacțiilor adverse asociate cu inhibitorul PDE5. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și/sau ritonavir.	Nu a fost stabilită o doză sigură și eficace pentru sildenafil în asociere cu REYATAZ, atunci când se utilizează pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Sildenafil este contraindicat atunci când se utilizează pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).
SEDATIVE		
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam și triazolam sunt metabolizate în proporție mare pe calea CYP3A4. Administrarea concomitentă cu REYATAZ poate determina o creștere importantă a concentrației acestor benzodiazepine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă în cazul administrării concomitente de REYATAZ cu benzodiazepine. Pe baza datelor referitoare la alți inhibitori ai CYP3A4, concentrațiile plasmatice ale midazolam sunt de așteptat să fie semnificativ mai mari atunci când midazolam este administrat oral. Datele referitoare la utilizarea concomitentă a midazolam parenteral cu alți inhibitori de protează sugerează o posibilă creștere de 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolam.	Administrarea concomitentă de REYATAZ cu triazolam sau cu midazolam pe cale orală este contraindicată (vezi pct. 4.3), iar administrarea concomitentă de REYATAZ cu midazolam pe cale parenterală se va face cu prudență. Dacă REYATAZ este administrat concomitent cu midazolam parenteral, aceasta se va realiza într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau în condiții similare, în care se asigură monitorizarea clinică atentă și tratamentul medical adecvat în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam, în special dacă se administrează mai mult de o singură doză de midazolam.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Conform unui număr moderat de date (între 300-1 000 de rezultate obținute din sarcini) privind gravidele, nu s-au evidențiat efecte malformative ale atazanavir. Studiile la animale nu au evidențiat

efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Se poate avea în vedere utilizarea REYATAZ în timpul sarcinii doar dacă beneficiile terapeutice justifică riscul potențial.

În studiul clinic AI424-182, REYATAZ/ritonavir (300/100 mg sau 400/100 mg) în asociere cu zidovudină/lamivudină a fost administrat la 41 de gravide în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină. Șase din 20 (30%) de femei cărora li s-a administrat REYATAZ/ritonavir 300/100 mg și 13 din 21 (62%) de femei cărora li s-a administrat REYATAZ/ritonavir 400/100 mg au prezentat hiperbilirubinemie de gradul 3-4. Nu au existat cazuri de acidoză lactică observate în studiul clinic AI424-182.

Studiul a evaluat 40 de sugari cărora li s-a administrat tratament antiretroviral profilactic (care nu a inclus REYATAZ) și au fost negativi pentru ADN HIV-1 în momentul nașterii și/sau în primele 6 luni postpartum. Trei din 20 de sugari (15%) născuți de femei tratate cu REYATAZ/ritonavir 300/100 mg și patru din 20 de sugari (20%) născuți de femei tratate cu REYATAZ/ritonavir 400/100 mg au prezentat hiperbilirubinemie de gradul 3-4. Nu au existat dovezi de icter patologic, iar la șase din cei 40 de sugari din acest studiu s-a administrat fototerapie timp de maximum 4 zile. Nu s-au raportat cazuri de icter nuclear la nou-născuți.

Pentru recomandări privind doza vezi pct. 4.2, iar pentru date de farmacocinetică vezi pct. 5.2.

Nu se cunoaște dacă administrarea de REYATAZ la mame în timpul sarcinii va exacerba hiperbilirubinemia fiziologică și va determina icter nuclear la nou-născuți și sugari. În perioada prenatală, trebuie luată în considerare monitorizarea suplimentară.

Alăptarea

Atazanavir a fost detectat în laptele uman. Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copii.

Fertilitatea

Într-un studiu non-clinic privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolani, atazanavir a modificat estrul fără efecte asupra împerecherii sau fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie informați că s-a raportat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu scheme terapeutice care includ REYATAZ (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

S-a evaluat profilul de siguranță al administrării REYATAZ în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, în cadrul unor studii clinice controlate la 1806 pacienți adulți cărora li s-a administrat REYATAZ 400 mg o dată pe zi (1151 pacienți, 52 săptămâni durată mediană și 152 săptămâni durată maximă) sau REYATAZ 300 mg cu ritonavir 100 mg o dată pe zi (655 pacienți, 96 săptămâni durată mediană și 108 săptămâni durată maximă).

Reacțiile adverse au fost concordante între pacienții la care s-a administrat REYATAZ 400 mg o dată pe zi, și cei la care s-a administrat REYATAZ 300 mg cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, excepție făcând icterul și concentrațiile plasmatice crescute de bilirubină totală care s-au raportat mai frecvent în cazul administrării asocierii dintre REYATAZ și ritonavir.

La pacienții la care s-a administrat REYATAZ 400 mg o dată pe zi sau REYATAZ 300 mg cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, singurele reacții adverse, de orice severitate, raportate foarte frecvent și pentru care există cel puțin o relație posibilă de cauzalitate între apariția acestora și administrarea schemelor

terapeutice care includ REYATAZ și unul sau mai mulți INRT, au fost greața (20%), diareea (10%) și icterul (13%). La pacienții la care s-au administrat 300 mg REYATAZ și 100 mg ritonavir, frecvența icterului a fost de 19%. În majoritatea acestor cazuri, s-a raportat apariția icterului în decursul primelor câteva zile până la câteva luni, după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

În timpul supravegherii după punerea pe piață, la pacienții infectați cu HIV tratați cu atazanavir, cu sau fără ritonavir în asociere, a fost raportată boală renală cronică. Un mare studiu observațional prospectiv, a arătat o asociere între o incidență crescută a bolii renale cronice și expunerea cumulativă la scheme terapeutice care conține atazanavir/ritonavir, la pacienții infectați cu HIV cu o valoare a RFG_e (rată estimată a filtrării glomerulare) inițial normală. Această asociere a fost observată independent de expunerea la tenofovir disoproxil. Monitorizarea periodică a funcției renale a pacienților trebuie menținută pe toată durata tratamentului (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Evaluarea reacțiilor adverse la REYATAZ se bazează pe datele de siguranță provenite din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	mai puțin frecvente: hipersensibilitate
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	mai puțin frecvente: scădere ponderală, creștere ponderală, anorexie, creșterea apetitului alimentar
<i>Tulburări psihice:</i>	mai puțin frecvente: depresie, dezorientare, anxietate, insomnie, tulburări ale somnului, vise neobișnuite
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	frecvente: cefalee; mai puțin frecvente: neuropatie periferică, sincopă, amnezie, amețeli, somnolență, disgeuzie
<i>Tulburări oculare:</i>	frecvente: icter ocular
<i>Tulburări cardiace:</i>	mai puțin frecvente: torsada vârfurilor ^a ; rare: prelungirea intervalului QTc ^a , edeme, palpitații
<i>Tulburări vasculare:</i>	mai puțin frecvente: hipertensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	mai puțin frecvente: dispnee
<i>Tulburări gastrointestinale:</i>	frecvente: vărsături, diaree, durere abdominală, greață, dispepsie; mai puțin frecvente: pancreatită, gastrită, distensie abdominală, stomatită aftoasă, flatulență, xerostomie
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	frecvente: icter; mai puțin frecvente: hepatită, colelitiază ^a , colestază ^a ; rare: hepatosplenomegalie, colecistită ^a
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	frecvente: erupție cutanată tranzitorie; mai puțin frecvente: eritem polimorf ^{a,b} , erupții cutanate toxice ^{a,b} , erupții cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) ^{a,b} , angioedem ^a , urticarie, alopecie, prurit; rare: sindrom Stevens-Johnson ^{a,b} , erupție cutanată veziculo-buloasă, eczemă, vasodilatație
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	mai puțin frecvente: atrofie musculară, artralgie, mialgie; rare: miopatie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	mai puțin frecvente: nefrolitiază, hematurie, proteinurie, polakiurie, nefrită interstițială, boală renală cronică ^a ; rare: durere renală

<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului:</i>	mai puțin frecvente: ginecomastie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	frecvente: fatigabilitate; mai puțin frecvente: durere toracică, stare generală de rău, febră, astenie; rare: tulburări de mers

^a Aceste reacții adverse au fost identificate prin supraveghere după punerea pe piață. Cu toate acestea, frecvențele au fost estimate printr-un calcul statistic, pe baza numărului total de pacienți expuși la REYATAZ în studii clinice randomizate, controlate și în alte studii clinice disponibile (n = 2 321).

^b Vezi descrierea reacțiilor adverse selectate pentru mai multe detalii.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La pacienții infectați cu HIV, cu imunodeficiență severă, poate să apară o reacție inflamatorie în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), determinată de germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori de risc generali dovediți, boală HIV în stadiu avansat sau după expunere îndelungată la terapia antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Erupții cutanate tranzitorii și sindroame asociate

Erupțiile cutanate tranzitorii sunt, în general, erupții maculo-papulare ușoare până la moderate, care apar în primele 3 săptămâni de la inițierea tratamentului cu REYATAZ.

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), eritemul polimorf, erupțiile cutanate toxice și erupțiile cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) au fost raportate în asociere cu utilizarea REYATAZ (vezi pct. 4.4).

Modificări ale testelor de laborator

Cele mai frecvente modificări ale testelor de laborator, la pacienții la care se administrează scheme terapeutice care conțin REYATAZ și unul sau mai mulți INRT, au fost creșterea bilirubinemiei totale raportată predominant ca bilirubină indirectă (neconjugată) crescută (87% Grad 1, 2, 3 sau 4). Gradul 3 sau 4 de creștere a bilirubinemiei totale a fost semnalat la 37% (6% Grad 4). Dintre pacienții anterior tratați cu 300 mg REYATAZ o dată pe zi împreună cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, pentru o durată mediană de 95 de săptămâni, 53% au prezentat gradele 3-4 de creștere a bilirubinemiei totale. Dintre pacienții netratați anterior și cărora li s-a administrat 300 mg REYATAZ o dată pe zi împreună cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, pentru o durată mediană de 96 de săptămâni, 48% au prezentat gradele 3-4 de creștere a bilirubinemiei totale (vezi pct. 4.4).

Alte modificări ale testelor de laborator exprimate clinic (Gradele 3 sau 4) s-au raportat la $\geq 2\%$ din pacienții la care se administrează scheme terapeutice care conțin REYATAZ și unul sau mai mulți INRT: concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei (7%), concentrație serică crescută a alaninaminotransferazei / transaminazei glutam-piruvate (ALT/TGP) (5%), neutropenie (5%), concentrație serică crescută a aspartataminotransferazei / transaminazei glutam-oxaloacetice (AST/TGO) (3%), concentrație plasmatică crescută a lipazei (3%).

Două procente din pacienții tratați cu REYATAZ au prezentat concomitent creșteri de Grad 3-4 ale ALT/AST și de Grad 3-4 ale bilirubinei totale.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic, studiul AI424-020, pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și mai puțin de 18 ani care au administrat medicamentul sub formă de pulbere orală sau capsule au prezentat o durată medie a tratamentului cu REYATAZ de 115 săptămâni. Profilul de siguranță în acest studiu a fost, în general, comparabil cu cel observat la adulți. Atât blocul atrioventricular asimptomatic de gradul 1 (23%), cât și de gradul 2 (1%) au fost raportate la copii și adolescenți. Cea mai frecventă modificare a testelor de laborator raportată la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat REYATAZ a fost creșterea bilirubinemiei totale ($\geq 2,6$ ori LSVN, gradul 3-4), care a apărut la 45% dintre pacienți.

În studiile clinice AI424-397 și AI424-451, durata medie a tratamentului cu REYATAZ pulbere orală la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și mai puțin de 11 ani, a fost de 80 săptămâni. Nu au fost raportate decese. Profilul de siguranță în aceste studii a fost în general comparabil cu cel observat în studiile anterioare la copii, adolescenți și adulți. Cele mai frecvente modificări ale testelor de laborator raportate la pacienții copii cărora li s-a administrat REYATAZ pulbere orală au fost creșterea bilirubinemiei totale ($\geq 2,6$ ori LSVN, gradul 3-4, 16%) și creșterea amilazei (grad 3 -4; 33%), în general de origine non-pancreatică. În aceste studii, creșteri ale nivelurilor ALT au fost raportate mai frecvent la copii și adolescenți decât la adulți.

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți infectați concomitent cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C

Dintre 1151 pacienți la care s-a administrat atazanavir 400 mg o dată pe zi, 177 au avut concomitent infecție cronică cu virusul hepatitic B sau C, iar dintre 655 pacienți la care s-a administrat atazanavir 300 mg o dată pe zi și ritonavir 100 mg o dată pe zi, 97 pacienți au avut concomitent infecție cronică cu virusul hepatitic B sau C. Pacienții cu infecție concomitentă au prezentat mai mult creșteri ale concentrațiilor serice inițiale ale transaminazelor hepatice decât cei fără hepatite virale cronice. Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește creșterea bilirubinemiei între acești pacienți și cei fără hepatită virală. Frecvența hepatitei emergente tratamentului sau creșterile concentrațiilor transaminazelor hepatice la pacienții cu infecție concomitentă, a fost comparabilă între REYATAZ și schemele de tratament comparator (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența dobândită la om în cazul supradozajului acut cu REYATAZ este limitată. S-au administrat la voluntari sănătoși doze unice până la 1200 mg fără a se observa apariția reacțiilor adverse simptomatice. În cazul administrării dozelor mari, care determină expuneri mari la medicament, s-au observat: icter datorat hiperbilirubinemiei indirecte (neconjugate) (fără modificări asociate ale testelor funcției hepatice) sau alungirea intervalului PR (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tratamentul supradozajului cu REYATAZ constă în tratament general suportiv, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și a electrocardiografei (ECG) și în supravegherea stării clinice a pacientului. Dacă se indică, trebuie realizată eliminarea atazanavir neabsorbit prin provocarea vărsăturilor sau prin lavaj gastric. Administrarea de cărbune activat poate ajuta la eliminarea medicamentului neabsorbit. Nu există un antidot specific care poate fi utilizat în tratamentul supradozajului cu REYATAZ. Deoarece atazanavir este metabolizat preponderent de către ficat și se leagă în proporție foarte mare de proteinele plasmaticе, este puțin probabil ca dializa să fie efecace pentru eliminarea acestui medicament.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, inhibitori de proteaze, codul ATC: J05AE08

Mecanism de acțiune

Atazanavir este un inhibitor al proteazei (IP) azapeptide HIV-1. Medicamentul inhibă selectiv procesele specifice virale ale proteinei virale Gag-Pol în celule infectate cu HIV-1, ceea ce previne formarea virionilor maturi și infectarea altor celule.

Activitate antivirală in vitro: atazanavir prezintă activitate anti-HIV-1 (incluzând toate subtipurile testate) și anti-HIV-2 pe culturi de celule.

Rezistență

Tratamentul antiretroviral la pacienții adulți netratați anterior

În studiile clinice, la pacienții netratați anterior cu terapie antiretrovirală, tratați cu atazanavir neactivat, substituția I50L, uneori în asociere cu o modificare a A71V reprezintă semnătura substituției care determină rezistență la atazanavir. Nivelurile rezistenței la atazanavir au crescut de la 3,5 la 29 ori fără o dovadă de existență a rezistenței încrucișate fenotipice la alți IP. În studiile clinice la pacienții netratați anterior cu terapie antiretrovirală, tratați cu atazanavir activat, substituția I50L nu a apărut la niciun pacient fără substituții inițiale IP. Substituția N88S a fost rareori observată la pacienții cu eșec virusologic la atazanavir (cu sau fără ritonavir). În timp ce poate contribui la scăderea sensibilității la atazanavir, dacă survine în asociere cu alte substituții la nivelul proteazei, în studiile clinice, N88S singură nu duce întotdeauna la rezistență fenotipică la atazanavir sau nu are un impact constant asupra eficacității clinice

Tabelul 3: Substituții de novo la pacienții netratați anterior cu terapie antiretrovirală, cu eșec la terapia cu atazanavir + ritonavir (Studiul 138, 96 săptămâni)

Frecvența	Substituții IP de novo (n = 26) ^a
> 20%	niciuna
10-20%	niciuna

^a Numărul pacienților cu genotipuri perechi clasificați ca eșecuri virusologice (ARN HIV $\geq$ 400 copii/ml).

Substituția M184I/V a apărut la 5/26 pacienți cu eșec virusologic la REYATAZ/ritonavir și respectiv 7/26 pacienți cu eșec virusologic la lopinavir/ritonavir.

Tratamentul antiretroviral la pacienții adulți tratați anterior

La pacienții din Studiile 009, 043 și 045 cărora li s-a efectuat anterior tratament antiretroviral, la 100 izolate obținute de la cei clasificați ca eșec terapeutic în cazul efectuării tratamentelor care includ fie atazanavir, fie atazanavir + ritonavir sau atazanavir + saquinavir, s-a observat dezvoltarea rezistenței la atazanavir. Din 60 izolate obținute de la pacienți tratați fie cu atazanavir, fie cu atazanavir + ritonavir, 18 (30%) au prezentat fenotipul I50L descris anterior la pacienții netratați anterior.

Tabelul 4: Substituții de novo la pacienții tratați anterior cu terapie antiretrovirală, cu eșec la terapia cu atazanavir + ritonavir (Studiul 045, 48 săptămâni)

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

^a Numărul pacienților cu genotipuri perechi clasificați ca eșecuri virusologice (ARN HIV $\geq$ 400 copii/ml).

^b Zece pacienți au avut rezistență fenotipică inițială la atazanavir + ritonavir (variație [FC] > 5,2). Susceptibilitatea FC în celulele de cultură relativ la referința tip sălbatic a fost măsurată folosind PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, SUA)

În Studiul 045, la populația tratată anterior cu terapie antiretrovirală, niciuna dintre substituțiile de novo (vezi Tabelul 4) nu sunt specifice pentru atazanavir și nu pot reflecta reapariția rezistenței arhivate la atazanavir + ritonavir.

Rezistența la pacienții cărora li s-a efectuat anterior tratament antiretroviral poate să apară prin acumularea substituțiilor majore și minore descrise anterior ca fiind implicate în determinarea rezistenței la inhibitorii de protează.

Rezultate clinice

La pacienții adulți cărora nu li s-a efectuat anterior tratament antiretroviral

Studiul 138 este un studiu internațional, randomizat, deschis, multicentric, prospectiv, la 883 pacienți netratați anterior cu tratamentul antiretroviral, care a comparat asocierea REYATAZ/ritonavir (300 mg/100 mg o dată pe zi), cu cea a asocierii lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg de două ori pe zi), fiecare în combinație cu o doză fixă de fumarat de tenofovir disoproxil/emtricitabină (comprimate de 300 mg/200 mg o dată pe zi). Brațul cu REYATAZ/ritonavir a demonstrat eficacitate antivirală similară (non-inferioară) comparativ cu brațul lopinavir/ritonavir, după cum este evaluat prin proporția de pacienți cu ARN HIV < 50 copii/ml la Săptămâna 48 (Tabelul 5).

Analiza datelor pe parcursul celor 96 săptămâni de tratament a demonstrat durabilitatea activității antivirale (Tabelul 5).

Numărul mediu inițial de celule CD4 a fost de 214 celule/mm³ (interval: 2 la 810 celule/mm³) și ARN HIV-1 plasmatic inițial mediu a fost 4,94 log₁₀ copii/ml (interval 2,6 la 5,88 log₁₀ copii/ml). Brațul REYATAZ/ritonavir a demonstrat eficacitatea antivirală similară (non-inferioară) comparativ cu brațul lopinavir/ritonavir, fapt cuantificat prin proporția de subiecți cu ARN HIV < 50 copii/ml la Săptămâna 48: 78% dintre subiecții tratați cu REYATAZ/ritonavir, comparativ cu 76% dintre cei tratați cu lopinavir/ritonavir (diferența estimată între ATV/RTV-LPV/RTV: 1.7% [Î de 95% -3,8%, 7,1%], conform unei definiții a răspunsului de tip CVR, NC = F [răspuns virusologic confirmat, nefinalizare a tratametului = eșec la tratament])

În cadrul unei analize prevăzute în protocol din care au fost excluși pacienții care nu au finalizat tratamentul (și anume pacienții care au întrerupt tratamentul înainte de evaluarea ARN HIV din Săptămâna 48) și pacienții cu abateri majore de la protocol, proporția pacienților cu ARN HIV < 50 copii/ml la Săptămâna 48 a fost de 86% (338/392) în brațul cu REYATAZ/ritonavir și de 89% (332/372) în cel cu lopinavir/ritonavir (diferența estimată între ATV/RTV-LPV/RTV: -3% [Î de 95% -7,6%, 1,5%]).

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate în Studiul 138^a

Parametru	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg o dată pe zi) n = 440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg de două ori pe zi) n = 440	
	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Săptămâna 48	Săptămâna 96
ARN HIV < 50 copii/ml, %				
Toți pacienții ^d	78	74	76	68
Diferență estimată [Î 95%] ^d	Săptămâna 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Săptămâna 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analiza per protocol ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Diferență estimată ^e [Î 95%]	Săptămâna 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Săptămâna 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
ARN HIV < 50 copii/ml, % după Caracteristicile Inițiale ^d				
ARN HIV < 100000 copii/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100000 copii/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
Numărul de CD4 < 50 celule/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 până la < 100 celule/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 până la < 200 celule/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 celule/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
Modificarea medie a valorilor ARN HIV față de situația inițială, log ₁₀ copii/ml				
Toți pacienții	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de situația inițială, celule/mm ³				
Toți pacienții	203 (n = 370)	268(n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
Modificarea medie a numărului CD4 față de situația inițială, celule/mm ³ pe baza caracteristicilor inițiale				
ARN HIV < 100000 copii/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100000 copii/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a Numărul mediu inițial de celule CD4 a fost de 214 celule/mm³ (interval 2 la 810 celule/mm³) și ARN HIV-1 plasmatic inițial mediu a fost 4,94 log₁₀ copii/ml (interval 2,6 la 5,88 log₁₀ copii/ml)

^b REYATAZ/RTV cu fumarat de tenofovir disoproxil/emtricitabină (doză fixă 300 mg/200 mg, comprimate, o dată pe zi).

^c Lopinavir/RTV cu fumarat de tenofovir disoproxil/emtricitabină (doză fixă 300 mg/200 mg, comprimate, o dată pe zi).

^d Analiza în intenție de tratament, cu valorile lipsă fiind considerate eșecuri.

^e Analiza per protocol: Excluzând pacienții care nu au terminat studiul și pacienții cu deviații majore de la protocol.

^f Numărul de pacienți evaluabili.

La pacienții adulți tratați anterior cu terapie antiretrovirală

Studiul 045 este un studiu randomizat, multicentric care compară administrarea REYATAZ/ritonavir (300/100 mg o dată pe zi) și administrarea REYATAZ/saquinavir (400/1200 mg o dată pe zi) cu administrarea lopinavir + ritonavir (400/100 mg doze fixe asociate de două ori pe zi), fiecare în asociere cu fumarat de tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.5 și 4.8) și un INRT, la pacienți cu eșec virusologic la două sau mai multe scheme de tratament care conțin cel puțin un IP, un INRT și un INNRT. Pentru pacienții randomizați, timpul mediu de expunere anterioară la antiretrovirale a fost de 138 săptămâni pentru IP, 281 săptămâni pentru INRT și 85 săptămâni pentru INNRT. La momentul inițial, 34% dintre pacienții au primit un IP și 60% dintre ei au primit un INNRT. Cincisprezece din 120 (13%) pacienți din brațul de tratament REYATAZ + ritonavir și 17 din 123 (14%) pacienți din brațul de tratament lopinavir + ritonavir au prezentat patru sau mai multe substituții IP L10, M46, I54, V82, I84 și L90. Treizeci și două procente dintre pacienții din studiu au avut o tulpină virală cu mai puțin de două substituții care privesc INRT.

Criteriul principal final de evaluare a fost diferența medie în funcție de timp a modificării valorilor ARN HIV față de valoarea inițială pe parcursul celor 48 săptămâni (Tabelul 6).

Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate la Săptămâna 48^a și la Săptămâna 96 (Studiul 045)

Parametru	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg o dată pe zi) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg de două ori pe zi) n = 123		Diferența medie în funcție de timp ATV/RTV-LPV/RTV [ÎI 97,5% ^d]	
	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Săptămâna 48	Săptămâna 96
Modificarea medie a valorilor ARN HIV față de situația inițială, log₁₀ copii/ml						
Toți pacienții	-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]
ARN HIV < 50 copii/ml, %^f (pacienți care au răspuns la tratament/evaluabili)						
Toți pacienții	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
ARN HIV < 50 copii/ml pe baza substituțiilor IP inițiale selectate,^{f,g} % (pacienți care au răspuns la tratament/evaluabili)						
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
Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de situația inițială, celule/mm³						
Toți pacienții	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

^a Numărul inițial mediu de celule CD4 a fost 337 celule/mm³ (interval: 14 - 1 543 celule/mm³), iar concentrația plasmatică inițială medie a ARN HIV-1 a fost 4,4 log₁₀ copii/ml (interval: 2,6 - 5,88 log₁₀ copii/ml).

^b ATV/RTV cu fumarat de tenofovir disoproxil/emtricitabină (doză fixă 300 mg/200 mg comprimate o dată pe zi).

^c LPV/RTV cu fumarat de tenofovir disoproxil/emtricitabină (doză fixă 300 mg/200 mg comprimate o dată pe zi).

^d Interval de încredere.

^e Numărul de pacienți evaluabili.

^f Analiza în intenție de tratament, cu valori lipsă considerate ca eșecuri. Pacienții care au răspuns la tratamentul cu LPV/RTV care au terminat tratamentul înainte de Săptămâna 96 sunt excluși din analiza Săptămânii 96. Proporția pacienților cu ARN HIV < 400 copii/ml a fost 53% și 43% pentru ATV/RTV și 54% și 46% pentru LPV/RTV la Săptămânile 48 și respectiv 96.

^g Substituțiile selectate includ orice modificare la pozițiile L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, și L90 (0-2, 3, 4 sau mai multe) la momentul inițial.

NA = nu se aplică.

Pe parcursul celor 48 săptămâni de tratament, modificările medii față de momentul inițial ale concentrațiilor ARN HIV pentru REYATAZ + ritonavir și lopinavir + ritonavir au fost similare (non-inferioare). S-au obținut rezultate concordante cu metoda de analiză ultima observație extrapolată (diferență în funcție de timp de 0,11, interval de încredere 97,5% [-0,15, 0,36]). În urma analizei tratamentului aplicat, excluzând valorile lipsă, proporția pacienților cu ARN HIV < 400 copii/ml (< 50 copii/ml) în brațul REYATAZ + ritonavir și în brațul lopinavir + ritonavir a fost de 55% (40%) și, respectiv, 56% (46%).

Pe parcursul celor 96 de săptămâni de tratament modificările medii ale ARN HIV față de valoarea inițială pentru REYATAZ + ritonavir și pentru lopinavir + ritonavir, au îndeplinit criteriile de non-inferioritate pe baza cazurilor observate. S-au obținut rezultate concordante cu metoda de analiză ultima observație extrapolată. În urma analizei tratamentului aplicat, excluzând valorile lipsă, proporția pacienților cu ARN HIV < 400 copii/ml (< 50 copii/ml) pentru REYATAZ + ritonavir era de 84% (72%) și pentru lopinavir + ritonavir era de 82% (72%). Este important de menționat faptul că la momentul analizei din săptămâna 96, 48% dintre pacienți au rămas în studiu.

S-a demonstrat că asocierea REYATAZ + saquinavir este inferioară celei lopinavir + ritonavir.

Copii și adolescenți

Studii clinice cu REYATAZ capsule la copii și adolescenți

Evaluarea parametrilor farmacocinetici, a siguranței, tolerabilității și eficacității REYATAZ se bazează pe datele din studiul clinic AI424-020, deschis, multicentric, efectuat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 21 ani. În general, în acest studiu, 182 copii și adolescenți (81 netratați anterior

cu terapie antiretrovirală și 101 tratați anterior cu terapie antiretrovirală) au primit REYATAZ (capsule sau pulbere) o dată pe zi, cu sau fără ritonavir, în asociere cu două INRT.

Datele clinice obținute din acest studiu nu sunt adecvate pentru a susține utilizarea atazanavir (cu sau fără ritonavir) la copii cu vârsta sub 6 ani.

Datele de eficacitate observate la cei 41 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani cărora li s-a administrat REYATAZ capsule cu ritonavir sunt prezentate în Tabelul 7. Pentru pacienții copii și adolescenți netratați anterior cu terapie antiretrovirală, valoarea medie a numărului de celule CD4 la momentul inițial a fost de 344 celule/mm³ (interval: 2 - 800 celule/mm³) și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,67 log₁₀ copii/ml (interval: 3,70 - 5,00 log₁₀ copii/ml). Pentru pacienții copii și adolescenți tratați anterior cu tratament antiretroviral, valoarea medie a numărului de celule CD4 la momentul inițial a fost de 522 celule/mm³ (interval: 100-1 157 celule/mm³) și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost 4,09 log₁₀ copii/ml (interval: 3,28 - 5,00 log₁₀ copii/ml).

Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate (pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani) la săptămâna 48 (studiul AI424-020)

Parametru	Tratament antiretroviral la pacienți netratați anterior REYATAZ Capsule/ritonavir (300 mg/100 mg o dată pe zi) n = 16	Tratament antiretroviral la pacienții tratați anterior REYATAZ Capsule/ritonavir (300 mg/100 mg o dată pe zi) n = 25
ARN HIV < 50 copii/ml, %^a		
Toți pacienții	81 (13/16)	24 (6/25)
ARN HIV < 400 copii/ml, %^a		
Toți pacienții	88 (14/16)	32 (8/25)
Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de situația inițială, celule/mm³		
Toți pacienții	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
ARN HIV < 50 copii/ml pe baza substituțiilor IP inițiale selectate,^c % (pacienți care au răspuns la tratament/evaluabili^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Analiza în intenție de tratament, cu valori lipsă considerate ca eșecuri.

^b Numărul de pacienți evaluabili.

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

^d Include pacienții cu date de rezistență inițiale.

NA = nu se aplică.

Studii clinice cu REYATAZ pulbere orală la copii și adolescenți

Evaluarea farmacocineticii, a siguranței, tolerabilității și răspunsului virusologic la tratamentul cu REYATAZ pulbere orală a avut la bază datele din două studii clinice multiceentrice, cu design deschis.

- AI424-397 (PRINCE I): efectuat la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 6 ani
- AI424-451 (PRINCE II): efectuat la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 11 ani

În cadrul acestor studii, 155 de pacienți (59 netratați anterior cu antiretrovirale și 96 care primiseră terapie antiretrovirală anterior) au primit o dată pe zi REYATAZ pulbere orală și ritonavir în asociere cu doi INRT.

Criteriile de includere în ambele studii prevedeau ca pacienții netratați anterior să aibă sensibilitate genotipică la REYATAZ și cei doi INRT, iar cei tratați anterior să aibă sensibilitate genotipică și fenotipică la REYATAZ și la cel puțin 2 INRT, documentată la screening. Pacienții expuși doar la antiretrovirale *in utero* sau intrapartum au fost considerați netratați anterior. Pacienții care primiseră REYATAZ sau REYATAZ/ritonavir pe orice perioadă anterioară înrolării în studiu sau care au avut în trecut un eșec al tratamentului cu unul sau mai mulți inhibitori de protează, rezistenți la inhibitori de protează sau care au evidențiat semne de anomalii cardiace preexistente, au fost excluși din studii. Rezistența la inhibitor de proteaze a fost definită ca rezistență genotipică la atazanavir sau la oricare dintre componentele INRT pe baza criteriului 1) orice mutații majore: I50L, I84V, N88S și pe baza criteriului 2) ≥ 2 a următoarele mutații minore sau rezistente: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

În săptămâna 48, în studiu erau incluși 134 pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 luni și 11 ani care primiseră REYATAZ pulbere orală împreună cu ritonavir și care au fost evaluați pentru determinarea eficacității tratamentului. Aceste date sunt prezentate în tabelul 8. În cazul pacienților pediatrici netratați anterior, valoarea medie a numărului de celule CD4 la momentul inițial a fost de 930 celule/mm³ (interval: 46 - 2 291 celule/mm³) și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,81 log₁₀ copii/ml (interval: 3,4 – 5,9 log₁₀ copii/ml). În cazul celor tratați anterior, valoarea medie a numărului de celule CD4 la momentul inițial a fost de 1 441 celule/mm³ (interval: 84 - 5 703 celule/mm³) și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,67 log₁₀ copii/ml (interval: 2,0 – 5,9 log₁₀ copii/ml).

Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate pentru tratamentul sub formă de pulbere orală (pacienți pediatrici cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutate corporală de minimum 5 kg) la săptămâna 48 (studiile AI424-397 și AI424-451)

Parametru	Pacienți netratați anterior REYATAZ pulbere/ritonavir n = 52	Pacienți tratați anterior REYATAZ pulbere/ritonavir n = 82
ARN HIV < 50 copii/ml, %^a		
cel puțin 5 kg până la < 10 kg (REYATAZ 150 și 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
cel puțin 10 kg până la < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
cel puțin 15 kg până la < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
cel puțin 25 kg până la < 35 kg	-	50,0 (1/2)
ARN HIV < 400 copii/ml, %^a		
cel puțin 5 kg până la < 10 kg (REYATAZ 150 și 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
cel puțin 10 kg până la < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
cel puțin 15 kg până la < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
cel puțin 25 kg până la < 35 kg	-	50,0 (1/2)
Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de situația inițială, celule/mm³		
cel puțin 5 kg până la < 10 kg (REYATAZ 150 și 200 mg)	293 (n = 7)	63 (n = 16)
cel puțin 10 kg până la < 15 kg	293 (n = 11)	307 (n = 8)
cel puțin 15 kg până la < 25 kg	305 (n = 9)	374 (n = 12)
cel puțin 25 kg până la < 35 kg	-	213 (n = 1)

^a Analiza în intenție de tratament, cu valori lipsă considerate ca eșecuri.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: la pacienții infectați cu HIV (n = 33, studii combinate), administrările repetate ale dozei de 300 mg REYATAZ o dată pe zi cu ritonavir 100 mg o dată pe zi împreună cu alimente au determinat o medie geometrică (CV%) pentru C_{max} a atazanavir de 4 466 (42%) ng/ml cu un interval de timp până la obținerea C_{max} de aproximativ 2,5 ore. Media geometrică (CV%) pentru C_{min} și ASC a atazanavir a fost de 654 (76%) ng/ml și, respectiv, 44 185 (51%) ng x h/ml.

Efectele alimentelor: administrarea concomitentă a REYATAZ și ritonavir cu alimente optimizează biodisponibilitatea atazanavir. Administrarea concomitentă a unei doze unice de 300 mg REYATAZ și a unei doze de 100 mg de ritonavir cu o masă ușoară a dus la creșterea cu 33% a ASC și la creșterea cu 40% atât a C_{max} , cât și a concentrației pe 24 de ore a atazanavir față de administrarea în condiții de repaus alimentar. Administrarea cu alimente bogate în grăsimi nu influențează ASC a atazanavir față de condițiile de repaus alimentar, iar C_{max} a variat cu maximum 11% față de valorile în condiții de repaus alimentar. Concentrația pe 24 de ore, după o masă cu conținut bogat în grăsimi a crescut cu aproximativ 33% din cauza absorbției întârziate; T_{max} median a crescut de la 2,0 la 5,0 ore. Administrarea REYATAZ cu ritonavir fie cu alimente cu conținut scăzut de lipide, fie cu cele cu conținut crescut de lipide scade coeficientul de variație a ASC și C_{max} cu aproximativ 25% față de cel observat în starea de repaus alimentar. Pentru a crește biodisponibilitatea și a reduce la minimum variabilitatea, REYATAZ trebuie administrat cu alimente.

Distribuție: la om, atazanavir se leagă în proporție de aproximativ 86% de proteinele serice în cazul unor concentrații cuprinse în intervalul 100 și 10000 ng/ml. Atazanavir se leagă de alfa-1-glicoproteină acidă (AGA) și de albumină în proporții similare (89% și respectiv 86%, la 1 000 ng/ml). Într-un studiu cu doze multiple efectuat la pacienți infectați cu HIV, cărora li s-au administrat doze de 400 mg atazanavir o dată pe zi cu alimente cu conținut scăzut de lipide, pentru 12 săptămâni, atazanavir a fost decelat în lichidul cefalorahidian și spermă.

Metabolizare: studiile efectuate la om și *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani au demonstrat că atazanavir este metabolizat în principal de către izoforma CYP3A4 rezultând metaboliți oxigenați. Metaboliții sunt excretați în bilă ca și alți metaboliți liberi sau glucuronidați. Căi suplimentare minore de metabolizare sunt N-dezalchilarea și hidroliza. S-au detectat în plasmă alți doi metaboliți minori ai atazanavir. Niciun metabolit nu a prezentat *in vitro* activitate antivirală.

Eliminare: după administrarea dozei unice de 400 mg ^{14}C -atazanavir, 79% și 13% din totalul radioactivității a fost regăsită în materiile fecale și, respectiv, în urină. Aproximativ 20% și 7% din doza administrată au fost regăsite în fecale și, respectiv, în urină, sub formă nemodificată. Excreția medie urinară a medicamentului sub formă nemodificată a fost 7% după 2 săptămâni în cazul administrării dozei de 800 mg o dată pe zi. La pacienții infectați cu HIV ($n = 33$, studii combinate), timpul mediu de înjumătățire plasmatică pentru dozele din intervalul de doze al atazanavir a fost de 12 ore la starea de echilibru după administrarea unei doze de 300 mg zilnic cu ritonavir 100 mg o dată pe zi împreună cu o alimentație cu conținut scăzut de lipide.

Liniaritate/non-liniaritate: S-a evaluat farmacocinetica atazanavir la voluntari adulți sănătoși și la pacienți infectați cu HIV; s-au observat diferențe semnificative între cele două grupuri. Farmacocinetica atazanavir prezintă un profil non-liniar.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală: la subiecții sănătoși, eliminarea renală a atazanavir nemetabolizat a fost de aproximativ 7% din doza administrată. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru asocierea REYATAZ cu ritonavir la pacienții cu insuficiență renală. REYATAZ (fără ritonavir) a fost studiat la pacienții adulți cu insuficiență renală severă ($n = 20$), inclusiv la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, la doze repetate de 400 mg o dată pe zi. Cu toate că acest studiu a prezentat câteva limitări (de exemplu concentrațiile medicamentului nelegat de proteinele plasmatice nu au fost studiate), rezultatele au sugerat că parametrii farmacocinetici ai atazanavir au scăzut cu 30% până la 50% la pacienții care efectuează hemodializă comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Mecanismul acestei scăderi este necunoscut. (Vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică: atazanavir este metabolizat și eliminat preponderent prin ficat. Efectele insuficienței hepatice asupra farmacocineticii atazanavir după doze de 300 mg cu ritonavir nu au fost studiate. Concentrațiile de atazanavir administrat cu sau fără ritonavir sunt de așteptat să crească la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Vârsta/Sex: s-a efectuat un studiu asupra farmacocineticii atazanavir la 59 bărbați sănătoși și femei sănătoase (29 tineri, 30 în vârstă). Nu au existat diferențe farmacocinetice importante clinic bazate pe vârstă și sex.

Rasă: o analiză de farmacocinetică populațională pe eșantioane de pacienți din studii de Fază II au indicat absența efectelor asupra farmacocineticii atazanavir în funcție de rasă.

Sarcină:

Datele farmacocinetice provenite de la gravide infectate cu HIV cărora li s-a administrat REYATAZ capsule în asociere cu ritonavir sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Parametrii farmacocinetici la starea de echilibru ai atazanavir administrat în asociere cu ritonavir la gravide infectate cu HIV, după ingestia de alimente

Parametrul farmacocinetic	atazanavir 300 mg în asociere cu ritonavir 100 mg		
	Al doilea trimestru (n = 9)	Al treilea trimestru (n = 20)	postpartum ^a (n = 36)
C _{max} ng/ml Medie geometrică (CV%)	3 729,09 (39)	3 291,46 (48)	5 649,10 (31)
ASC ng•h/ml Medie geometrică (CV%)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
C _{min} ng/mL ^b Medie geometrică (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1 420,64 (47)

^a Concentrațiile maxime de atazanavir și ASC s-au dovedit a fi cu aproximativ 26-40% mai mari în timpul perioadei postpartum (4-12 săptămâni) decât cele observate retrospectiv la pacientele care nu sunt gravide infectate cu HIV. Concentrațiile plasmatice minime ale atazanavir au fost de aproximativ 2 ori mai mari în timpul perioadei postpartum atunci când au fost comparate cu cele observate retrospectiv la pacientele care nu sunt gravide, infectate cu HIV.

^b C_{min} este concentrația după 24 ore de la administrarea dozei.

Copii și adolescenți

Există o tendință către un clearance mai mare la copiii mai mici atunci când este normalizat în funcție de greutate. Ca urmare, se observă rapoarte mai mari ale concentrațiilor plasmatice maxime și minime, cu toate acestea, la dozele recomandate, valorile mediei geometrice a expunerii la atazanavir (C_{min}, C_{max} și ASC) la pacienții copii și adolescenți sunt așteptate să fie similare cu cele observate la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șoarece, șobolan și câine, constatările referitoare la atazanavir au fost, în general, limitate la ficat și au inclus creșteri minime până la ușoare ale bilirubinemiei și ale concentrațiilor enzimelor hepatice, vacuolizare și hipertrofie hepatocelulare, și, doar la femelele de șoarece, necroză celulară. La șoarece (masculi), șobolan și câine, expunerile sistemice la atazanavir în urma administrării dozelor care se asociază cu modificări hepatice au fost cel puțin egale cu cele observate la om în cazul administrării dozei de 400 mg o dată pe zi. La femelele de șoarece, expunerea la atazanavir, în cazul administrării unei doze care determină necroză celulară, a fost de 12 ori mai mare decât expunerea la om, în cazul administrării dozei de 400 mg o dată pe zi. Glicemia și colesterolemia au prezentat creșteri minime-ușoare la șobolani, dar nu și la șoareci sau câini.

În timpul studiilor *in vitro*, canalele de potasiu cardiace umane clonate (hERG), au fost inhibitate în proporție de 15% în cazul unei concentrații de atazanavir (30 μM) corespunzătoare la 30 de ori concentrația de medicament liber C_{max} la om. Concentrațiile similare ale atazanavir au crescut cu 13% durata potențialului de acțiune (APD₉₀) în studiu pe fibre Purkinje la iepure. Modificările electrocardiografice (bradicardie sinusală, alungirea intervalului PR, a intervalului QT și a complexului QRS) au fost observate doar în primele 2 săptămâni de studiu asupra toxicității la administrare orală, efectuat la câini. Următoarele 9 luni în studiile asupra toxicității în administrare orală la câine nu au arătat modificări electrocardiografice legate de medicament. Relevanța clinică a acestor date preclinice este necunoscută. La om, efectele cardiace potențiale ale acestui medicament nu

pot fi excluse (vezi pct. 4.4 și 4.8). Potențialul alungirii intervalului PR trebuie luat în considerare la cazurile de supradozaj (vezi pct. 4.9).

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce la șobolani, atazanavir a modificat estrul fără efecte asupra împerecherii sau fertilității. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolani sau iepure în cazul administrării dozelor maternotoxice. La femelele de iepure gestante, leziunile extinse ale stomacului și intestinului au fost observate la animalele decedate sau muribunde la doze maternelor de 2-4 ori mai mari decât doza administrată în studiul privind embriogeneza definitivă. În evaluarea în perioadele pre- și postnatală la șobolani, atazanavir determină reducerea tranzitorie a greutatei corporale la pui, la doze toxice pentru mamă. Expunerea sistemică la atazanavir la doze care determină toxicitate maternă a fost cel puțin egală sau ușor mai mare decât cea observată la om, administrându-se o doză zilnică unică de 400 mg.

Atazanavir nu a determinat rezultate pozitive în testul mutației reversibile Ames, dar a determinat aberații cromozomiale *in vitro* atât în absența cât și în prezența activării metabolice. În studii *in vivo* la șobolan, atazanavir nu a determinat micronuclei în măduva osoasă, modificări ADN la nivelul duodenului (test „cometa”), sau repararea ADN neprogramată în ficat la concentrații plasmatice sau tisulare care le depășesc pe cele care au fost elastogene *in vitro*.

În studiile pe termen lung asupra carcinogenității atazanavir la șoarece și șobolan, o creștere a incidenței adenoamelor hepatice benigne a fost observată numai la femelele șoarece. Creșterea incidenței adenoamelor hepatice benigne la femelele șoarece a fost probabil secundară modificărilor citotoxice hepatice manifestate prin necroză celulară și este considerată a nu avea relevanță pentru om la expunerea terapeutică intenționată. Nu au fost găsite tumori la masculii de șoarece sau la șobolan.

Atazanavir a crescut opacitatea corneei la bovine într-un studiu *in vitro* asupra iritațiilor oculare, indicând că acesta poate fi iritant ocular în urma contactului direct cu ochii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Aspartam (E951)
Sucroză
Aromă de portocale și vanilie

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După amestecarea cu alimente sau băuturi, amestecul poate fi păstrat timp de maximum 1 oră la temperaturi care să nu depășească 30°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de depozitare.

REYATAZ pulbere orală trebuie păstrat în plicul original și nu trebuie deschis decât înainte de administrare.

Pentru condițiile de păstrare după amestecarea medicamentului cu alimente, vezi pct. 6.3

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plic din folie de poliester/aluminiu/polietilenă izolantă.

Fiecare cutie conține 30 plicuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de utilizare:

Doza și numărul de plicuri cu REYATAZ pulbere orală necesare se determină pe baza greutateii corporale (vezi pct. 4.2.).

1. Înainte de amestecare, plicul se bate ușor pentru a omogeniza pulberea. Se folosește o foarfecă curată pentru a tăia fiecare plic de-a lungul liniei punctate.
2. Se alege opțiunea adecvată din cele enumerate mai jos pentru amestecarea produsului și administrarea acestuia împreună cu preparate lichide pentru sugari, băuturi și alimente. Se pot folosi volume sau cantități mai mari de preparat lichid pentru sugari, băuturi sau alimente pentru administrarea medicamentului. Este necesar să se asigure că pacientul mănâncă sau bea întreaga cantitate de preparat pentru sugari, lichid sau hrană solidă în care s-a încorporat pulberea.
 - A: Pentru amestecarea numărului recomandat de plicuri cu REYATAZ pulbere orală cu preparat lichid pentru sugari într-o cană gradată sau un recipient de dimensiuni mici și administrarea amestecului cu o seringă de uz oral care poate fi procurată de la farmacist:
 - Se amestecă cu o lingură conținutul numărului corespunzător de plicuri (4 sau 5 plicuri în funcție de greutatea sugarului) cu 10 ml de preparat lichid pentru sugari într-o cană gradată sau un recipient de dimensiuni mici. Întreaga cantitate de amestec se aspiră într-o seringă pentru uz oral și se administrează pe partea interioară a obrazului drept sau stâng. Se toarnă alți 10 ml de preparat în cana sau recipientul utilizat pentru a dilua pulberea orală de REYATAZ rămasă în cană sau recipient. Amestecul rezidual se extrage în seringă și se administrează pe partea interioară a obrazului drept sau stâng al sugarului.
 - B: Pentru amestecarea numărului recomandat de plicuri cu REYATAZ pulbere orală cu băuturi precum laptele sau apa într-o cană de dimensiuni mici:
 - Se amestecă cu o lingură conținutul plicurilor cu 30 ml de lichid. Copilul va bea amestecul respectiv. Se mai adaugă în cană 15 ml de lichid pentru clătirea completă a cării și conținutul se amestecă. Copilul va bea în totalitate amestecul rămas.
 - Dacă se folosește apă, trebuie consumate și alimente în același timp.
 - C: Pentru amestecarea numărului recomandat de plicuri cu REYATAZ pulbere orală cu alimente precum sos de mere sau iaurt într-un recipient de dimensiuni mic:
 - Se amestecă o lingură de mâncare cu conținutul plicurilor. Amestecul este administrat sugarului sau copilului. Se adaugă o altă lingură de mâncare în recipient pentru a se utiliza întreaga cantitate de pulbere din recipient și se amestecă. Se dă copilului întreaga cantitate a amestecului rămas.
3. Doza completă de REYATAZ pulbere orală (amestecată cu preparate lichide pentru sugari, băuturi sau alimente) se administrează în interval de o oră de la preparare (amestecul poate fi păstrat în acest interval la temperatura camerei, care nu trebuie să depășească 30°C).
4. După consumarea întregului amestec copilul poate primi cantități suplimentare de preparat pentru sugari, băuturi sau alimente.
5. Ritonavir se administrează imediat după administrarea REYATAZ pulbere.

Pentru detalii suplimentare referitoare la prepararea și administrarea REYATAZ pulbere orală, consultați prospectul pct. Instrucțiuni de folosire

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/267/012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 02 Martie 2004
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 Februarie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

▪ Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

▪ Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

TEXT PENTRU CUTIE (PREZENTĂRI CU FLACON ȘI BLISTER) ȘI TEXT PENTRU ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REYATAZ 200 mg capsule
atazanavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 200 mg de atazanavir (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj cutie flacon: (1 flacon): 60 capsule

Ambalaj cutie flacon: (3 flacoane): 3 x 60 capsule (3 flacoane cu 60 capsule)

Etichetă ambalaj flacon: 60 capsule

Ambalaj blister: 60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

Capsulele trebuie înghițite întregi. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**Ambalaj flacon:**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Ambalaj blister:

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**Ambalaj flacon**

60 capsule: EU/1/03/267/005

3 x 60 capsule: EU/1/03/267/011

Ambalaj blister:

60 capsule: EU/1/03/267/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cutie: REYATAZ 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REYATAZ 200 mg capsule
atazanavir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

TEXT PENTRU CUTIE (PREZENTĂRI CU FLACON ȘI BLISTER) ȘI TEXT PENTRU ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REYATAZ 300 mg capsule
atazanavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 300 mg de atazanavir (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj cutie flacon (1 flacon): 30 capsule

Ambalaj cutie flacon: (3 flacoane) 3 x 30 capsule (3 flacoane cu 30 capsule)

Etichetă ambalaj flacon: 30 capsule

Ambalaj blister: 30 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

Capsulele trebuie înghițite întregi. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**Ambalaj flacon:**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Ambalaj blister:

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**Ambalaj flacon**

30 capsule: EU/1/03/267/008

3 x 30 capsule: EU/1/03/267/010

Ambalaj blister:

30 capsule: EU/1/03/267/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cutie: REYATAZ 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REYATAZ 300 mg capsule
atazanavir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXT PENTRU CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

REYATAZ 50 mg pulbere orală
atazanavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare plic conține 50 mg de arazanavir (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține aspartam și sucroză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere orală
30 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Nu necesită condiții speciale de păstrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/267/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cutie: REYATAZ 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC DIN FOLIE IZOLANTĂ CU REYATAZ 50mg PULBERE ORALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

REYATAZ 50 mg pulbere orală
Atazanavir
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

50 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

REYATAZ 200 mg capsule atazanavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este REYATAZ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați REYATAZ
3. Cum să luați REYATAZ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează REYATAZ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este REYATAZ și pentru ce se utilizează

REYATAZ este un medicament antiviral (sau antiretroviral). Este unul dintre *inhibitorii de protează*. Aceste medicamente controlează infecția cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) prin inhibarea unei proteine de care HIV are nevoie pentru multiplicarea sa. Aceste medicamente acționează prin reducerea cantității de virus (HIV) în organismul dumneavoastră și, prin urmare, vă întărește sistemul imunitar. În acest sens, REYATAZ reduce riscul dezvoltării bolilor legate de infecția cu HIV.

REYATAZ capsule poate fi utilizat de către adulți și copii cu vârsta de cel puțin 6 ani. Medicul v-a prescris REYATAZ pentru că sunteți infectat cu HIV care determină sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). REYATAZ este utilizat de obicei în asociere cu alte medicamente anti-HIV. Medicul va discuta cu dumneavoastră care din asocierile acestor medicamente cu REYATAZ este cea mai potrivită pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați REYATAZ

Nu luați REYATAZ

- **dacă sunteți alergic** la atazanavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- **dacă aveți probleme moderate sau severe cu ficatul.** Medicul dumneavoastră va evalua cât de severă este boala de ficat, înainte de a decide dacă puteți să luați REYATAZ.
- **dacă luați oricare dintre aceste medicamente:** vezi de asemenea *REYATAZ împreună cu alte medicamente*
 - rifampicină (un antibiotic folosit pentru tratamentul tuberculozei)
 - astemizol sau terfenadină (utilizate frecvent pentru a trata simptomele alergice, aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală); cisapridă (utilizată pentru a trata refluxul gastric, numite uneori arsuri în capul pieptului); pimozidă (utilizată pentru a trata schizofrenia); chinidină sau bepridil (utilizate pentru corectarea ritmului cardiac);

- ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergonovină (utilizate pentru tratamentul durerilor de cap); și alfuzosin (utilizat pentru tratamentul măririi glandei numită prostată)
- quetiapină (utilizată pentru a trata schizofrenia, tulburarea bipolară și tulburarea depresivă majoră); lurasidonă (utilizată pentru tratamentul schizofreniei)
- medicamente care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*, un medicament din plante)
- triazolam și midazolam administrat pe cale orală (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți și/sau să reducă anxietatea)
- lomitapidă, simvastatină și lovastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge)
- medicamente care conțin grazoprevir, incluzând combinația în doze fixe de elbasvir/grazoprevir și medicamente care conțin combinația în doze fixe de glecaprevir/pibrentasvir (utilizate pentru tratamentul infecției cronice cu virus hepatitic C)
- apalutamidă (utilizată pentru tratamentul cancerului de prostată), encorafenib (utilizat pentru tratamentul cancerului) și ivosidenib (utilizat pentru tratamentul cancerului)
- carbamazepină, fenobarbital și fenitoină (utilizate pentru tratamentul crizelor convulsive)

Nu luați sildenafil în asociere cu REYATAZ atunci când sildenafil este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. De asemenea, sildenafil este utilizat pentru tratamentul disfuncției erectile. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați sildenafil pentru tratamentul disfuncției erectile.

Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

REYATAZ nu este un tratament pentru vindecarea infecției cu HIV. Puteți continua să faceți infecții sau alte boli legate de infecția cu HIV.

Unele persoane au nevoie de o atenție deosebită înainte sau în timpul tratamentului cu REYATAZ. Înainte să luați REYATAZ, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, și fiți siguri că medicul dumneavoastră știe:

- dacă aveți hepatită B sau C
- dacă prezentați semne sau simptome de calculi biliari (durere în partea dreaptă a stomacului)
- dacă aveți hemofilie A sau B
- dacă efectuați ședințe de hemodializă

REYATAZ poate afecta buna funcționare a rinichilor dumneavoastră.

La pacienții care iau REYATAZ s-a raportat formarea de pietre la rinichi. Dacă prezentați semne sau simptome ale pietrelor la rinichi (durere lombară, sânge în urină, durere la urinare), vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și antecedente de infecții cu germeni oportuniști, imediat după începerea tratamentului anti-HIV, pot să apară semne și simptome ale inflamațiilor determinate de infecțiile precedente. Se crede că aceste simptome se datorează îmbunătățirii răspunsului imun al organismului, capacității organismului de a lupta cu infecțiile care au fost prezente în antecedente fără simptome evidente clinic. Dacă observați orice fel de simptome de infecție, vă rugăm informați imediat medicul dumneavoastră. În plus față de infecțiile oportuniste, pot, de asemenea, să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

Unii dintre pacienții la care s-a administrat terapie antiretrovirală combinată pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei antiretrovirale combinate, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

La pacienții la care s-a administrat REYATAZ a apărut hiperbilirubinemia (o creștere a cantității de bilirubină în sânge). Semnele acestea pot să fie o îngălbenire ușoară a pielii sau a albului ochilor. Dacă observați oricare dintre aceste simptome, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Erupții grave pe piele, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, au fost raportate la pacienții tratați cu REYATAZ. Dacă vă apare o erupție pe piele, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă observați o modificare a modului în care bate inima dumneavoastră (schimbare a ritmului cardiac), vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră. Copiii cărora li se administrează REYATAZ pot necesita monitorizarea inimii. Medicul copilului dumneavoastră va decide acest lucru.

Copii

Nu administrați acest medicament la copii cu vârsta mai mică de 3 luni și cu greutatea corporală sub 5 kg. Utilizarea REYATAZ la copii cu vârsta mai mică de 3 luni și greutatea corporală sub 5 kg nu a fost investigată din cauza riscului de complicații severe.

REYATAZ împreună cu alte medicamente

Nu trebuie să utilizați REYATAZ cu anumite medicamente. Acestea sunt enumerate sub Nu utilizați REYATAZ, la începutul pct 2.

Sunt și alte medicamente care nu pot fi luate în același timp cu REYATAZ. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este deosebit de important să menționați următoarele:

- alte medicamente pentru a trata infecția cu HIV (de exemplu, indinavir, nevirapină și efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (utilizate pentru a trata hepatita C)
- sildenafil, vardenafil sau tadalafil (utilizate de bărbați pentru tratamentul impotenței (disfuncției erectile))
- dacă luați un contraceptiv oral („Pilula”) cu REYATAZ pentru a preveni apariția sarcinii, asigurați-vă că îl luați exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră și nu omiteți nicio doză
- orice medicament utilizat la tratarea afecțiunilor legate de aciditatea de la nivelul stomacului (de exemplu, antiacide, care se vor lua cu 1 oră înainte de administrarea REYATAZ sau cu 2 ore după administrarea REYATAZ, blocante H₂ de tipul famotidinei și inhibitori ai pompei de protoni, precum omeprazolul)
- medicamente care scad tensiunea arterială, încetinesc frecvența cardiacă sau care corectează ritmul cardiac (amiodarona, diltiazem, lidocaina de uz sistemic, verapamil)
- atorvastatină, pravastatină și fluvastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge)
- salmeterol (utilizat pentru tratamentul astmului bronșic)
- ciclosporină, tacrolimus și sirolimus (medicamente care scad intensitatea răspunsului imun)
- unele antibiotice (rifabutină, claritromicină)
- ketoconazol, itraconazol și voriconazol (antifungice)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarină, clopidogrel, prasugrel și ticagrelor (utilizate pentru a împiedica formarea cheagurilor de sânge)
- lamotrigină (antiepileptic)
- irinotecan (utilizat pentru tratamentul cancerului)
- elagolix (antagoniști ai receptorului hormonului de eliberare a gonadotropinei, utilizați pentru tratamentul durerii severe cauzate de endometrioză)

- fostamatinib (utilizat pentru tratamentul trombocitopeniei imune cronice)
- medicamente sedative (de exemplu, midazolam administrat injectabil)
- buprenorfină (utilizată pentru tratamentul dependenței de opioide și al durerii)
- corticosteroizi (toate căile de administrare; inclusiv dexametazonă).

Unele medicamente pot interacționa cu ritonavir, un medicament care este administrat împreună cu REYATAZ. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un corticosteroid inhalator sau nazal (administrat pe cale nazală), inclusiv fluticazonă sau budesonidă (administrare pentru tratarea simptomelor alergice sau astmului bronșic).

REYATAZ împreună cu alimente și băuturi

Este important să luați REYATAZ cu alimente (o masă sau o gustare consistentă) pentru că acest lucru ajută organismul să absoarbă medicamentul.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că e posibil să fiți gravidă sau planificați să aveți un copil, solicitați sfatul medicului înainte de a lua acest medicament.

Atazanavir, substanța activă din REYATAZ, se secretă în laptele uman. Paciente nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu REYATAZ.

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă vă simțiți amețit sau confuz, nu conduceți sau folosiți utilaje și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

REYATAZ conține lactoză.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu, lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați REYATAZ

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. În acest mod, puteți fi sigur că medicamentul este complet eficient și reduceți riscul dezvoltării rezistenței virusului la tratament.

Doza recomandată de REYATAZ capsule la adulți este de 300 mg o dată pe zi cu 100 mg ritonavir o dată pe zi și cu alimente, în asociere cu alte medicamente anti-HIV. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza de REYATAZ în acord cu terapia anti-HIV.

Pentru copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani), medicul copilului dumneavoastră va decide doza corectă bazată pe greutatea corporală a copilului. Doza de REYATAZ capsule pentru copii și adolescenți este calculată în funcție de greutatea corporală și se administrează o dată pe zi cu alimente și 100 mg ritonavir așa cum se menționează mai jos:

Greutate corporală (kg)	Doza de REYATAZ administrat o dată pe zi (mg)	Doza de ritonavir* administrat o dată pe zi (mg)
15 până la mai puțin de 35	200	100
cel puțin 35	300	100

*Se poate utiliza ritonavir capsule, comprimate sau soluție orală.

REYATAZ este disponibil și sub formă de pulbere orală pentru utilizare la copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutatea corporală de minimum 5 kg. Trecerea la tratamentul cu REYATAZ sub formă de capsule de la REYATAZ pulbere orală este recomandată imediat ce pacienții sunt capabili să înghită în mod constant capsule.

La trecerea de la pulbere orală la capsule se permite modificarea dozei. Medicul dumneavoastră va decide care este doza corectă pe baza greutății corporale a copilului dumneavoastră.

Nu există recomandări privind doza de REYATAZ la copii cu vârsta mai mică de 3 luni.

Luați REYATAZ capsule împreună cu alimente (la masă sau cu o gustare consistentă). Înghițiți capsulele întregi. **Nu deschideți capsulele.**

Dacă luați mai mult REYATAZ decât trebuie

Pot apărea simptome precum îngălbenirea pielii și/sau ochilor (icter) și bătăi neregulate ale inimii (prelungirea intervalului QTc) dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră administrați/i se administrează prea mult REYATAZ.

Dacă, în mod accidental, ați luat mai multe capsule de REYATAZ decât v-a recomandat medicul dumneavoastră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră specializat în tratamentul infecției cu HIV sau mergeți la cel mai apropiat spital pentru recomandări.

Dacă uitați să luați REYATAZ

Dacă ați omis o doză, luați doza omisă cât mai curând posibil cu alimente și apoi luați doza următoare programată la momentul obișnuit. Dacă este aproape timpul pentru următoarea doză, nu luați doza omisă. Așteptați și luați doza următoare la momentul programat. **Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**

Dacă încetați să luați REYATAZ

Nu opriți administrarea REYATAZ înainte să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Când tratăm infecția HIV, nu totdeauna este ușor să identificăm care reacții adverse se datorează REYATAZ și care altor medicamente administrate sau care se datorează infecției HIV în sine. Spuneți medicului dacă observați orice eveniment neobișnuit legat de sănătatea dumneavoastră.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de

sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatiche, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Adresați-vă imediat medicului dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Au fost raportate erupții trecătoare pe piele, mâncărimi care pot fi uneori severe. Erupția pe piele dispare de obicei în interval de 2 săptămâni fără nicio modificare a tratamentului cu REYATAZ. Erupția severă pe piele poate apărea în asocieri cu alte simptome care pot fi serioase. Întrerupeți administrarea REYATAZ și adresați-vă imediat medicului dacă vă apare o erupție severă pe piele sau o erupție asociată cu simptome asemănătoare gripei, vezicule, febră, ulcerații la nivelul gurii (afte), dureri musculare sau articulare, umflarea feței, inflamarea ochilor cauzând înroșirea acestora (conjectivă), sau noduli roșii, dureroși, calzi.
- A fost raportată frecvent îngălbenirea pielii sau a porțiunii albe a ochilor cauzată de creșterea concentrațiilor de bilirubină din sânge. Această reacție adversă nu este de obicei periculoasă la adulți și la copii cu vârsta mai mare de 3 luni, dar poate fi simptomul unei probleme grave. În cazul în care pielea sau porțiunea albă a ochilor dumneavoastră se îngălbenește, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Pot apărea ocazional modificări ale modului în care bate inima dumneavoastră (modificări de ritm cardiac). Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți stare de amețală sau de leșin sau senzație bruscă de slăbiciune. Acestea pot fi simptome ale unei probleme cardiace grave.
- Pot apărea mai puțin frecvent probleme cu ficatul. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste de sânge înainte să începeți tratamentul cu REYATAZ sau în timpul tratamentului. Dacă aveți probleme cu ficatul, inclusiv o infecție cu virusul hepatitic B sau C, este posibil să manifestați o agravare a problemelor dumneavoastră cu ficatul. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum urină închisă la culoare (de culoarea ceaiului), mâncărimi, îngălbenirea pielii sau porțiunii albe a ochilor, durere la nivelul stomacului, scaun deschis la culoare sau greață.
- La persoanele care urmează tratament cu REYATAZ pot apărea, mai puțin frecvent, probleme ale vezicii biliare. Simptomele care semnalează probleme ale vezicii biliare pot include durere în zona dreaptă sau mediană superioară a stomacului, greață, vărsături, febră sau îngălbenirea pielii sau a porțiunii albe a ochilor.
- REYATAZ poate afecta buna funcționare a rinichilor dumneavoastră.
- Apariția calculilor renali este mai puțin frecventă la persoanele care iau REYATAZ. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome asociate cu prezența calculilor renali, care pot include durere în zona lombară sau zona inferioară a stomacului, urină cu sânge sau durere în timpul urinării.

Alte reacții adverse raportate în cazul pacienților tratați cu REYATAZ sunt următoarele:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere de cap
- vărsături, diaree, durere abdominală (durere de stomac cu disconfort), greață, dispepsie (indigestie)
- epuizare (oboseală extremă)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- neuropatie periferică (amorțeli, slăbiciune, furnicături sau dureri în brațe și picioare)
- hipersensibilitate (reacții alergice)
- astenie (oboseală sau slăbiciune neobișnuite)
- scădere în greutate, creștere în greutate, anorexie (pierderea poftei de mâncare), poftă de mâncare crescută
- depresie, anxietate, tulburări de somn
- dezorientare, amnezie (pierderea memoriei), amețală, somnolență (stare de somn), vise neobișnuite
- sincopă (leșin), hipertensiune arterială (tensiune arterială crescută)

- dispnee (scurtarea respirației)
- pancreatită (inflamația pancreasului), gastrită (inflamația stomacului), stomatită aftoasă (ulcerații în gură și puncte dureroase), disgeuzie (insuficiența perceperii senzațiilor de gust), flatulență (vânturi), uscăciune a gurii, balonare
- angioedem (umflare severă a pielii și a altor țesuturi, cel mai frecvent a buzelor sau ochilor)
- alopecie (căderea sau subțierea neobișnuită a părului), prurit (mâncărime)
- atrofie musculară (micșorare a mușchilor), artralgie (aparitia durerii în articulații), mialgie (durere musculară)
- nefrită interstițială (inflamație a rinichiului), hematurie (sânge în urină), proteinurie (exces de proteine în urină), polakiurie (creșterea numărului de urinări)
- ginecomastie (mărirea sânilor la bărbați)
- durere în piept, maleză (stare generală de rău), febră
- insomnie (tulburări de somn)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- tulburări de mers (mod de mers anormal)
- edeme (acumulare de lichid)
- hepatosplenomegalie (mărirea ficatului și a splinei)
- miopatie (durere a mușchilor, sensibilitate musculară sau slăbiciune musculară, neprovocată de exercițiul fizic)
- dureri ale rinichilor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează REYATAZ

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă, cutie sau blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține REYATAZ

- Substanța activă este atazanavir. Fiecare capsulă conține atazanavir 200 mg (sub formă de sulfat).
- Celelalte componente sunt crospovidonă, lactoză monohidrat și stearat de magneziu. Învelișul capsulei și cerneala de inscripționare conțin gelatină, shellac, hidroxid de amoniu, simeticonă, propilenglicol, indigotină (E132) și dioxid de titan (E171).

Cum arată REYATAZ și conținutul ambalajului

Fiecare capsulă de REYATAZ 200 mg conține atazanavir 200 mg.

Capsulă opacă, de culoare albastru, inscripționată cu cerneală albă, pe o jumătate cu „BMS 200 mg” și pe cealaltă cu „3631”.

REYATAZ 200 mg capsule este disponibil în flacoane cu 60 capsule. Într-o cutie sunt furnizate un flacon sau 3 flacoane cu 60 capsule.

REYATAZ 200 mg capsule este disponibil de asemenea în blistere termosudate în cutii cu 60 capsule fiecare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în toate țările.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru utilizator

REYATAZ 300 mg capsule atazanavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este REYATAZ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați REYATAZ
3. Cum să luați REYATAZ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează REYATAZ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este REYATAZ și pentru ce se utilizează

REYATAZ este un medicament antiviral (sau antiretroviral). Este unul dintre *inhibitorii de protează*. Aceste medicamente controlează infecția cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) prin inhibarea unei proteine de care HIV are nevoie pentru multiplicarea sa. Aceste medicamente acționează prin reducerea cantității de virus (HIV) în organismul dumneavoastră și, prin urmare, vă întărește sistemul imunitar. În acest sens, REYATAZ reduce riscul dezvoltării bolilor legate de infecția cu HIV.

REYATAZ capsule poate fi utilizat de către adulți și copii cu vârsta de cel puțin 6 ani. Medicul v-a prescris REYATAZ pentru că sunteți infectat cu HIV care determină sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). REYATAZ este utilizat de obicei în asociere cu alte medicamente anti-HIV. Medicul va discuta cu dumneavoastră care din asocierile acestor medicamente cu REYATAZ este cea mai potrivită pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați REYATAZ

Nu luați REYATAZ

- **dacă sunteți alergic** la atazanavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- **dacă aveți probleme moderate sau severe cu ficatul.** Medicul dumneavoastră va evalua cât de severă este boala de ficat, înainte de a decide dacă puteți să luați REYATAZ.
- **dacă luați oricare dintre aceste medicamente:** vezi de asemenea *REYATAZ împreună cu alte medicamente*
 - rifampicină (un antibiotic folosit pentru tratamentul tuberculozei)
 - astemizol sau terfenadină (utilizate frecvent pentru a trata simptomele alergice, aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală); cisapridă (utilizată pentru a trata refluxul gastric, numite uneori arsuri în capul pieptului); pimozidă (utilizată pentru a trata schizofrenia); chinidină sau bepridil (utilizate pentru corectarea ritmului cardiac); ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergonovină (utilizate pentru tratamentul durerilor de cap); și alfuzosin (utilizat pentru tratamentul măririi glandei numită prostată)

- quetiapină (utilizată pentru a trata schizofrenia, tulburarea bipolară și tulburarea depresivă majoră); lurasidonă (utilizată pentru tratamentul schizofreniei)
- medicamente care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*, un medicament din plante)
- triazolam și midazolam administrat pe cale orală (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți și/sau să reducă anxietatea)
- lomitapidă, simvastatină și lovastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge)
- medicamente care conțin grazoprevir, incluzând combinația în doze fixe de elbasvir/grazoprevir și medicamente care conțin combinația în doze fixe de glecaprevir/pibrentasvir (utilizate pentru tratamentul infecției cronice cu virus hepatitic C)
- apalutamidă (utilizată pentru tratamentul cancerului de prostată), encorafenib (utilizat pentru tratamentul cancerului) și ivosidenib (utilizat pentru tratamentul cancerului)
- carbamazepină, fenobarbital și fenitoină (utilizate pentru tratamentul crizelor convulsive)

Nu luați sildenafil în asociere cu REYATAZ atunci când sildenafil este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. De asemenea, sildenafil este utilizat pentru tratamentul disfuncției erectile. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați sildenafil pentru tratamentul disfuncției erectile.

Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

REYATAZ nu este un tratament pentru vindecarea infecției cu HIV. Puteți continua să faceți infecții sau alte boli legate de infecția cu HIV.

Unele persoane au nevoie de o atenție deosebită înainte sau în timpul tratamentului cu REYATAZ. Înainte să luați REYATAZ, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, și fiți siguri că medicul dumneavoastră știe:

- dacă aveți hepatită B sau C
- dacă prezentați semne sau simptome de calculi biliari (durere în partea dreaptă a stomacului)
- dacă aveți hemofilie A sau B
- dacă efectuați ședințe de hemodializă

REYATAZ poate afecta buna funcționare a rinichilor dumneavoastră.

La pacienții care iau REYATAZ s-a raportat formarea de pietre la rinichi. Dacă prezentați semne sau simptome ale pietrelor la rinichi (durere lombară, sânge în urină, durere la urinare), vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și antecedente de infecții cu germeni oportuniști, imediat după începerea tratamentului anti-HIV, pot să apară semne și simptome ale inflamațiilor determinate de infecțiile precedente. Se crede că aceste simptome se datorează îmbunătățirii răspunsului imun al organismului, capacității organismului de a lupta cu infecțiile care au fost prezente în antecedente fără simptome evidente clinic. Dacă observați orice fel de simptome de infecție, vă rugăm informați imediat medicul dumneavoastră. În plus față de infecțiile oportuniste, pot, de asemenea, să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

Unii dintre pacienții la care s-a administrat terapie antiretrovirală combinată pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei antiretrovirale combinate, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool

etic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

La pacienții la care s-a administrat REYATAZ a apărut hiperbilirubinemia (o creștere a cantității de bilirubină în sânge). Semnele acesteia pot să fie o îngălbenire ușoară a pielii sau a albului ochilor. Dacă observați oricare dintre aceste simptome, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Erupții grave pe piele, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, au fost raportate la pacienții tratați cu REYATAZ. Dacă vă apare o erupție pe piele, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă observați o modificare a modului în care bate inima dumneavoastră (schimbare a ritmului cardiac), vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră. Copiii cărora li se administrează REYATAZ pot necesita monitorizarea inimii. Medicul copilului dumneavoastră va decide acest lucru.

Copii

Nu administrați acest medicament la copii cu vârsta mai mică de 3 luni și cu greutatea corporală sub 5 kg. Utilizarea REYATAZ la copii cu vârsta mai mică de 3 luni și greutatea corporală sub 5 kg nu a fost investigată din cauza riscului de complicații severe.

REYATAZ împreună cu alte medicamente

Nu trebuie să utilizați REYATAZ cu anumite medicamente. Acestea sunt enumerate sub Nu utilizați REYATAZ, la începutul pct 2.

Sunt și alte medicamente care nu pot fi luate în același timp cu REYATAZ. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este deosebit de important să menționați următoarele:

- alte medicamente pentru a trata infecția cu HIV (de exemplu, indinavir, nevirapină și efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (utilizate pentru a trata hepatita C)
- sildenafil, vardenafil sau tadalafil (utilizate de bărbați pentru tratamentul impotenței (disfuncției erectile))
- dacă luați un contraceptiv oral („**Pilula**”) cu REYATAZ pentru a preveni apariția sarcinii, asigurați-vă că îl luați exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră și nu omiteți nicio doză
- orice medicament utilizat la tratarea afecțiunilor legate de aciditatea de la nivelul stomacului (de exemplu, antiacide, care se vor lua cu 1 oră înainte de administrarea REYATAZ sau cu 2 ore după administrarea REYATAZ, blocante H₂ de tipul famotidinei și inhibitori ai pompei de protoni, precum omeprazolul)
- medicamente care scad tensiunea arterială, încetinesc frecvența cardiacă sau care corectează ritmul cardiac (amiodarona, diltiazem, lidocaina de uz sistemic, verapamil)
- atorvastatină, pravastatină și fluvastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge)
- salmeterol (utilizat pentru tratamentul astmului bronșic)
- ciclosporină, tacrolimus și sirolimus (medicamente care scad intensitatea răspunsului imun)
- unele antibiotice (rifabutină, claritromicină)
- ketoconazol, itraconazol și voriconazol (antifungice)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarină, clopidogrel, prasugrel și ticagrelor (utilizate pentru a împiedica formarea cheagurilor de sânge)
- lamotrigină (antiepileptic)
- irinotecan (utilizat pentru tratamentul cancerului)
- elagolix (antagoniști ai receptorului hormonului de eliberare a gonadotropinei, utilizați pentru tratamentul durerii severe cauzate de endometrioză)
- fostamatinib (utilizat pentru tratamentul trombocitopeniei imune cronice)
- medicamente sedative (de exemplu, midazolam administrat injectabil)
- buprenorfină (utilizată pentru tratamentul dependenței de opioide și al durerii)

- corticosteroizi (toate căile de administrare; inclusiv dexametazonă).

Unele medicamente pot interacționa cu ritonavir, un medicament care este administrat împreună cu REYATAZ. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un corticosteroid inhalator sau nazal (administrat pe cale nazală), inclusiv fluticazonă sau budesonidă (administrare pentru tratarea simptomelor alergice sau astmului bronșic).

REYATAZ împreună cu alimente și băuturi

Este important să luați REYATAZ cu alimente (o masă sau o gustare consistentă) pentru că acest lucru ajută organismul să absoarbă medicamentul.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că e posibil să fiți gravidă sau planificați să aveți un copil, solicitați sfatul medicului înainte de a lua acest medicament.

Atazanavir, substanța activă din REYATAZ, se secretă în laptele uman. Paciente nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu REYATAZ.

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă vă simțiți amețit sau confuz, nu conduceți sau folosiți utilaje și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

REYATAZ conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu, lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați REYATAZ

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. În acest mod, puteți fi sigur că medicamentul este complet eficient și reduceți riscul dezvoltării rezistenței virusului la tratament.

Doza recomandată de REYATAZ capsule la adulți este de 300 mg o dată pe zi cu 100 mg ritonavir o dată pe zi și cu alimente, în asociere cu alte medicamente anti-HIV. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza de REYATAZ în acord cu terapia anti-HIV.

Pentru copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani), medicul copilului dumneavoastră va decide doza corectă bazată pe greutatea corporală a copilului. Doza de REYATAZ capsule pentru copii și adolescenți este calculată în funcție de greutatea corporală și se administrează o dată pe zi cu alimente și 100 mg ritonavir așa cum se menționează mai jos:

Greutate corporală (kg)	Doza de REYATAZ administrat o dată pe zi (mg)	Doza de ritonavir* administrat o dată pe zi (mg)
15 până la mai puțin de 35	200	100
cel puțin 35	300	100

*Se poate utiliza ritonavir capsule, comprimate sau soluție orală.

REYATAZ este disponibil și sub formă de pulbere orală pentru utilizare la copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutatea corporală de minimum 5 kg. Trecerea la tratamentul cu REYATAZ sub formă de capsule de la REYATAZ pulbere orală este recomandată imediat ce pacienții sunt capabili să înghită în mod constant capsule.

La trecerea de la pulbere orală la capsule se permite modificarea dozei. Medicul dumneavoastră va decide care este doza corectă pe baza greutății corporale a copilului dumneavoastră.

Nu există recomandări privind doza de REYATAZ la copii cu vârsta mai mică de 3 luni.

Luați REYATAZ capsule împreună cu alimente (la masă sau cu o gustare consistentă). Înghițiți capsulele întregi. **Nu deschideți capsulele.**

Dacă luați mai mult REYATAZ decât trebuie

Pot apărea simptome precum îngălbenirea pielii și/sau ochilor (icter) și bătăi neregulate ale inimii (prelungirea intervalului QTc) dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră administrați/i se administrează prea mult REYATAZ.

Dacă, în mod accidental, ați luat mai multe capsule de REYATAZ decât v-a recomandat medicul dumneavoastră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră specializat în tratamentul infecției cu HIV sau mergeți la cel mai apropiat spital pentru recomandări.

Dacă uitați să luați REYATAZ

Dacă ați omis o doză, luați doza omisă cât mai curând posibil cu alimente și apoi luați doza următoare programată la momentul obișnuit. Dacă este aproape timpul pentru următoarea doză, nu luați doza omisă. Așteptați și luați doza următoare la momentul programat. **Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**

Dacă încetați să luați REYATAZ

Nu opriți administrarea REYATAZ înainte să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Când tratăm infecția HIV, nu totdeauna este ușor să identificăm care reacții adverse se datorează REYATAZ și care altor medicamente administrate sau care se datorează infecției HIV în sine. Spuneți medicului dacă observați orice eveniment neobișnuit legat de sănătatea dumneavoastră.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de

sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmaticice, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Adresați-vă imediat medicului dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Au fost raportate erupții trecătoare pe piele, mâncărimi care pot fi uneori severe. Erupția pe piele dispare de obicei în interval de 2 săptămâni fără nicio modificare a tratamentului cu REYATAZ. Erupția severă pe piele poate apărea în asocieri cu alte simptome care pot fi serioase. Întrerupeți administrarea REYATAZ și adresați-vă imediat medicului dacă vă apare o erupție severă pe piele sau o erupție asociată cu simptome asemănătoare gripei, vezicule, febră, ulcerații la nivelul gurii (afte), dureri musculare sau articulare, umflarea feței, inflamarea ochilor cauzând înroșirea acestora (conjunctivită), sau noduli roșii, dureroși, calzi.
- A fost raportată frecvent îngălbenirea pielii sau a porțiunii albe a ochilor cauzată de creșterea concentrațiilor de bilirubină din sânge. Această reacție adversă nu este de obicei periculoasă la adulți și la copii cu vârsta mai mare de 3 luni, dar poate fi simptomul unei probleme grave. În cazul în care pielea sau porțiunea albă a ochilor dumneavoastră se îngălbenește, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Pot apărea ocazional modificări ale modului în care bate inima dumneavoastră (modificări de ritm cardiac). Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți stare de amețală sau de leșin sau senzație bruscă de slăbiciune. Acestea pot fi simptome ale unei probleme cardiace grave.
- Pot apărea mai puțin frecvent probleme cu ficatul. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste de sânge înainte să începeți tratamentul cu REYATAZ sau în timpul tratamentului. Dacă aveți probleme cu ficatul, inclusiv o infecție cu virusul hepatitic B sau C, este posibil să manifestați o agravare a problemelor dumneavoastră cu ficatul. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum urină închisă la culoare (de culoarea ceaiului), mâncărimi, îngălbenirea pielii sau porțiunii albe a ochilor, durere la nivelul stomacului, scaun deschis la culoare sau greață.
- La persoanele care urmează tratament cu REYATAZ pot apărea, mai puțin frecvent, probleme ale vezicii biliare. Simptomele care semnalează probleme ale vezicii biliare pot include durere în zona dreaptă sau mediană superioară a stomacului, greață, vărsături, febră sau îngălbenirea pielii sau a porțiunii albe a ochilor.
- REYATAZ poate afecta buna funcționare a rinichilor dumneavoastră.
- Apariția calculilor renali este mai puțin frecventă la persoanele care iau REYATAZ. Adresați-vă imediat medicului dacă aveți simptome asociate cu prezența calculilor renali, care pot include durere în zona lombară sau zona inferioară a stomacului, urină cu sânge sau durere în timpul urinării.

Alte reacții adverse raportate în cazul pacienților tratați cu REYATAZ sunt următoarele:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere de cap
- vărsături, diaree, durere abdominală (durere de stomac cu disconfort), greață, dispepsie (indigestie)
- epuizare (oboseală extremă)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- neuropatie periferică (amorțeli, slăbiciune, furnicături sau dureri în brațe și picioare)
- hipersensibilitate (reacții alergice)
- astenie (oboseală sau slăbiciune neobișnuite)
- scădere în greutate, creștere în greutate, anorexie (pierderea poftei de mâncare), poftă de mâncare crescută
- depresie, anxietate, tulburări de somn
- dezorientare, amnezie (pierderea memoriei), amețală, somnolență (stare de somn), vise neobișnuite
- sincopă (leșin), hipertensiune arterială (tensiune arterială crescută)

- dispnee (scurtarea respirației)
- pancreatită (inflamația pancreasului), gastrită (inflamația stomacului), stomatită aftoasă (ulcerații în gură și puncte dureroase), disgeuzie (insuficiența perceperii senzațiilor de gust), flatulență (vânturi), uscăciune a gurii, balonare
- angioedem (umflare severă a pielii și a altor țesuturi, cel mai frecvent a buzelor sau ochilor)
- alopecie (căderea sau subțierea neobișnuită a părului), prurit (mâncărime)
- atrofie musculară (micșorare a mușchilor), artralgie (aparitia durerii în articulații), mialgie (durere musculară)
- nefrită interstițială (inflamație a rinichiului), hematurie (sânge în urină), proteinurie (exces de proteine în urină), polakiurie (creșterea numărului de urinări)
- ginecomastie (mărirea sânilor la bărbați)
- durere în piept, maleză (stare generală de rău), febră
- insomnie (tulburări de somn)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- tulburări de mers (mod de mers anormal)
- edeme (acumulare de lichid)
- hepatosplenomegalie (mărirea ficatului și a splinei)
- miopatie (durere a mușchilor, sensibilitate musculară sau slăbiciune musculară, neprovocată de exercițiul fizic)
- dureri ale rinichilor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează REYATAZ

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă, cutie sau blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține REYATAZ

- Substanța activă este atazanavir. Fiecare capsulă conține atazanavir 300 mg (sub formă de sulfat).
- Celelalte componente sunt cros повідonă, lactoză monohidrat și stearat de magneziu. Învelișul capsulei și cerneala de inscripționare conțin gelatină, shellac, hidroxid de amoniu, simeticonă, oxid roșu de fier, oxid negru de fier, oxid galben de fier, propilenglicol, indigotină (E132) și dioxid de titan (E171).

Cum arată REYATAZ și conținutul ambalajului

Fiecare capsulă de REYATAZ 300 mg conține atazanavir 300 mg.

Capsulă opacă, de culoare albastră și roșie, inscripționată cu cerneală albă pe o jumătate cu „BMS 300 mg” și pe cealaltă cu „3622”.

REYATAZ 300 mg capsule este disponibil în flacoane cu 30 capsule. Într-o cutie sunt furnizate un flacon sau 3 flacoane cu 30 capsule.

REYATAZ 300 mg capsule este disponibil de asemenea în blistere termosudate în cutii cu 30 capsule fiecare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în toate țările.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru utilizator

REYATAZ 50 mg pulbere orală atazanavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este REYATAZ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați REYATAZ
3. Cum să luați REYATAZ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează REYATAZ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este REYATAZ și pentru ce se utilizează

REYATAZ este un medicament antiviral (sau antiretroviral). Este unul dintre *inhibitorii de protează*. Aceste medicamente controlează infecția cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) prin inhibarea unei proteine de care HIV are nevoie pentru multiplicarea sa. Aceste medicamente acționează prin reducerea cantității de virus (HIV) în organismul dumneavoastră și, prin urmare, vă întărește sistemul imunitar. În acest sens, REYATAZ reduce riscul dezvoltării bolilor legate de infecția cu HIV.

REYATAZ pulbere orală poate fi utilizat de către copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutatea corporală de minimum 5 kg (vezi pct. 3 Cum să luați REYATAZ). Medicul v-a prescris REYATAZ pentru că sunteți infectat cu HIV care determină sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). Acesta trebuie întotdeauna administrat împreună cu ritonavir în doză mică și în asociere cu alte medicamente anti-HIV. Medicul va discuta cu dumneavoastră care din asocierile acestor medicamente cu REYATAZ este cea mai potrivită pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați REYATAZ

Nu luați REYATAZ

- **dacă sunteți alergic** la atazanavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- **dacă aveți probleme moderate sau severe cu ficatul.** Medicul dumneavoastră va evalua cât de severă este boala de ficat, înainte de a decide dacă puteți să luați REYATAZ.
- **dacă luați oricare dintre aceste medicamente:** vezi de asemenea *REYATAZ împreună cu alte medicamente*
 - rifampicină (un antibiotic folosit pentru tratamentul tuberculozei)
 - astemizol sau terfenadină (utilizate frecvent pentru a trata simptomele alergice, aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală); cisapridă (utilizată pentru a trata refluxul gastric, numite uneori arsuri în capul pieptului); pimozidă (utilizată pentru a trata schizofrenia); chinidină sau bepridil (utilizate pentru corectarea ritmului cardiac);

- ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergonovină (utilizate pentru tratamentul durerilor de cap); și alfuzosin (utilizat pentru tratamentul măririi glandei numită prostată)
- quetiapină (utilizată pentru a trata schizofrenia, tulburarea bipolară și tulburarea depresivă majoră); lurasidonă (utilizată pentru tratamentul schizofreniei)
- medicamente care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*, un medicament din plante)
- triazolam și midazolam administrat pe cale orală (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți și/sau să reducă anxietatea)
- lomitapidă, simvastatină și lovastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge).
- medicamente care conțin grazoprevir, incluzând combinația în doze fixe de elbasvir/grazoprevir și medicamente care conțin combinația în doze fixe de glecaprevir/pibrentasvir (utilizate pentru tratamentul infecției cronice cu virus hepatitic C)
- apalutamidă (utilizată pentru tratamentul cancerului de prostată), encorafenib (utilizat pentru tratamentul cancerului) și ivosidenib (utilizat pentru tratamentul cancerului)
- carbamazepină, fenobarbital și fenitoină (utilizate pentru tratamentul crizelor convulsive)

Nu luați sildenafil în asociere cu REYATAZ atunci când sildenafil este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. De asemenea, sildenafil este utilizat pentru tratamentul disfuncției erectile. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați sildenafil pentru tratamentul disfuncției erectile.

Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

REYATAZ nu este un tratament pentru vindecarea infecției cu HIV. Puteți continua să faceți infecții sau alte boli legate de infecția cu HIV.

Unele persoane au nevoie de o atenție deosebită înainte sau în timpul tratamentului cu REYATAZ. Înainte să luați REYATAZ, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, și fiți siguri că medicul dumneavoastră știe:

- dacă aveți hepatită B sau C
- dacă prezentați semne sau simptome de calculi biliari (durere în partea dreaptă a stomacului)
- dacă aveți hemofilie A sau B
- dacă efectuați ședințe de hemodializă

REYATAZ poate afecta buna funcționare a rinichilor dumneavoastră.

La pacienții care iau REYATAZ s-a raportat formarea de pietre la rinichi. Dacă prezentați semne sau simptome ale pietrelor la rinichi (durere lombară, sânge în urină, durere la urinare), vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră.

La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și antecedente de infecții cu germeni oportuniști, imediat după începerea tratamentului anti-HIV, pot să apară semne și simptome ale inflamațiilor determinate de infecțiile precedente. Se crede că aceste simptome se datorează îmbunătățirii răspunsului imun al organismului, capacității organismului de a lupta cu infecțiile care au fost prezente în antecedente fără simptome evidente clinic. Dacă observați orice fel de simptome de infecție, vă rugăm informați imediat medicul dumneavoastră. În plus față de infecțiile oportuniste, pot, de asemenea, să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

Unii dintre pacienții la care s-a administrat terapie antiretrovirală combinată pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei antiretrovirale combinate, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

La pacienții la care s-a administrat REYATAZ a apărut hiperbilirubinemia (o creștere a cantității de bilirubină în sânge). Semnele acestea pot să fie o îngălbenire ușoară a pielii sau a albului ochilor. Dacă observați oricare dintre aceste simptome, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Erupții grave pe piele, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, au fost raportate la pacienții tratați cu REYATAZ. Dacă vă apare o erupție pe piele, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă observați o modificare a modului în care bate inima dumneavoastră (schimbare a ritmului cardiac), vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră. Copiii cărora li se administrează REYATAZ pot necesita monitorizarea inimii. Medicul copilului dumneavoastră va decide acest lucru.

Copii

Nu administrați acest medicament la copii cu vârsta mai mică de 3 luni și cu greutatea corporală sub 5 kg. Utilizarea REYATAZ la copii cu vârsta mai mică de 3 luni și greutatea corporală sub 5 kg nu a fost investigată din cauza riscului de complicații severe.

REYATAZ împreună cu alte medicamente

Nu trebuie să utilizați REYATAZ cu anumite medicamente. Acestea sunt enumerate sub Nu utilizați REYATAZ, la începutul pct. 2.

Sunt și alte medicamente care nu pot fi luate în același timp cu REYATAZ. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este deosebit de important să menționați următoarele:

- alte medicamente pentru a trata infecția cu HIV (de exemplu, indinavir, nevirapină și efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (utilizate pentru a trata hepatita C)
- sildenafil, vardenafil sau tadalafil (utilizate de bărbați pentru tratamentul impotenței (disfuncției erectile))
- dacă luați un contraceptiv oral („Pilula”) cu REYATAZ pentru a preveni apariția sarcinii, asigurați-vă că îl luați exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră și nu omiteți nicio doză
- orice medicament utilizat la tratarea afecțiunilor legate de aciditatea de la nivelul stomacului (de exemplu, antiacide, care se vor lua cu 1 oră înainte de administrarea REYATAZ sau cu 2 ore după administrarea REYATAZ, blocante H₂ de tipul famotidinei și inhibitori ai pompei de protoni, precum omeprazolul)
- medicamente care scad tensiunea arterială, încetinesc frecvența cardiacă sau care corectează ritmul cardiac (amiodarona, diltiazem, lidocaina de uz sistemic, verapamil)
- atorvastatină, pravastatină și fluvastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge)
- salmeterol (utilizat pentru tratamentul astmului bronșic)
- ciclosporină, tacrolimus și sirolimus (medicamente care scad intensitatea răspunsului imun)
- unele antibiotice (rifabutină, claritromicină)
- ketoconazol, itraconazol și voriconazol (antifungice)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarină, clopidogrel, prasugrel și ticagrelor (utilizate pentru a împiedica formarea cheagurilor de sânge)
- lamotrigină (antiepileptic)
- irinotecan (utilizat pentru tratamentul cancerului)
- elagolix (antagoniști ai receptorului hormonului de eliberare a gonadotropinei, utilizați pentru tratamentul durerii severe cauzate de endometrioză)

- fostamatinib (utilizat pentru tratamentul trombocitopeniei imune cronice)
- medicamente sedative (de exemplu, midazolam administrat injectabil)
- buprenorfină (utilizată pentru tratamentul dependenței de opioide și al durerii)
- corticosteroizi (toate căile de administrare; inclusiv dexametazonă).

Unele medicamente pot interacționa cu ritonavir, un medicament care este administrat împreună cu REYATAZ. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un corticosteroid inhalator sau nazal (administrat pe cale nazală), inclusiv fluticazonă sau budesonidă (administrare pentru tratarea simptomelor alergice sau astmului bronșic).

REYATAZ împreună cu alimente și băuturi

Vezi pct. 3 Cum să luați REYATAZ.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că e posibil să fiți gravidă sau planificați să aveți un copil, solicitați sfatul medicului înainte de a lua acest medicament.

Atazanavir, substanța activă din REYATAZ, se secretă în laptele uman. Paciente nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu REYATAZ.

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă vă simțiți amețit sau confuz, nu conduceți sau folosiți utilaje și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

REYATAZ pulbere conține:

- 63 mg de aspartam pe plic. Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilketonurie, o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.
- 1,3 g de sucroză pe plic. Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienții cu diabet zaharat. Poate fi dăunător pentru dinți. Contactați medicul dumneavoastră înainte de a administra acest medicament copilului dumneavoastră, dacă medicul v-a spus că acesta are o intoleranță la anumite zaharuri.

3. Cum să luați REYATAZ

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. În acest mod, puteți fi sigur că medicamentul este complet eficient și reduceți riscul dezvoltării rezistenței virusului la tratament.

Pentru copii (cu vârsta de cel puțin 3 luni și greutatea corporală de minimum 5 kg), medicul copilului dumneavoastră va decide doza corectă în funcție de greutatea corporală a copilului. Doza de REYATAZ pulbere orală pentru copii este calculată în funcție de greutatea corporală și se administrează o dată pe zi cu alimente și ritonavir așa cum se menționează mai jos:

Greutate corporală (kg)	Doza de REYATAZ administrat o dată pe zi (mg)	Doza de ritonavir* administrat o dată pe zi (mg)
Cel puțin 5 până la mai puțin de 15	200 mg (4 plicuri ^a)	80mg ^b
Cel puțin 15 până la mai puțin de 35	250 mg (5 plicuri ^a)	80mg ^b
Cel puțin 35	300 mg (6 plicuri ^a)	100 mg ^c

^a Fiecare plic conține 50 mg de REYATAZ

^b Ritonavir soluție orală.

^c Ritonavir soluție orală sau capsule/comprimate

REYATAZ este disponibil și sub capsule pentru utilizare la adulți și la copii cu vârsta de cel puțin 6 ani care au greutatea corporală de minimum 15 kg și care sunt capabili să înghită capsule. Trecerea de la REYATAZ pulbere orală la tratamentul cu REYATAZ sub formă de capsule este recomandată imediat ce pacienții sunt capabili să înghită în mod constant capsule.

La trecerea de la pulbere orală la capsule se permite modificarea dozei. Medicul dumneavoastră va decide care este doza corectă pe baza greutății corporale a copilului dumneavoastră.

Nu există recomandări privind doza de REYATAZ la copii cu vârsta mai mică de 3 luni.

Instrucțiuni pentru REYATAZ pulbere orală:

- În cazul copiilor care sunt capabili să bea din cană, REYATAZ pulbere orală trebuie administrat cu alimente sau băuturi. Dacă REYATAZ pulbere orală se amestecă cu apă, trebuie administrate și alimente în același timp.
- În cazul copiilor care nu pot consuma hrană solidă sau bea din cană, REYATAZ pulbere orală trebuie amestecat cu preparat pentru sugari și administrat cu ajutorul unei seringi pentru uz oral. Adresați-vă farmacistului pentru a obține o seringă pentru uz oral. Nu folosiți biberonul pentru a administra REYATAZ împreună cu preparatul pentru sugari.
- Consultați „Instrucțiunile de utilizare” de la sfârșitul prospectului pentru modalitatea de preparare și administrare a unei doze de REYATAZ pulbere orală.
- REYATAZ pulbere orală trebuie administrat în interval de 60 de minute de la prepararea amestecului.

Dacă luați mai mult REYATAZ decât trebuie

Pot apărea simptome precum îngălbenirea pielii și/sau ochilor (icter) și bătăi neregulate ale inimii (prelungirea intervalului QTc) dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră administrați/i se administrează prea mult REYATAZ.

Dacă, în mod accidental, ați luat sau i-ați administrat copilului dumneavoastră o cantitate mai mare de pulbere orală de REYATAZ decât v-a recomandat medicul dumneavoastră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră specializat în tratamentul infecției cu HIV sau mergeți la cel mai apropiat spital pentru recomandări.

Dacă uitați să luați REYATAZ

Dacă ați omis o doză sau dacă ați uitat să îi dați o doză copilului dumneavoastră, luați sau administrați-i acestuia doza omisă cât mai curând posibil cu alimente și apoi luați sau administrați următoarea doză programată la momentul obișnuit. Dacă este aproape timpul pentru următoarea doză, nu luați/administrați doza omisă. Așteptați și luați/administrați-i doza următoare la momentul programat.
Nu luați sau administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați REYATAZ

Nu opriți administrarea REYATAZ înainte să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Când tratăm infecția HIV, nu totdeauna este ușor să identificăm care reacții adverse se datorează REYATAZ și care altor medicamente administrate sau care se datorează infecției HIV în sine. Spuneți medicului dacă observați orice eveniment neobișnuit legat de sănătatea dumneavoastră.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Adresați-vă imediat medicului dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Au fost raportate erupții trecătoare pe piele, mâncărimi care pot fi uneori severe. Erupția pe piele dispare de obicei în interval de 2 săptămâni fără nicio modificare a tratamentului cu REYATAZ. Erupția severă pe piele poate apărea în asociere cu alte simptome care pot fi serioase. Întrerupeți administrarea REYATAZ și adresați-vă imediat medicului dacă vă apare o erupție severă pe piele sau o erupție asociată cu simptome asemănătoare gripei, vezicule, febră, ulcerări la nivelul gurii (afte), dureri musculare sau articulare, umflarea feței, inflamarea ochilor cauzând înroșirea acestora (conjunctivită), sau noduli roșii, dureroși, calzi.
- A fost raportată frecvent îngălbenirea pielii sau a porțiunii albe a ochilor cauzată de creșterea concentrațiilor de bilirubină din sânge. Această reacție adversă nu este de obicei periculoasă la adulți și la copii cu vârsta mai mare de 3 luni, dar poate fi simptomul unei probleme grave. În cazul în care pielea sau porțiunea albă a ochilor dumneavoastră se îngălbenește, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Pot apărea ocazional modificări ale modului în care bate inima dumneavoastră (modificări de ritm cardiac). Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți stare de amețelă sau de leșin sau senzație bruscă de slăbiciune. Acestea pot fi simptome ale unei probleme cardiace grave.
- Pot apărea mai puțin frecvent probleme cu ficatul. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste de sânge înainte să începeți tratamentul cu REYATAZ sau în timpul tratamentului. Dacă aveți probleme cu ficatul, inclusiv o infecție cu virusul hepatitic B sau C, este posibil să manifestați o agravare a problemelor dumneavoastră cu ficatul. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum urină închisă la culoare (de culoarea ceaiului), mâncărimi, îngălbenirea pielii sau porțiunii albe a ochilor, durere la nivelul stomacului, scaun deschis la culoare sau greață.
- La persoanele care urmează tratament cu REYATAZ pot apărea, mai puțin frecvent, probleme ale vezicii biliare. Simptomele care semnalează probleme ale vezicii biliare pot include durere în zona dreaptă sau mediană superioară a stomacului, greață, vărsături, febră sau îngălbenirea pielii sau a porțiunii albe a ochilor.
- REYATAZ poate afecta buna funcționare a rinichilor dumneavoastră.
- Apariția calculilor renali este mai puțin frecventă la persoanele care iau REYATAZ. Adresați-vă imediat medicului dacă aveți simptome asociate cu prezența calculilor renali, care pot include durere în zona lombară sau zona inferioară a stomacului, urină cu sânge sau durere în timpul urinării.

Alte reacții adverse raportate în cazul pacienților tratați cu REYATAZ sunt următoarele:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere de cap
- vărsături, diaree, durere abdominală (durere de stomac cu disconfort), greață, dispepsie (indigestie)
- epuizare (oboseală extremă)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- neuropatie periferică (amorteală, slăbiciune, furnicături sau dureri în brațe și picioare)
- hipersensibilitate (reacții alergice)
- astenie (oboseală sau slăbiciune neobișnuite)
- scădere în greutate, creștere în greutate, anorexie (pierderea poftei de mâncare), poftă de mâncare crescută
- depresie, anxietate, tulburări de somn
- dezorientare, amnezie (pierderea memoriei), amețală, somnolență (stare de somn), vise neobișnuite
- sincopă (leșin), hipertensiune arterială (tensiune arterială crescută)
- dispnee (scurtarea respirației)
- pancreatită (inflamația pancreasului), gastrită (inflamația stomacului), stomatită aftoasă (ulcerații în gură și puncte dureroase), disgeuzie (insuficiența perceperii senzațiilor de gust), flatulență (vânturi), uscăciune a gurii, balonare
- angioedem (umflare severă a pielii și a altor țesuturi, cel mai frecvent a buzelor sau ochilor)
- alopecie (căderea sau subțierea neobișnuită a părului), prurit (mâncărime)
- atrofie musculară (micșorare a mușchilor), artralgie (aparitia durerii în articulații), mialgie (durere musculară)
- nefrită interstițială (inflamație a rinichiului), hematurie (sânge în urină), proteinurie (exces de proteine în urină), polakiurie (creșterea numărului de urinări)
- ginecomastie (mărirea sânilor la bărbați)
- durere în piept, maleză (stare generală de rău), febră
- insomnie (tulburări de somn)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- tulburări de mers (mod de mers anormal)
- edeme (acumulare de lichid)
- hepatosplenomegalie (mărirea ficatului și a splinei)
- miopatie (durere a mușchilor, sensibilitate musculară sau slăbiciune musculară, neprovocată de exercițiul fizic)
- dureri ale rinichilor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează REYATAZ

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau plic. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. Nu deschideți plicul decât înainte de utilizare.

După amestecarea pulberii orale cu alimente sau băuturi, poate fi păstrat la temperatura camerei (nu mai mare de 30°C) timp de maximum 1 oră.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține REYATAZ

- Substanța activă este atazanavir. Fiecare plic conține atazanavir 50 mg (sub formă de sulfat).
- Celelalte componente sunt aspartam (E951), sucroză și aromă de portocală și vanilie.

Cum arată REYATAZ și conținutul ambalajului

Fiecare plic de REYATAZ 50 mg pulbere orală conține atazanavir 50 mg.

Este disponibilă o singură mărime de ambalaj: 1 cutie cu 30 plicuri.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Instrucțiuni de folosire

Aceste instrucțiuni vă arată modalitatea de preparare și de administrare a unei doze de REYATAZ pulbere orală. Asigurați-vă că ați citit și înțeles aceste instrucțiuni înainte de a administra acest medicament copilului dumneavoastră.

Medicul copilului dumneavoastră va decide doza corectă în funcție de vârsta și greutatea copilului dumneavoastră.

Întotdeauna administrați medicamentul copilului dumneavoastră în interval de 60 de minute de la prepararea amestecului.

Înainte de a administra medicamentul

1. Se determină doza și numărul de plicuri REYATAZ pulbere orală necesare (vezi pct. 3 Cum să luați REYATAZ).
2. Înainte de utilizare, bateți ușor plicul. Se taie fiecare plic de-a lungul liniei punctate.
3. Alegeți una din opțiunile enumerate mai jos, pentru administra REYATAZ pulbere orală, potrivită pentru copilul dumneavoastră. Se pot folosi volume sau cantități mai mari de preparat lichid pentru sugari, băuturi sau alimente. Asigurați-vă că se administrează întreaga cantitate de preparat pentru sugari, lichid sau hrană solidă în care s-a încorporat medicamentul.

Pregătirea și administrarea medicamentului cu preparat lichid pentru sugari folosind o cană gradată sau un recipient de dimensiuni mici și o seringă pentru uz oral (adresați-vă farmacistului pentru o seringă pentru administrare orală):

1. Luați o cană gradată sau un recipient de dimensiuni mici și puneți conținutul plicurilor în cana gradată sau recipientul de dimensiuni mici.
2. Se adaugă 10 ml de preparat lichid pentru sugari și se amestecă cu ajutorul unei linguri.
3. Puneți vârful seringii pentru uz oral în amestec și trageți înapoi pistonul până ce întreaga cantitate de preparat pentru sugari este preluată.
4. Așezați seringă în gura copilului dumneavoastră către obraz și împingeți pistonul în jos pentru a elibera medicamentul.
5. Adăugați alți 10 ml de preparat pentru sugari, în cupă sau recipient și clățiți restul de pulberea orală rămasă în aceasta.
6. Puneți vârful seringii în amestec și trageți înapoi pistonul până ce toată cantitatea de preparat pentru sugari este preluată.
7. Introduceți seringă în gura copilului dumneavoastră către obraz și împingeți pistonul în jos pentru a elibera medicamentul.
8. Administrați copilului dumneavoastră doza recomandată de ritonavir, imediat după ce i-ați administrat REYATAZ pulbere orală.

Pregătirea și administrarea medicamentului cu băuturi

1. Pune conținutul plicurilor într-o cană mică de băut.
2. Adaugă 30 ml băutură și amestecă cu o lingură.
3. Copilul dumneavoastră a băut amestecul.
4. Adăugați încă 15 ml băutură, amestecați și administrați copilului dumneavoastră întreaga mixtură.
5. Dacă se folosește apa, mâncarea ar trebui, de asemenea, luată în același timp.

Pregătirea și administrarea medicamentului cu alimente

1. Umpleți un recipient mic cu conținutul pliculețelor.
2. Adăugați un minim de o lingură de alimente și amestecați.
3. Hrăniți copilul cu amestecul.
4. Adăugați o lingură suplimentară în recipient, amestecați și hrăniți-vă copilul din nou.

Dacă aveți întrebări despre cum se pregătește sau se administrează o doză de REYATAZ pulbere orală, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistului sau asistenta medicală.