

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

REYATAZ 200 mg trde kapsule
REYATAZ 300 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

REYATAZ 200 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 200 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

Pomožna snov z znanim učinkom: 109,57 mg laktoze na kapsulo.

REYATAZ 300 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 300 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

Pomožna snov z znanim učinkom: 164,36 mg laktoze na kapsulo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

REYATAZ 200 mg trde kapsule

Neprozorna modra kapsula, ki ima na eni polovici odtisnjeno oznako "BMS 200 mg", na drugi pa "3631". Oznaki sta bele barve.

REYATAZ 300 mg trde kapsule

Neprozorna rdeča in modra kapsula, ki ima na eni strani odtisnjeno oznako "BMS 300 mg", na drugi pa "3622". Oznaki sta bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo REYATAZ kapsule je ob sočasni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja indicirano za zdravljenje s HIV-1 okuženih odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 6 let ali več, v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).

Glede na razpoložljive virološke in klinične podatke pri odraslih bolnikih koristi ni pričakovati pri bolnikih s sevi, odpornimi proti več zaviralcem proteaz (≥ 4 mutacije zaviralcev proteaz).

Pri predhodno že zdravljenih odraslih in pediatričnih bolnikih mora izbira zdravila REYATAZ temeljiti na individualnem testiranju virusne odpornosti in na anamnezi bolnikovega zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila REYATAZ je 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan in skupaj s hrano. Ritonavir se uporablja kot stopnjevalec farmakokinetike atazanavirja (glejte poglavji 4.5 in 5.1). (Glejte tudi poglavje 4.4 Odtegnitev ritonavirja le v omejenih pogojih).

Pediatrični bolniki (stari od 6 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 15 kg)

Odmerek atazanavirja v obliki kapsul pri pediatričnih bolnikih temelji na njihovi telesni masi, kot prikazuje preglednica 1, in ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle. Kapsule REYATAZ je treba jemati skupaj z ritonavirjem in skupaj s hrano.

Preglednica 1: Odmerek za pediatrične bolnike (stare od 6 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 15 kg) za kapsule REYATAZ skupaj z ritonavirjem

Telesna masa (kg)	Zdravilo REYATAZ, odmerek enkrat na dan	Ritonavir, odmerek enkrat na dan ^a
15 do manj kot 35	200 mg	100 mg
najmanj 35	300 mg	100 mg

^a Ritonavir v obliki kapsul, tablet ali peroralne raztopine.

Pediatrični bolniki (stari najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg): Za pediatrične bolnike, stare najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg, je zdravilo REYATAZ na voljo v obliki peroralnega praška (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila REYATAZ peroralni prašek). Prehod z zdravljenja z zdravilom REYATAZ v obliki peroralnega praška na zdravljenje z zdravilom REYATAZ v obliki kapsul je priporočljiv takoj, ko lahko bolniki kapsule zanesljivo pogoltnejo.

Pri zamenjavi farmacevtskih oblik bo morda treba spremeniti odmerek. Glejte tabelo za odmerjanje posamezne farmacevtske oblike (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila REYATAZ peroralni prašek).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Odmerek ni treba prilagajati. Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, uporaba zdravila REYATAZ z ritonavirjem ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter uporabe zdravila REYATAZ z ritonavirjem niso proučevali. Pri bolnikih z blago okvaro jeter je treba zdravilo REYATAZ z ritonavirjem uporabljati previdno. Zdravila REYATAZ se z ritonavirjem ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

V primeru odtegnitve ritonavirja iz priporočenega začetnega režima zdravljenja, okrepljenega z ritonavirjem (glejte poglavje 4.4), se pri bolnikih z blago okvaro jeter zdravilo REYATAZ brez okrepitev farmakokinetike lahko nadalje uporablja v odmerku 400 mg, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter pa v zmanjšanem odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2). Zdravila REYATAZ brez okrepitev farmakokinetike se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Nosečnost in poporodno obdobje

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti:

Uporaba zdravila REYATAZ 300 mg z ritonavirjem 100 mg morda ne bo zagotovila ustrezne izpostavljenosti atazanavirju, še posebej kadar je učinkovitost atazanavirja ali celotnega režima zdravljenja ogrožena zaradi odpornosti na zdravilo. Glede na majhno število podatkov, ki so na voljo,

in variabilnosti med posameznimi bolnicami med nosečnostjo, je treba razmisliti o spremljanju koncentracij zdravila (Therapeutic Drug Monitoring), da bi tako zagotovili ustrezno izpostavljenost.

Nadaljnje zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju se lahko pričakuje, kadar se atazanavir daje skupaj z zdravili, za katera je znano, da zmanjšajo izpostavljenost atazanavirju (npr. dizoproksiltenofovirat ali antagonisti receptorjev H₂).

- Če je potrebna uporaba dizoproksiltenofovirata ali antagonista receptorjev H₂, je treba razmisliti o povečanju odmerka zdravila REYATAZ na 400 mg z ritonavirjem 100 mg ob sočasnem spremljanju koncentracij zdravila (glejte poglavji 4.6 in 5.2).
- Uporaba zdravila REYATAZ z ritonavirjem ni priporočljiva pri nosečih bolnicah, ki prejemajo tako dizoproksiltenofovirat kot antagonist receptorjev H₂.

(Glejte poglavje 4.4 Odtegnitev ritonavirja le v omejenih pogojih).

Poporodno obdobje:

Po morebitnem zmanjšanju izpostavljenosti atazanavirju med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti, se lahko izpostavljenost atazanavirju poveča v prvih dveh mesecih po porodu (glejte poglavje 5.2). Bolnice po porodu je zato treba skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov.

- V tem obdobju je treba za bolnice upoštevati priporočeno odmerjanje za ne-noseče bolnice, vključno s priporočili glede sočasne uporabe zdravil, za katera je znano, da vplivajo na izpostavljenost atazanavirju (glejte poglavje 4.5).

Pediatrični bolniki (mlajši od 3 mesecev)

Zdravila REYATAZ se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 mesecev, zaradi težav z varnostjo, še posebej je treba upoštevati možno tveganje za pojav kernikterusa.

Način uporabe

peroralna uporaba Kapsule je treba pogoltniti cele.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila REYATAZ je kontraindicirana pri bolnikih s hudo insuficienco jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Uporaba zdravila REYATAZ z ritonavirjem je kontraindicirana pri bolnikih z zmerno insuficienco jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Sočasna uporaba s simvastatinom ali z lovastatinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zaviralca PDE5 sildenafil, vendar le za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) (glejte poglavje 4.5). Glede sočasne uporabe sildenafil za zdravljenje erektilne disfunkcije glejte poglavji 4.4 in 4.5.

Sočasna uporaba z zdravili, ki so substrati izooblike CYP3A4 citokroma P450 in imajo ozko terapevtsko okno (npr. kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil, triazolam, peroralne oblike midazolama (za previdnost pri parenteralnih oblikah midazolama glejte poglavje 4.5), lomitapid in alkaloidi ergot, zlasti ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A4 zaradi možne izgube terapevtskega učinka in razvoja morebitne odpornosti (npr. rifampicin, šentjanževka, apalutamid, enkorafenib, ivozidenib, karbamazepin, fenobarbital in fenitoin) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s fiksno kombinacijo glekaprevir/pibrentasvir (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba zdravila REYATAZ z ritonavirjem v odmerkih, večjih od 100 mg enkrat na dan, ni klinično ovrednotena. Uporaba večjih odmerkov ritonavirja lahko spremeni varnostni profil atazanavirja (učinki na srce, hiperbilirubinemija) in zato ni priporočljiva. Odmerek ritonavirja se lahko poveča na 200 mg enkrat na dan le, če se atazanavir z ritonavirjem uporablja skupaj z efavirenzom. V tem primeru je treba bolnika skrbno klinično spremljati (glejte Medsebojno delovanje z drugimi zdravili v nadaljevanju).

Bolniki s sočasnimi boleznimi

Okvara jeter: Atazanavir se primarno presnavlja v jetrih in pri bolnikih z okvaro jeter so opažali zvišanje njegove koncentracije v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Varnost in učinkovitost zdravila REYATAZ nista raziskani pri bolnikih s pomembnimi osnovnimi boleznimi jeter. Bolniki s kroničnim hepatitisom B ali C, ki dobivajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, so zaradi okvare jeter v večji nevarnosti za hude in morda smrtno nevarne neželene učinke. V primeru sočasnega zdravljenja hepatitisa B ali C je treba upoštevati povzetke glavnih značilnosti za uporabljena zdravila (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z že obstoječo okvaro jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, so med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem okvare jeter pogostejše, zato jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če se pri takšnih bolnikih pojavijo znaki slabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o prekinitvi ali opustitvi zdravljenja.

Okvara ledvic: Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, uporaba zdravila REYATAZ ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Podaljšanje intervala QT: Pri zdravljenju z zdravilom REYATAZ so v kliničnih študijah opazili od odmerka odvisno asimptomatsko podaljšanje intervala PR. Previdnost je potrebna pri zdravilih, ki povzročajo podaljšanje intervala PR. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami prevajanja (atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje ali kompleksni kračni blok) je treba zdravilo REYATAZ uporabljati previdno in le, če korist odtehta tveganje (glejte poglavje 5.1). Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila REYATAZ skupaj z zdravili, ki lahko podaljšajo interval QT, in/ali pri bolnikih z že obstoječimi dejavniki tveganja (bradikardija, prirojeno podaljšanje intervala QT, neravnovesje elektrolitov) (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Bolniki s hemofilijo: Pri bolnikih s hemofilijo A ali B, ki so dobivali zaviralce proteaz, so poročali o pogostejših krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so prejeli dodaten faktor VIII. Pri več kot polovici primerov so zdravljenje z zaviralci proteaz nadaljevali ali ga znova uvedli, če je bilo prekinjeno. Domnevamo, da gre za vzročno povezavo, vendar pa mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolnike s hemofilijo je zato treba opozoriti na možnost pogostejših krvavitev.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim

zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

V kliničnih študijah so ugotovili, da zdravilo REYATAZ z ritonavirjem tako pri predhodno še nezdravljenih bolnikih (študija 138) kot tudi predhodno že zdravljenih bolnikih (študija 045) povzroča dislipidemijo v manjši meri kot lopinavir z ritonavirjem (glejte poglavje 5.1).

Hiperbilirubinemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, se je pojavilo reverzibilno zvišanje indirektnega (nekonjugiranega) bilirubina, kar je povezano z zaviranjem UDP-glukuroniltransferaze (UGT) (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku, ki se zdravi z zdravilom REYATAZ, pojavi zvišanje vrednosti jetrnih transaminaz, ki jih spremlja zvišanje vrednosti bilirubina, je treba ugotoviti morebiten alternativni vzrok. Če so zlatenica ali rumene beločnice za bolnika nesprejemljive, pridejo namesto zdravila REYATAZ v poštev druga protiretrovirusna zdravila. Zmanjšanje odmerka atazanavirja ni priporočljivo, ker lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti.

Tudi indinavir je povezan z zvišanjem indirektnega (nekonjugiranega) bilirubina v krvi zaradi zavrtja UGT. Kombinacija zdravila REYATAZ z indinavirjem ni raziskana, zato sočasna uporaba teh dveh zdravil ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Odtegnitev ritonavirja le v omejenih pogojih

Priporočeno standardno zdravljenje z zdravilom REYATAZ, okrepljeno z ritonavirjem, zagotavlja optimalne farmakokinetične parametre in nivo virusne supresije.

Odtegnitev ritonavirja iz okrepljenega režima zdravljenja z zdravilom REYATAZ ni priporočljiva, se pa o njej lahko razmisli pri odraslih bolnikih pri uporabi odmerka 400 mg enkrat na dan skupaj s hrano, vendar le ob upoštevanju vseh naslednjih omejitvenih pogojev:

- odsotnost predhodnega virusnega neodziva,
- nedokazljivo virusno breme v zadnjih 6 mesecih pri trenutnem režimu zdravljenja,
- virusni sevi ne vsebujejo mutacij, povezanih z odpornostjo virusa HIV (RAM - Resistance Associated Mutations) proti trenutnemu režimu zdravljenja.

Zdravila REYATAZ brez ritonavirja se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki se zdravijo z osnovnim režimom, ki vsebuje dizoproksiltenofovirat, in z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, ki zmanjšujejo biološko uporabnost atazanavirja (glejte poglavje 4.5 V primeru odtegnitve ritonavirja iz priporočenega režima zdravljenja z okrepitevijo farmakokinetike atazanavirja) ali v primeru pričakovanih težav s sodelovanjem bolnika pri zdravljenju.

Zdravila REYATAZ brez ritonavirja se ne sme uporabljati pri nosečnicah, saj možna suboptimalna izpostavljenost predstavlja pomembno tveganje za okužbo matere in vertikalni prenos.

Holelitiaza

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu holelitiaze (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih bolnikih je bilo potrebno dodatno zdravljenje v bolnišnici, pri nekaterih pa so se pojavili zapleti. Če se pojavijo znaki ali simptomi holelitiaze, je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Kronična ledvična bolezen

Med spremljanjem zdravila po začetku trženja so pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so se zdravili z atazanavirjem, z ritonavirjem ali brez njega, poročali o kronični ledvični bolezni. Obsežna prospektivna opazovalna študija je pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, z začetno normalno

vrednostjo ocene glomerulne filtracije (eGFR), pokazala povezavo med večjo pojavnostjo kronične ledvične bolezni in kumulativno izpostavljenostjo režimu, ki je vseboval atazanavir/ritonavir. To povezavo so opazili ne glede na izpostavljenost dizoproksiltenofoviratu. Pri bolnikih je treba ves čas zdravljenja redno nadzirati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.8).

Nefrolitiazia

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu nefrolitiazije (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih bolnikih je bilo potrebno dodatno zdravljenje v bolnišnici, pri nekaterih pa so se pojavili zapleti. V nekaterih primerih je bila nefrolitiazia povezana z akutno odpovedjo ali insuficienco ledvic. Če se pojavijo znaki ali simptomi nefrolitiazije, je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - Combination Antiretroviral Therapy) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART - Combination Antiretroviral Therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Kožni izpuščaj in z njim povezani sindromi

Izpuščaji so običajno blagi do zmerni makulopapulozni izbruhi na koži, ki se lahko pojavijo v prvih 3 tednih po začetku zdravljenja z zdravilom REYATAZ.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu Stevens-Johnsonovega sindroma, multiformnega eritema, toksičnih izbruhov na koži in sindroma medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Bolnikom je treba pojasniti znake in simptome kožnih reakcij in njihov morebiten pojav skrbno spremljati. V primeru pojava hudega kožnega izpuščaja je treba zdravljenje z zdravilom REYATAZ prekiniti.

Najboljše rezultate ukrepanja v primeru pojava teh neželenih učinkov je mogoče doseči z njihovim zgodnjim odkritjem in s takojšnjo prekinitvijo uporabe katerega koli sumljivega zdravila. Če se pri bolniku zaradi zdravljenja z zdravilom REYATAZ pojavita Stevens-Johnsonov sindrom ali sindrom DRESS, zdravljenja z zdravilom REYATAZ morda ne boste smeli ponovno uvesti.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zdravila REYATAZ ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in nevirapina ali efavirenza ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Če je potrebno sočasno zdravljenje z zdravilom REYATAZ in z nenuklozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI - Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor), je v primeru sočasne uporabe efavirenza treba razmisliti o povečanju odmerka zdravila REYATAZ do 400 mg in povečanju odmerka ritonavirja do 200 mg, pri čemer je potreben skrben klinični nadzor.

Atazanavir se presnavlja v glavnem s CYP3A4. Zdravila REYATAZ ni priporočljivo uporabljati skupaj z zdravili, ki inducirajo CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Uporaba zaviralcev PDE5 za zdravljenje erektilne disfunkcije: pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom REYATAZ, je potrebna posebna previdnost pri predpisovanju zaviralcev PDE5 (sildenafil, tadalafil ali vardenafil) za zdravljenje erektilne disfunkcije. Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ in teh zdravil pričakujemo znaten porast njihovih koncentracij, kar posledično lahko privede do pojava neželenih učinkov zaviralcev PDE5, kot so hipotenzija, spremembe vida in priapizem (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba vorikonazola in zdravila REYATAZ z ritonavirjem ni priporočljiva, razen če ocena koristi/tveganj opraviči uporabo vorikonazola.

Pri večini bolnikov se pričakuje zmanjšanje izpostavljenosti tako vorikonazolu kot atazanavirju. Pri majhnem številu bolnikov brez funkcionalnega alela CYP2C19 pa se pričakuje znatno povečanje izpostavljenosti vorikonazolu (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe zdravila REYATAZ/ritonavirja in flutikazona ali drugih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi salmeterola in zdravila REYATAZ se lahko poveča pojavnost kardiovaskularnih neželenih učinkov salmeterola. Sočasna uporaba salmeterola in zdravila REYATAZ ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Absorpcija atazanavirja se lahko zmanjša, če je pH v želodcu visok, ne glede na vzrok.

Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in zaviralcev protonske črpalke ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba zdravila REYATAZ in zaviralca protonske črpalke nujna, priporočamo skrben klinični nadzor in povečanje odmerka zdravila REYATAZ na 400 mg skupaj s 100 mg ritonavirja. Odmerkov zaviralcev protonske črpalke, ki so primerljivi z 20 mg omeprazola, se ne sme preseči.

Sočasne uporabe zdravila REYATAZ z drugimi hormonskimi kontraceptivi ali peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo drug gestagen in ne norgestimat ali noretindron, niso raziskovali. Uporabi takih kontraceptivov se je tako treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Varnost

Pri pediatričnih bolnikih je asimptomatsko podaljšanje intervala PR pogostejše kot pri odraslih bolnikih. Pri pediatričnih bolnikih so poročali o asimptomatskem atrioventrikularnem bloku prve in druge stopnje (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri zdravlilih, za katera je znano, da inducirajo podaljšanje intervala PR. Pri pediatričnih bolnikih s predhodno prisotnimi težavami v prevajanju (atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje ali kompleksni kračni blok) je treba zdravilo REYATAZ uporabljati previdno in samo v primerih, kjer so koristi za bolnika večje od tveganja. Ob prisotnosti kliničnih znakov (npr. bradikardije) je priporočljivo spremljanje delovanja srca.

Učinkovitost

Atazanavir/ritonavir ni učinkovit pri virusnih sevih, pri katerih je prisotnih več mutacij, ki vodijo v odpornost.

Pomožne snovi

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ in ritonavirja lahko prevladajo presnovne interakcijske značilnosti ritonavirja, saj je ritonavir močnejši zaviralec CYP3A4 kot atazanavir. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom REYATAZ in ritonavirjem je treba prebrati povzetek glavnih značilnosti ritonavirja.

Atazanavir se v jetrih presnavlja s CYP3A4 in le-tega zavira. Zato je kontraindicirana uporaba zdravila REYATAZ z zdravili, ki so substrati za CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks, npr. kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil, triazolam, peroralne oblike midazolama, lomitapid in alkaloidi ergot, zlasti ergotamin in dihidroergotamin (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in zdravil, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir je kontraindicirana zaradi povečanja koncentracij grazoprevirja in elbasvirja v plazmi in možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT, povezanega s povečanimi koncentracijami grazoprevirja (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in fiksne kombinacije glekaprevir/pibrentasvir je kontraindicirana zaradi možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT, povezanega s pomembnim povečanjem koncentracij glekaprevirja in pibrentasvirja v plazmi (glejte poglavje 4.3).

Druge interakcije

V spodnji preglednici so navedene interakcije med atazanavirjem in drugimi zdravili (zvišanje je navedeno kot "↑", znižanje kot "↓", brez spremembe kot "↔"). V oklepaju je naveden 90-% interval zaupanja (IZ), če je podatek na voljo. Študije, navedene v preglednici 2, so bile izvedene pri zdravih osebah, če ni drugače navedeno. Pomembno je izpostaviti, da so bile številne študije izvedene brez okrepitev farmakokinetike atazanavirja, kar pa ni priporočen režim uporabe atazanavirja (glejte poglavje 4.4).

Če je odtegnitev ritonavirja pod restriktivnimi pogoji medicinsko upravičena (glejte poglavje 4.4), je posebno pozornost treba nameniti interakcijam atazanavirja, ki bi se v odsotnosti ritonavirja lahko razlikovale (glejte podatke pod preglednico 2).

V spodnji preglednici so navedene interakcije med atazanavirjem in drugimi zdravili, vključno z zdravili, za katere je sočasna uporaba kontraindicirana:

Preglednica 2: Interakcije med zdravilom REYATAZ in drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z VIRUSOM HEPATITISA C		
Grazoprevir 200 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg enkrat na dan)	<p>Atazanavir AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C_{max}: ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C_{min}: ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C_{max}: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C_{min}: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja so se koncentracije grazoprevirja močno povečale.</p>	Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in elbasvirja/grazoprevirja je kontraindicirana zaradi pričakovanega povečanja koncentracij grazoprevirja v plazmi in s tem povezanega možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT (glejte poglavje 4.3).
Elbasvir 50 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg enkrat na dan)	<p>Atazanavir AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C_{max}: ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C_{min}: ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C_{max}: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C_{min}: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja so se koncentracije elbasvirja povečale.</p>	
Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voksilaprevir 100 mg enkratni odmerki* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg enkrat na dan)	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voksilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voksilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Pomanjkanje mej farmakokinetičnih interakcij 70-143%</p> <p>Vpliva na izpostavljenost atazanavirju in ritonavirju niso raziskovali. Pričakovano: ↔ atazanavir ↔ ritonavir</p> <p>Mehanizem interakcije med zdravilom REYATAZ/ritonavirjem in sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem je zaviranje OATP1B, P-gp in CYP3A.</p>	Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ in zdravil, ki vsebujejo voksilaprevir, je pričakovati povečanje koncentracij voksilaprevirja. Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in zdravil, ki vsebujejo voksilaprevir, ni priporočljiva.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Glekaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg enkrat na dan*)	Glekaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glekaprevir C _{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) Glekaprevir C _{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C _{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C _{min} : ↑129% (↑95% ↑168%) *Poročali so o vplivu atazanavirja in ritonavirja na prvi odmerek glekaprevirja in pibrentasvirja.	Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in glekaprevirja/pibrentasvirja je kontraindicirana zaradi možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT, povezanega s pomembnim povečanjem koncentracij glekaprevirja in pibrentasvirja v plazmi (glejte poglavje 4.3).
ANTIAGREGACIJSKA ZDRAVILA		
Ticagrelor	Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in ticagrelorja ni priporočljiva zaradi možnega povečanja antiagregacijskega učinka ticagrelorja.
Klopidogrel	Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba s klopidogrelom ni priporočljiva zaradi možnega zmanjšanja antiagregacijskega učinka klopidogrela.
Prasugrel	Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Pri sočasni uporabi prasugrela in zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) odmerkov ni treba prilagajati.
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA		
<i>Zaviralci proteaz:</i> Sočasne uporabe zdravila REYATAZ/ritonavirja in drugih zaviralcev proteaz niso raziskovali. Pri sočasni uporabi pričakujemo, da se bo izpostavljenost drugim zaviralcem proteaz povečala, zato sočasna uporaba ni priporočljiva.		
Ritonavir 100 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan) Študije, izvedene pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.	Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* *V kombinirani analizi so atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg (n = 33) primerjali z atazanavirjem 400 mg brez ritonavirja (n = 28). Mehanizem interakcije med atazanavirjem in ritonavirjem je zaviranje CYP3A4.	Ritonavir 100 mg enkrat na dan se uporablja kot stopnjevalec farmakokinetike atazanavirja.
Indinavir	Indinavir je bil povezan z indirektno nekonjugirano hiperbilirubinemijo, ki je bila posledica zaviranja UGT.	Sočasne uporabe zdravila REYATAZ in indinavirja ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
<i>Nukleozidni/nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI-ji)</i>		
Lamivudin 150 mg dvakrat na dan + zidovudin 300 mg dvakrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Pomembnih vplivov na koncentracije lamivudina in zidovudina niso opazili.	Na osnovi teh podatkov in ker pomembnejšega vpliva ritonavirja na farmakokinetiko NRTI-jev ne pričakujemo, pri sočasni uporabi teh zdravil in zdravila REYATAZ ne pričakujemo, da bi se izpostavljenost sočasno uporabljenim zdravilom pomembneje spremenila.
Abakavir	Pri sočasni uporabi abakavirja in zdravila REYATAZ pomembnejših sprememb v izpostavljenosti abakavirju ne pričakujemo.	
Didanozin (pufrane tablete) 200 mg/stavudin 40 mg, oboje v enkratnem odmerku (atazanavir 400 mg enkratni odmerek)	<p>Atazanavir, sočasna uporaba z ddI+d4T (na tešče) Atazanavir AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max}: ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min}: ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, uporaba 1 uro po ddI+d4T (na tešče) Atazanavir AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max}: ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min}: ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Pri sočasni uporabi z didanozinom (pufrane tablete) in s stavudinom so se koncentracije atazanavirja močno zmanjšale. Mehanizem te interakcije je manjša topnost atazanavirja pri višjem pH-ju zaradi antacidnega sredstva v didanozin pufranih tabletah.</p> <p>Pomembnih vplivov na koncentracije didanozina in stavudina niso opazili.</p>	Didanozin mora bolnik jemati na prazen želodec 2 uri po zdravilu REYATAZ, ki ga vzame skupaj s hrano. Pri sočasni uporabi stavudina in zdravila REYATAZ pomembnejših sprememb v izpostavljenosti stavudinu ne pričakujemo.
Didanozin (gastrorezistentne kapsule) 400 mg enkratni odmerek (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	<p>Didanozin (skupaj s hrano) Didanozin AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Didanozin C_{max}: ↓38% (↓48% ↓26%) Didanozin C_{min}: ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Pri sočasni uporabi z didanozinom v obliki gastrorezistentnih kapsul pomembnejših vplivov na koncentracije atazanavirja niso opazili, vendar pa so se zaradi uporabe skupaj s hrano koncentracije didanozina zmanjšale.</p>	

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Dizoprosiltenofovirijev fumarat 300 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan) 300 mg dizoprosiltenofovirijevega fumarata, kar ustreza 245 mg dizoprosiltenofovirata. Študije, izvedene pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.	Atazanavir AUC: ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanavir C _{max} : ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavir C _{min} : ↓23% (↓43% ↑2%) * * Kombinirana analiza več kliničnih študij, v katerih so uporabo atazanavirja/ritonavirja 300/100 mg skupaj z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom v odmerku 300 mg (n = 39) primerjali z uporabo atazanavirja/ritonavirja 300/100 mg (n = 33). Učinkovitost zdravila REYATAZ/ritonavirja v kombinaciji z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom pri predhodno že zdravljenih bolnikih je bila dokazana v klinični študiji 045, pri predhodno še nezdravljenih bolnikih pa v klinični študiji 138 (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Mehanizem interakcije med atazanavirjem in dizoprosiltenofovirijevim fumaratom ni znan.	Pri sočasni uporabi dizoprosiltenofovirijevega fumarata je priporočljivo zdravilo REYATAZ v odmerku 300 mg uporabljati skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg in dizoprosiltenofovirijevim fumaratom v odmerku 300 mg (vse v obliki enkratnega odmerka skupaj s hrano).
Dizoprosiltenofovirijev fumarat 300 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan) 300 mg dizoprosiltenofovirijevega fumarata, kar ustreza 245 mg dizoprosiltenofovirata.	Dizoprosiltenofovirijev fumarat AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Dizoprosiltenofovirijev fumarat C _{max} : ↑34% (↑20% ↑51%) Dizoprosiltenofovirijev fumarat C _{min} : ↑29% (↑21% ↑36%)	Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov dizoprosiltenofovirijevega fumarata, vključno z motnjami delovanja ledvic.
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI-ji)</i>		
Efavirenz 600 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	Atazanavir (popoldan): vse skupaj s hrano Atazanavir AUC: ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C _{max} : ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C _{min} : ↓42% (↓51% ↓31%)*	Sočasne uporabe efavirenza in zdravila REYATAZ ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).
Efavirenz 600 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 200 mg enkrat na dan)	Atazanavir (popoldan): vse skupaj s hrano Atazanavir AUC: ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atazanavir C _{max} : ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atazanavir C _{min} : ↔12% (↓16% ↑49%)*/** *Pri primerjavi zdravila REYATAZ 300 mg/ritonavirja 100 mg enkrat na dan zvečer brez efavirenza. To zmanjšanje vrednosti C _{min} atazanavirja lahko negativno vpliva na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije efavirenz/atazanavir je indukcija CYP3A4. **Na osnovi predhodnih primerjav.	

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Nevirapin 200 mg dvakrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan) Študija, izvedena pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.	Nevirapin AUC: ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapin C _{max} : ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapin C _{min} : ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanavir AUC: ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanavir C _{max} : ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanavir C _{min} : ↓59% (↓73% ↓40%)* *Pri primerjavi zdravila REYATAZ v odmerku 300 mg in ritonavirja v odmerku 100 mg brez nevirapina. To zmanjšanje vrednosti C _{min} atazanavirja lahko negativno vpliva na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije nevirapin/atazanavir je indukcija CYP3A4.	Sočasne uporabe nevirapina in zdravila REYATAZ ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).
<i>Zaviralci integraze</i>		
Raltegravir 400 mg dvakrat na dan (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC: ↑41% Raltegravir C _{max} : ↑24% Raltegravir C _{12ur} : ↑77% Mehanizem je zaviranje UGT1A1.	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
ANTIBIOTIKI		
Klaritromicin 500 mg dvakrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Klaritromicin AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromicin C _{max} : ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromicin C _{min} : ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klaritromicin 14-OH klaritromicin AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromicin C _{max} : ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromicin C _{min} : ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanavir AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C _{max} : ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C _{min} : ↑91% (↑66% ↑121%) Pri zmanjšanju odmerka klaritromicina lahko pride do subterapevtskih koncentracij 14-OH klaritromicina. Mehanizem interakcije klaritromicin/atazanavir je zaviranje CYP3A4.	Priporočil za zmanjšanje odmerka ne moremo podati. Če se zdravilo REYATAZ uporablja skupaj s klaritromicinom, je potrebna previdnost.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE GLIVIČNIH OKUŽB		
Ketokonazol 200 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Pomembnega vpliva na koncentracije atazanavirja niso opazili.	Ketokonazol in itrakonazol je treba uporabljati previdno skupaj z zdravilom REYATAZ/ritonavirjem.
Itrakonazol	Itrakonazol je podobno kot ketokonazol močan zaviralec in tudi substrat za CYP3A4.	Uporaba visokih odmerkov ketokonazola in itrakonazola (> 200 mg/dan) ni priporočljiva.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
	Na osnovi podatkov, pridobljenih pri uporabi drugih okrepljenih zaviralcev proteaz in ketokonazola, kjer se je vrednost AUC ketokonazola povečala za 3-krat, pri uporabi zdravila REYATAZ/ritonavirja pričakujemo, da se bodo koncentracije ketokonazola ali itrakonazola povečale.	
Vorikonazol 200 mg dvakrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan) Osebe z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19.	Vorikonazol AUC: ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazol C _{max} : ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazol C _{min} : ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanavir AUC: ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C _{max} : ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C _{min} : ↓20% (↓28% ↓10%) Ritonavir AUC: ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C _{max} : ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C _{min} : ↓25% (↓35% ↓14%) Pri večini bolnikov z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19 se pričakuje zmanjšanje izpostavljenosti tako vorikonazolu kot atazanavirju.	Sočasna uporaba vorikonazola in zdravila REYATAZ z ritonavirjem ni priporočljiva, razen če ocena koristi/tveganj pri bolniku upraviči uporabo vorikonazola (glejte poglavje 4.4). Kadar je potrebno zdravljenje z vorikonazolom, je treba, če je to možno, določiti bolnikov CYP2C19 genotip. Če je sočasno zdravljenje neizogibno, sledite naslednjim priporočilom glede na bolnikov status CYP2C19:
Vorikonazol 50 mg dvakrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan) Osebe brez funkcionalnega alela CYP2C19.	Vorikonazol AUC: ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonazol C _{max} : ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazol C _{min} : ↑765% (↑571% ↑1020%) Atazanavir AUC: ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C _{max} : ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C _{min} : ↓31% (↓46% ↓13%) Ritonavir AUC: ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C _{max} : ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C _{min} : ↓19% (↓35% ↑1%) Pri majhnem številu bolnikov brez funkcionalnega alela CYP2C19 se pričakuje znatno povečanje izpostavljenosti vorikonazolu.	- pri bolnikih z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19 se priporoča skrben klinični nadzor glede izgube učinkovitosti tako vorikonazola (klinični znaki) kot atazanavirja (virusni odziv). - pri bolnikih brez funkcionalnega alela CYP2C19 se priporoča skrben nadzor kliničnih in laboratorijskih parametrov glede neželenih učinkov vorikonazola. Če določitev genotipa ni možna, je treba bolnika skrbno spremljati tako glede varnosti kot učinkovitosti zdravljenja.
Flukonazol 200 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg enkrat na dan)	Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ/ritonavirja in flukonazola se koncentracije atazanavirja in flukonazola niso pomembneje spremenile.	Odmerkov flukonazola in zdravila REYATAZ ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBAKTERIJAMI		
Rifabutin 150 mg dvakrat na teden (atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg enkrat na dan)	<p>Rifabutin AUC: ↑48% (↑19% ↑84%)** Rifabutin C_{max}: ↑149% (↑103% ↑206%)** Rifabutin C_{min}: ↑40% (↑5% ↑87%)**</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin AUC: ↑990% (↑714% ↑1361%)** 25-O-dezacetil-rifabutin C_{max}: ↑677% (↑513% ↑883%)** 25-O-dezacetil-rifabutin C_{min}: ↑1045% (↑715% ↑1510%)**</p> <p>**Pri primerjavi z uporabo samega rifabutina v odmerku 150 mg enkrat na dan. Skupna vrednost AUC rifabutina in 25-O-dezacetil-rifabutina: ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Pri predhodnih študijah rifabutin ni vplival na farmakokinetiko atazanavirja.</p>	<p>Pri sočasni uporabi v kombinaciji z zdravilom REYATAZ je priporočeni odmerek rifabutina 150 mg 3-krat na teden na določene dneve (na primer ponedeljek-sreda-petek). Zaradi pričakovane večje izpostavljenosti rifabutinu je potrebno pogostejše spremljanje neželenih učinkov rifabutina, vključno z nevtropenijo in uveitisom. Pri bolnikih, ki rifabutina v odmerku 150 mg 3-krat na teden ne prenašajo, je odmerek rifabutina priporočljivo zmanjšati na 150 mg 2-krat na teden na določena dneva. Zavedati se je treba, da z uporabo rifabutina v odmerku 150 mg 2-krat na teden izpostavljenost rifabutinu morda ne bo optimalna, kar lahko predstavlja tveganje za pojav odpornosti na rifamicin in neuspeh zdravljenja. Odmerka zdravila REYATAZ ni treba prilagajati.</p>
Rifampicin	<p>Rifampicin je močan induktor CYP3A4. Dokazano je bilo, da se vrednosti AUC atazanavirja zmanjšajo za 72%. Posledica tega je lahko upad protivirusnega delovanja in razvoj rezistence. Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti z zvečanjem odmerka zdravila REYATAZ ali drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov.</p>	<p>Sočasna uporaba rifampicina in zdravila REYATAZ je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
ANTIPSIHOTIKI		
Kvetiapin	<p>Ker zdravilo REYATAZ zavira CYP3A4, pričakujemo povečanje koncentracij kvetiapina.</p>	<p>Sočasna uporaba kvetiapina z zdravilom REYATAZ je kontraindicirana, saj lahko zdravilo REYATAZ okrepi toksične učinke kvetiapina. Zvišane koncentracije kvetiapina v plazmi lahko povzročijo komo (glejte poglavje 4.3).</p>
Lurasidon	<p>Zdravilo REYATAZ lahko z zaviranjem CYP3A4 zviša vrednosti lurasidona v plazmi.</p>	<p>Sočasna uporaba lurasidona z zdravilom REYATAZ je kontraindicirana, saj lahko zdravilo REYATAZ okrepi toksične učinke lurasidona (glejte poglavje 4.3).</p>

Zdravila po terapevtskih področjih		Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ZDRAVILA ZA ZMANJŠEVANJE KISLOSTI ŽELODČNEGA SOKA			
Antagonisti histaminskih receptorjev H ₂			
Brez tenofovirja			
Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v priporočenem odmerku 300/100 mg enkrat na dan			Pri bolnikih, ki se ne zdravijo s tenofovirjem, je treba zdravilo REYATAZ 300 mg z ritonavirjem 100 mg, če se uporablja z antagonistom histaminskih receptorjev H ₂ , le-tega uporabljati v odmerku, ki ne presega odmerka, ekvivalentnega famotidinu 20 mg dvakrat na dan. Če je potreben večji odmerek antagonista histaminskih receptorjev H ₂ (npr. famotidin 40 mg dvakrat na dan ali ekvivalenten odmerek), je treba razmisliti o povečanju odmerka zdravila REYATAZ/ritonavirja iz 300/100 mg na 400/100 mg.
Famotidin 20 mg dvakrat na dan	Atazanavir AUC: ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} : ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} : ↔1% (↓16% ↑18%)		
Famotidin 40 mg dvakrat na dan	Atazanavir AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} : ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} : ↓20% (↓31% ↓8%)		
Pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli atazanavir/ritonavir v večjem odmerku, to je 400/100 mg enkrat na dan			
Famotidin 40 mg dvakrat na dan	Atazanavir AUC: ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} : ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} : ↓14% (↓32% ↑8%)		
Z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom v odmerku 300 mg enkrat na dan (kar ustreza 245 mg dizoprosiltenofovirata)			
Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v priporočenem odmerku 300/100 mg enkrat na dan			Pri bolnikih, ki se zdravijo z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom: če se sočasno uporablja zdravilo REYATAZ/ritonavir v kombinaciji z obema, dizoprosiltenofovirijevim fumaratom in antagonistom histaminskih receptorjev H ₂ , je priporočljivo, da se odmerek zdravila REYATAZ poveča na 400 mg in uporablja skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg. Odmerka, ki je primerljiv s 40 mg famotidina dvakrat na dan, se ne sme preseči.
Famotidin 20 mg dvakrat na dan	Atazanavir AUC: ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C _{max} : ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C _{min} : ↓19% (↓37% ↑5%)*		
Famotidin 40 mg dvakrat na dan	Atazanavir AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C _{max} : ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C _{min} : ↓25% (↓47% ↑7%)*		
Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v zvišanem odmerku 400/100 mg enkrat na dan			
Famotidin 20 mg dvakrat na dan	Atazanavir AUC: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} : ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} : ↑24% (↑10% ↑39%)*		
Famotidin 40 mg dvakrat na dan	Atazanavir AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} : ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C _{min} : ↔1,3% (↓10% ↑15%)*		
	*V primerjavi z uporabo atazanavirja v odmerku 300 mg enkrat na dan, ritonavirja v odmerku 100 mg enkrat na dan in dizoprosiltenofovirijevega fumarata v odmerku 300 mg, vse v obliki enkratnega odmerka skupaj s hrano. Pri uporabi atazanavirja v odmerku 300 mg in ritonavirja v odmerku 100 mg brez dizoprosiltenofovirijevega fumarata pa pričakujemo, da se bodo koncentracije atazanavirja še dodatno zmanjšale za približno 20 %.		
	Mehanizem interakcije je zmanjšana topnost atazanavirja zaradi zvišane vrednosti pH želodčnega soka, ki je posledica uporabe antagonista histaminskih receptorjev H ₂ .		

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Zaviralci protonske črpalke		
Omeprazol 40 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	Atazanavir (dopoldan): 2 uri po omeprazolu Atazanavir AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} : ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} : ↓65% (↓71% ↓59%)	Sočasne uporabe zdravila REYATAZ z ritonavirjem in zaviralcev protonske črpalke ne priporočamo. Če je uporaba kombinacije nujna, je potreben skrben klinični nadzor, odmerek zdravila REYATAZ pa je treba povečati na 400 mg in ga uporabljati skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg. Odmerkov zaviralcev protonske črpalke, ki so primerljivi z 20 mg omeprazola, se ne sme preseči (glejte poglavje 4.4).
Omeprazol 20 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	Atazanavir (dopoldan): 1 uro po omeprazolu Atazanavir AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir C _{max} : ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir C _{min} : ↓31% (↓46% ↓12%)* *Pri primerjavi z atazanavirjem 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan. Če so povečan odmerek zdravila REYATAZ/ritonavirja (400/100 mg enkrat na dan) začasno ločili od uporabe omeprazola za 12 ur, se zmanjšanje vrednosti AUC, C _{max} , in C _{min} ni ublažilo. Študije sicer niso bile izvedene, vendar pa podobne rezultate pričakujemo tudi pri uporabi drugih zaviralcev protonske črpalke. To zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju lahko vpliva negativno na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije je zmanjšana topnost atazanavirja zaradi zvišanja vrednosti pH želodčnega soka, ki je posledica uporabe zaviralca protonske črpalke.	
Antacidi		
Antacidi in zdravila, ki vsebujejo pufre	Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ in antacidov, vključno z zdravili, ki vsebujejo pufre, se zaradi zvišanja vrednosti pH želodčne vsebine lahko zmanjšajo koncentracije atazanavirja.	Zdravilo REYATAZ je treba uporabljati 2 uri pred ali 1 uro po uporabi antacida ali zdravila, ki vsebuje pufer.
ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA-1		
Alfuzosin	Tveganje za porast koncentracij alfuzosina in posledičen pojav hipotenzije. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z zdravilom REYATAZ in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba alfuzosina z zdravilom REYATAZ je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ANTIKOAGULANTI		
<i>Neposredni peroralni antikoagulanti</i>		
Apiksaban Rivaroksaban	<p>Tveganje za porast koncentracij apiksabana in rivaroksabana in posledično povečano tveganje za krvavitve.</p> <p>Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 in P-gp z zdravilom REYATAZ z ritonavirjem.</p> <p>Ritonavir je močan zaviralec CYP3A4 in P-gp.</p> <p>Zdravilo REYATAZ je zaviralec CYP3A4. Potencialno zaviralno delovanje na P-gp z zdravilom REYATAZ še ni znano, zato se ga ne sme izključiti.</p>	Sočasna uporaba zdravila REYATAZ z ritonavirjem in apiksabanom ali rivaroksabanom ni priporočljiva.
Dabigatran	<p>Tveganje za porast koncentracij dabigatrana in posledično povečano tveganje za krvavitve. Mehanizem interakcije je zaviranje P-gp.</p> <p>Ritonavir je močan zaviralec P-gp.</p> <p>Potencialno zaviralno delovanje na P-gp z zdravilom REYATAZ še ni znano, zato se ga ne sme izključiti.</p>	Sočasna uporaba zdravila REYATAZ z ritonavirjem in dabigatranom ni priporočljiva.
Edoksaban	<p>Tveganje za porast koncentracij edoksabana in posledično povečano tveganje za krvavitve. Mehanizem interakcije je zaviranje P- gp z zdravilom REYATAZ in/ali ritonavirjem.</p> <p>Ritonavir je močan zaviralec P-gp.</p> <p>Potencialno zaviralno delovanje na P-gp z zdravilom REYATAZ še ni znano, zato se ga ne sme izključiti.</p>	<p>Potrebna je previdnost pri uporabi edoksabana skupaj z zdravilom REYATAZ.</p> <p>Za primerna priporočila o odmerjanju edoksabana pri sočasni uporabi z zaviralci P-gp glejte poglavji 4.2 in 4.5 v SmPC edoksabana.</p>
<i>Antagonisti vitamina K</i>		
Varfarin	Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ se koncentracije varfarina lahko povečajo ali zmanjšajo.	Med zdravljenjem z zdravilom REYATAZ priporočamo skrben nadzor internacionalnega normaliziranega razmerja (INR), še posebej ob uvedbi zdravljenja.
ANTIEPILEPTIKI		
Karbamazepin	<p>Zdravilo REYATAZ lahko z zaviranjem CYP3A4 zviša vrednosti karbamazepina v plazmi.</p> <p>Zaradi inducirajočega učinka karbamazepina zmanjšanja izpostavljenosti zdravilu REYATAZ ne moremo izključiti.</p>	<p>Karbamazepin v kombinaciji z zdravilom REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) je kontraindiciran zaradi tveganja izgube virusnega odziva in razvoja odpornosti (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Pri bolniku je treba skrbno spremljati virusni odziv.</p>

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Fenitoin, fenobarbital	Ritonavir lahko zaradi indukcije CYP2C9 in CYP2C19 zmanjša vrednosti fenitoina in/ali fenobarbitala v plazmi. Zaradi inducirajočega učinka fenitoina/fenobarbitala zmanjšanja izpostavljenosti zdravilu REYATAZ ne moremo izključiti.	Fenobarbital in fenitoin v kombinaciji z zdravilom REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) sta kontraindicirana zaradi tveganja izgube virusnega odziva in razvoja odpornosti (glejte poglavje 4.3). Pri bolniku je treba skrbno spremljati virusni odziv.
Lamotrigin	Pri sočasni uporabi lamotrigina in zdravila REYATAZ/ritonavirja se zaradi indukcije UGT1A4 lahko zmanjšajo koncentracije lamotrigina v plazmi.	Lamotrigin je treba v kombinaciji z zdravilom REYATAZ/ritonavir uporabljati previdno. Po potrebi je treba spremljati koncentracije lamotrigina in odmerek ustrezno prilagoditi.
ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOSUPRESIVI		
<i>Zdravila z delovanjem na novotvorbe</i>		
Apalutamid	Mehanizem interakcije je indukcija CYP3A4 z apalutamidom in zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba z zdravilom REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) je kontraindicirana zaradi možnega znižanja koncentracije atazanavirja in ritonavirja v plazmi s posledično izgubo virusnega odziva in možno odpornostjo proti razredu zaviralcev proteaz (glejte poglavje 4.3). Poleg tega se lahko pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja serumske koncentracije apalutamida povečajo, zaradi česar so možni resni neželeni učinki, vključno z napadi.
Enkorafenib	Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba enkorafeniba in zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) je kontraindicirana zaradi možne izgube virusnega odziva, razvoja odpornosti, povišanja koncentracije enkorafeniba v plazmi in posledičnega tveganja za resne neželene učinke, kot je podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Ivozidenib	Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba ivozideniba in zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) je kontraindicirana zaradi možne izgube virusnega odziva, razvoja odpornosti, povišanja koncentracije ivozideniba v plazmi in posledičnega tveganja za resne neželene učinke, kot je podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.3).
Irinotekan	Atazanavir zavira UGT in lahko vpliva na presnovo irinotekana, pri čemer se toksičnost irinotekana lahko poveča.	Če se zdravilo REYATAZ uporablja skupaj z irinotekanom, je bolnika treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov irinotekana.
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin Takrolimus Sirolimus	Pri sočasni uporabi z zdravilom REYATAZ se zaradi zavrtja CYP3A4 lahko koncentracije teh imunosupresivov povečajo.	Priporočamo pogostejše spremljanje terapevtskih koncentracij teh zdravil, dokler se plazemske vrednosti ne ustalijo.
ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA		
<i>Antiaritmiki</i>		
Amiodaron, Lidokain za sistemsko uporabo, Kinidin	Pri sočasni uporabi z zdravilom REYATAZ se lahko koncentracije teh antiaritmikov povečajo. Mehanizem interakcije med amiodaronom in sistemskim lidokainom ter atazanavirjem je zavrtje CYP3A. Kinidin ima ozko terapevtsko okno, njegova uporaba pa je kontraindicirana zaradi možne inhibicije CYP3A z zdravilom REYATAZ.	Potrebna je previdnost. Priporočamo nadziranje terapevtskih koncentracij, če je to mogoče. Sočasna uporaba kinidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>		
Bepriidil	Zdravila REYATAZ se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrat za CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks.	Sočasna uporaba bepriidila je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Diltiazem 180 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	<p>Diltiazem AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C_{max}: ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C_{min}: ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Dezacetil-diltiazem AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Dezacetil-diltiazem C_{max}: ↑172% (↑144% ↑203%) Dezacetil-diltiazem C_{min}: ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Pomembnih učinkov na koncentracije atazanavirja niso opazili. V primerjavi z uporabo atazanavirja samega so poročali o podaljšanju najdaljšega PR intervala. Sočasne uporabe diltiazema in zdravila REYATAZ/ritonavirja niso raziskovali.</p> <p>Mehanizem interakcije diltiazem/atazanavir je inhibicija CYP3A4.</p>	Priporočamo začetno zmanjšanje odmerka diltiazema za 50% ter kasnejše povečevanje odmerka v skladu s spremljanjem EKG.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Verapamil	Pri sočasni uporabi z zdravilom REYATAZ se lahko serumske koncentracije verapamila povečajo zaradi inhibicije CYP3A4.	Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ in verapamila je potrebna previdnost.
KORTIKOSTEROIDI		
Deksametazon in drugi kortikosteroidi (vse poti uporabe)	<p>Sočasna uporaba z deksametazonom ali drugimi kortikosteroidi, ki inducirajo CYP3A, lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila REYATAZ in razvoj odpornosti proti atazanavirju in/ali ritonavirju. Razmisliti je treba o uporabi drugih kortikosteroidov.</p> <p>Mehanizem interakcije je indukcija CYP3A4 z deksametazonom in zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.</p>	<p>Sočasna uporaba s kortikosteroidi (vse poti uporabe), ki se presnavljajo s CYP3A, zlasti dolgotrajna uporaba, lahko poveča tveganje za pojav sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo. Pretehtati je treba možne koristi zdravljenja v primerjavi s tveganjem za sistemske učinke kortikosteroidov.</p> <p>Pri sočasni uporabi dermalnih kortikosteroidov, občutljivih za zaviranje CYP3A, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za izbrani kortikosteroid za stanja ali uporabe, pri katerih se poveča njegova sistemska absorpcija.</p>

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
<p>Flutikazonpropionat za intranazalno uporabo 50 µg 4-krat na dan, 7 dni (ritonavir 100 mg kapsule dvakrat na dan)</p> <p>in</p> <p>inhalacijski/nazalni kortikosteroidi</p>	<p>Plazemske vrednosti flutikazonpropionata so se znatno povečale, intrinzične vrednosti kortizola pa zmanjšale za približno 86 % (90-% interval zaupanja; 82–89 %). Večje učinke lahko pričakujemo pri uporabi inhalacijskih oblik flutikazonpropionata. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijske ali intranazalne oblike flutikazonpropionata, so poročali o pojavu sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo. Omenjeni sistemski kortikosteroidni učinki se lahko pojavijo tudi pri uporabi drugih kortikosteroidov, ki se presnavljajo s P450 3A, npr. budezonid. Učinki visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na vrednosti ritonavirja v plazmi trenutno še niso znani. Mehanizem interakcije je inhibicija CYP3A4.</p> <p>Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) in drugih inhalacijskih/nazalnih kortikosteroidov je pričakovati enake učinke.</p>	<p>Sočasne uporabe zdravila REYATAZ/ritonavirja in teh glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov (glejte poglavje 4.4).</p> <p>Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka glukokortikoida in skrbno nadzirati morebiten pojav lokalnih ali sistemskih učinkov ali glukokortikoid zamenjati s takšnim, ki ni substrat za CYP3A4 (npr. beklometazon). V primeru prekinitve zdravljenja z glukokortikoidom bo morda treba odmerke zmanjševati postopoma daljši čas.</p> <p>Sočasna uporaba inhalacijskih/nazalnih kortikosteroidov in zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) lahko poviša koncentracije inhalacijskih/nazalnih kortikosteroidov v plazmi. Pri uporabi bodite previdni. Razmislite o drugih možnostih, ki so na voljo namesto inhalacijskih/nazalnih kortikosteroidov, zlasti pri dolgotrajni uporabi.</p>
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE EREKILNE DISFUNKCIJE		
<i>Zaviralci PDE5</i>		
<p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>Sildenafil, tadalafil in vardenafil se presnavljajo s CYP3A4. Pri sočasni uporabi z zdravilom REYATAZ se lahko koncentracije zaviralca PDE5 povečajo in pojavijo njegovi neželeni učinki, kot so hipotenzija, spremembe vida in priapizem. Mehanizem te interakcije je zaviranje CYP3A4.</p>	<p>Bolnike je treba opozoriti na te možne neželene učinke pri uporabi zaviralcev PDE5 za zdravljenje erektilne disfunkcije, če se jih uporablja skupaj z zdravilom REYATAZ (glejte poglavje 4.4). Za nadaljnje informacije o sočasni uporabi zdravila REYATAZ in sildenafilu glejte tudi PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA v tej preglednici.</p>

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ANTAGONISTI RECEPTORJEV ZA GONADOTROPIN SPROŠČAJOČI HORMON (GnRH - GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE)		
Elagoliks	Mehanizem interakcije je pričakovano povečanje izpostavljenosti elagoliksu ob prisotnosti zaviranja CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba elagoliksa v odmerku 200 mg dvakrat na dan in zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega), ki traja več kot 1 mesec, ni priporočljiva zaradi možnega tveganja za neželene učinke, kot sta izguba kostne mase in zvišanje vrednosti jetrnih transaminaz. Sočasno uporabo elagoliksa v odmerku 150 mg enkrat na dan in zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) omejite na 6 mesecev.
ZAVIRALCI KINAZ		
Fostamatinib	Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba fostamatiniba in zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) lahko poviša koncentracijo R406, aktivnega presnovka fostamatiniba, v plazmi. Spremljajte bolnike glede toksičnosti, povezane z izpostavljenostjo R406, ki povzroča od odmerka odvisne neželene učinke, kot sta hepatotoksičnost in nevtropenija. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka fostamatiniba.
PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA		
Šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Pri sočasni uporabi šentjanževke in zdravila REYATAZ lahko pričakujemo pomembno zmanjšanje plazemskih vrednosti atazanavirja. Ta učinek je lahko posledica indukcije CYP3A4. Obstaja tveganje za izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti (glejte poglavje 4.3).	Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in pripravkov s šentjanževko je kontraindicirana.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
Etinilestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	<p>Etinilestradiol AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Etinilestradiol C_{max}: ↓16% (↓26% ↓5%) Etinilestradiol C_{min}: ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimat AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C_{max}: ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C_{min}: ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Zaradi zaviralnega učinka atazanavirja na UGT in CYP3A4 so se koncentracije etinilestradiola pri uporabi atazanavirja samega povečale, vendar pa so se zaradi inducirajočega učinka ritonavirja pri uporabi atazanavirja/ritonavirja vrednosti etinilestradiola zmanjšale.</p> <p>Zaradi večje izpostavljenosti gestagenu se lahko pojavijo s tem povezani neželeni učinki (npr. odpornost proti insulinu, dislipidemija, akne in madeži na perilu), kar lahko vpliva na sodelovanje bolnice pri zdravljenju.</p>	Če se peroralni kontraceptiv uporablja skupaj z zdravilom REYATAZ/ritonavirjem je priporočljivo, da peroralni kontraceptiv vsebuje vsaj 30 µg etinilestradiola. Bolnico je treba opozoriti, da se mora dosledno držati režima odmerjanja kontraceptiva. Sočasne uporabe zdravila REYATAZ/ritonavirja z drugimi hormonskimi kontraceptivi ali peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo drug gestagen in ne norgestimat, niso raziskovali. Uporabi takih kontraceptivov se je tako treba izogibati. Priporočljiva je uporaba druge zanesljive metode kontracepcije.
Etinilestradiol 35 µg + noretindron (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	<p>Etinilestradiol AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Etinilestradiol C_{max}: ↑15% (↓1% ↑32%) Etinilestradiol C_{min}: ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindron AUC: ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindron C_{max}: ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindron C_{min}: ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Zaradi večje izpostavljenosti gestagenu se lahko pojavijo s tem povezani neželeni učinki (npr. odpornost proti insulinu, dislipidemija, akne in madeži na perilu), kar lahko vpliva na sodelovanje bolnice pri zdravljenju.</p>	
ZDRAVILA ZA SPREMINJANJE RAVNI SERUMSKIH LIPIDOV		
<i>Zaviralci reduktaze HMG-CoA</i>		
Simvastatin Lovastatin	Presnova simvastatina in lovastatina je močno odvisna od CYP3A4. Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ se lahko koncentracije povečajo.	Sočasna uporaba simvastatina ali lovastatina z zdravilom REYATAZ je kontraindicirana zaradi večjega tveganja za pojav miopatije, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).
Atorvastatin	Tudi atorvastatin se presnavlja s CYP3A4, zato tudi pri atorvastatinu obstaja tveganje za pojav miopatije vključno z rabdomiolizo.	Sočasna uporaba atorvastatina z zdravilom REYATAZ ni priporočljiva. Če je uporaba atorvastatina nujno potrebna, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in natančno spremljati varnost (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Pravastatin Fluvastatin	Čeprav ni bilo raziskovano, obstaja možnost za povečano izpostavljenost pravastatinu ali fluvastatinu ob sočasni uporabi z zaviralci proteaz. Pravastatin se ne presnavlja s CYP3A4. Fluvastatin se delno presnavlja s CYP2C9.	Potrebna je previdnost.
<i>Druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov</i>		
Lomitapid	Presnova lomitapida je močno odvisna od CYP3A4. Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ z ritonavirjem se lahko koncentracije povečajo.	Sočasna uporaba lomitapida z zdravilom REYATAZ in ritonavirjem je kontraindicirana zaradi večjega tveganja za pojav izrazitega povečanja ravni transaminaz in hepatotoksičnosti (glejte poglavje 4.3).
INHALACIJSKI AGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA		
Salmeterol	Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ se koncentracije salmeterola lahko povečajo in s tem se poveča tudi pojavnost neželenih učinkov salmeterola. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba salmeterola in zdravila REYATAZ ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
OPIOIDI		
Buprenorfin enkrat na dan, stabilni vzdrževalni odmerek (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	Buprenorfin AUC: ↑67% Buprenorfin C _{max} : ↑37% Buprenorfin C _{min} : ↑69% Norbuprenorfin AUC: ↑105% Norbuprenorfin C _{max} : ↑61% Norbuprenorfin C _{min} : ↑101% Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 in UGT1A1. Koncentracije atazanavirja (pri sočasni uporabi z ritonavirjem) se niso pomembneje spremenile.	Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ z ritonavirjem je potreben klinični nadzor sedacije in učinkov na kognitivno funkcijo. Odmerek buprenorfina bo morda treba zmanjšati.
Metadon, stabilni vzdrževalni odmerek (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Pomembnega vpliva na koncentracije metadona niso opazili. Glede na to, da je bilo dokazano, da nizki odmerek ritonavirja (100 mg dvakrat na dan) nima pomembnega vpliva na koncentracije metadona, na osnovi teh podatkov pri sočasni uporabi metadona z zdravilom REYATAZ interakcij ne pričakujemo.	Pri sočasni uporabi metadona z zdravilom REYATAZ odmerkov ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA		
<i>Zaviralci PDE5</i>		
Sildenafil	<p>Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ se koncentracije zaviralca PDE5 lahko povečajo in s tem se poveča tudi pojavnost neželenih učinkov zaviralca PDE5.</p> <p>Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.</p>	Varnega in učinkovitega odmerka sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, ki bi ga lahko uporabljali skupaj z zdravilom REYATAZ, niso ugotovili. Uporaba sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
SEDATIVI		
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam in triazolam se v veliki meri presnavljata s CYP3A4. Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ se lahko koncentracije teh benzodiazepinov močno povečajo. Študije medsebojnega delovanja pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ in benzodiazepinov niso bile izvedene. Na osnovi podatkov za druge zaviralce CYP3A4 pričakujemo, da se bodo plazemske koncentracije midazolama pri peroralni uporabi midazolama pomembno povečale. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama z drugimi zaviralci proteaz kažejo, da se plazemske vrednosti midazolama lahko povečajo za 3- do 4-krat.	Sočasna uporaba zdravila REYATAZ s triazolamom ali peroralnim midazolamom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ in parenteralnega midazolama je potrebna previdnost. Če se zdravilo REYATAZ uporablja skupaj s parenteralnim midazolamom, ga je treba uporabljati v enoti za intenzivno nego ali podobnih okoliščinah, ki zagotavljajo skrbni klinični nadzor in možnost ustreznega zdravniškega ukrepanja v primeru pojava zavore dihanja in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, še posebej, če se uporabi več kot le en odmerek midazolama.

V primeru odtegnitve ritonavirja iz priporočenega režima zdravljenja z okrepitevijo farmakokinetike atazanavirja (glejte poglavje 4.4)

Upoštevati je treba enaka priporočila za medsebojno delovanje med zdravili, razen:

- sočasna uporaba ni priporočljiva s tenofovirjem, zaviralci protonske črpalke in buprenorfinom ter je kontraindicirana s karbamazepinom, fenitoinom in fenobarbitalom.
- sočasna uporaba s famotidinom ni priporočljiva, če pa je potrebna, mora bolnik atazanavir brez ritonavirja vzeti 2 uri po famotidinu ali 12 ur pred famotidinom. Posamezen odmerek famotidina ne sme preseči 20 mg, skupni dnevni odmerek famotidina pa ne sme biti večji od 40 mg.
- upoštevati je treba:
 - sočasna uporaba apiksabana, dabigatrana ali rivaroksabana z zdravilom REYATAZ brez ritonavirja lahko vpliva na koncentracije apiksabana, dabigatrana in rivaroksabana
 - pri sočasni uporabi vorikonazola in zdravila REYATAZ brez ritonavirja se lahko pojavi vpliv na koncentracije atazanavirja
 - pri sočasni uporabi flutikazona in zdravila REYATAZ brez ritonavirja se lahko povečajo koncentracije flutikazona v primerjavi z uporabo flutikazona samega

- če bolnica uporablja peroralni kontraceptiv skupaj z zdravilom REYATAZ brez ritonavirja, je priporočljivo, da peroralni kontraceptiv ne vsebuje več kot 30 µg etinilestradiola
- odmerka lamotrigina ni treba prilagajati

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, pridobljeni pri manjšem številu nosečnic (od 300 do 1000 izidov nosečnosti), ne kažejo, da bi bila uporaba atazanavirja povezana s pojavom malformacij. Študije na živalih ne kažejo vplivov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Med nosečnostjo se sme zdravilo REYATAZ z ritonavirjem uporabljati le, če možne koristi upravičujejo možna tveganja.

V kliničnem preskušanju AI424-182 je 41 nosečnic med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti prejelo zdravilo REYATAZ/ritonavir (300/100 mg ali 400/100 mg) v kombinaciji z zidovudinom/lamivudinom. Pri 6 od 20 bolnic (30%), ki so prejemale zdravilo REYATAZ/ritonavir v odmerku 300/100 mg, in 13 od 21 bolnic (62%), ki so prejemale zdravilo REYATAZ/ritonavir v odmerku 400/100 mg, so poročali o pojavu hiperbilirubinemije stopnje 3 do 4. O pojavu laktacidoze v kliničnem preskušanju AI424-182 niso poročali.

V študiji so ovrednotili 40 dojenčkov, ki so prejeli profilaktično protiretrovirusno zdravljenje (ki ni vključevalo zdravila REYATAZ) in so v času poroda in/ali med prvimi 6 meseci po porodu imeli negativne rezultate testov na HIV-1 DNA. Pri treh od 20 dojenčkov (15%) katerih matere so se zdravile z zdravilom REYATAZ/ritonavirjem v odmerku 300/100 mg in pri štirih od 20 dojenčkov (20%), ki so se rodili materam, ki so se zdravile z zdravilom REYATAZ/ritonavirjem v odmerku 400/100 mg, so poročali o vrednosti bilirubina stopnje 3–4. O znakih patološke zlatenice niso poročali. V tej študiji se je 6 od 40 dojenčkov zdravilo s fototerapijo za največ 4 dni. Pri novorojenčkih niso poročali o pojavu kernikterusa.

Za priporočila glede odmerjanja glejte poglavje 4.2, za farmakokinetične podatke pa poglavje 5.2.

Ni znano, ali lahko zdravilo REYATAZ z ritonavirjem, če ga jemljejo nosečnice, poslabša fiziološko hiperbilirubinemijo in pri novorojenčkih in dojenčkih povzroči kernikterus. V predporodnem obdobju je potrebno dodatno nadziranje.

Dojenje

Atazanavir so zaznali v materinem mleku. Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

Pri predkliničnih študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah je atazanavir spremenil estrusni cikel, vendar pa ni vplival na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike je treba opozoriti, da so med zdravljenjem s shemami, ki so vsebovale zdravilo REYATAZ, poročali o omotici (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila REYATAZ so ocenili v sklopu kombiniranega zdravljenja z drugimi protiretrovirusnimi zdravili v nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri 1806 odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravilo REYATAZ v odmerku 400 mg enkrat na dan (1151 bolnikov, mediana čas zdravljenja 52 tednov, najdaljši čas zdravljenja 152 tednov) ali zdravilo REYATAZ v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan (655 bolnikov, mediana čas zdravljenja 96 tednov, najdaljši čas zdravljenja 108 tednov).

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo REYATAZ v odmerku 400 mg enkrat na dan, in bolnikih, ki so prejeli zdravilo REYATAZ v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan, so bili neželeni učinki primerljivi. Izjema sta bila le zlatenica in zvišanje vrednosti celotnega bilirubina, ki sta bila pri uporabi zdravila REYATAZ skupaj z ritonavirjem pogostejša.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo REYATAZ v odmerku 400 mg enkrat na dan ali zdravilo REYATAZ v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan, so bili kot zelo pogosti opisani le naslednji neželeni učinki vseh jakosti, ki bi vsaj lahko bili povezani z uporabo zdravila REYATAZ v kombinaciji z enim nukleozidnim/nukleotidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NRTI) ali več: navzea (20 %), driska (10 %) in zlatenica (13 %). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo REYATAZ v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg, je bila pogostnost zlatenice 19 %. V večini primerov se je zlatenica pojavila v nekaj dneh do nekaj mesecih po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Med spremljanjem zdravila po začetku trženja so pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so se zdravili z atazanavirjem, z ritonavirjem ali brez njega, poročali o kronični ledvični bolezni. Obsežna prospektivna opazovalna študija je pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, z začetno normalno vrednostjo ocene glomerulne filtracije (eGFR), pokazala povezavo med večjo pojavnostjo kronične ledvične bolezni in kumulativno izpostavljenostjo režimu, ki je vseboval atazanavir/ritonavir. To povezavo so opazili ne glede na izpostavljenost dizoprosiltenofoviratu. Pri bolnikih je treba ves čas zdravljenja redno nadzirati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Ocena neželenih učinkov zdravila REYATAZ temelji na podatkih o varnosti zdravila, pridobljenih iz kliničnih preskušanj in iz izkušenj v obdobju trženja zdravila. Pogostost neželenih učinkov je opredeljena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	občasni: preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	občasni: zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, anoreksija, povečan apetit
<i>Psihiatrične motnje:</i>	občasni: depresija, dezorientiranost, anksioznost, nespečnost, motnje spanja, nenormalne sanje
<i>Bolezni živčevja:</i>	pogosti: glavobol; občasni: periferna nevropatija, sinkopa, amnezija, omotica, somnolenca, paragevzija
<i>Očesne bolezni:</i>	pogosti: očesni ikterus
<i>Srčne bolezni:</i>	občasni: torsade de pointes ^a ; redki: podaljšanje intervala QTc ^a , edem, palpitacije
<i>Žilne bolezni:</i>	občasni: hipertenzija

<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	občasni: dispneja
<i>Bolezni prebavil:</i>	pogosti: bruhanje, driska, bolečina v trebuhu, navzea, dispepsija; občasni: vnetje trebušne slinavke, gastritis, distenzija abdomna, aftozni stomatitis, flatulenca, suha usta
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	pogosti: zlatenica; občasni: vnetje jeter, holelitiaza ^a , holestaza ^a ; redki: povečanje jeter in vranice, vnetje žolčnika ^a
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	pogosti: izpuščaj; občasni: multiformni eritem ^{a,b} , toksični izbruhi na koži ^{a,b} , sindrom medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (DRESS) ^{a,b} , angioedem ^a , urtikarija, alopecija, pruritus; redki: Stevens-Johnsonov sindrom ^{a,b} , vezikobulozen izpuščaj, ekcem, vazodilatacija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	občasni: atrofija mišic, artralgijska, mialgijska; redki: miopatija
<i>Bolezni sečil:</i>	občasni: nefrolitiaza, hematurija, proteinurija, polakisurija, intersticijski nefritis, kronična ledvična bolezen ^a ; redki: bolečina v ledvicah
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	občasni: ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	pogosti: utrujenost; občasni: bolečina v prsnem košu, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura, astenija; redki: motnje hoje

^a O teh neželenih učinkih so poročali med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, pogostnosti pa so bile ocenjene s pomočjo statističnega izračuna na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so se z zdravilom REYATAZ zdravili v randomiziranih nadzorovanih in drugih izvedenih kliničnih preskušanjih (n = 2321).

^b Za več podrobnosti glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - Combination Antiretroviral Therapy) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Kožni izpuščaj in z njim povezani sindromi

Izpuščaji so običajno blagi do zmerni makulopapulozni izbruhi na koži, ki se lahko pojavijo v prvih 3 tednih po začetku zdravljenja z zdravilom REYATAZ.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu Stevens-Johnsonovega sindroma, multiformnega eritema, toksičnih izbruhov na koži in sindroma medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (glejte poglavje 4.4).

Patološke laboratorijske vrednosti

Najpogostejša patološka laboratorijska vrednost pri bolnikih, zdravljenih s shemami, ki so vključevale zdravilo REYATAZ in enega ali več zaviralcev nukleozidne/nukleotidne reverzne transkriptaze, je bilo zvišanje vrednosti celotnega bilirubina, predvsem indirektnega [nekonjugiranega] bilirubina (87 % 1., 2., 3. ali 4. stopnje). Zvišanje vrednosti celotnega bilirubina 3. ali 4. stopnje so zabeležili pri 37 % bolnikov (4. stopnje pri 6 % bolnikov). Pri predhodno že zdravljenih bolnikih, ki so zdravilo REYATAZ v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan prejemali v povprečju 95 tednov, se je zvišanje vrednosti bilirubina 3. in 4. stopnje pojavilo pri 53 % bolnikov. Pri predhodno še nezdravljenih bolnikih, ki so zdravilo REYATAZ v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan prejemali v povprečju 96 tednov, se je zvišanje vrednosti bilirubina 3. in 4. stopnje pojavilo pri 48 % bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Druge izrazite patološke laboratorijske vrednosti (3. ali 4. stopnje), opisane pri ≥ 2 % bolnikov, ki so prejemali zdravilo REYATAZ in enega ali več NRTI-jev, so: zvišanje kreatin-kinaze (7 %), zvišanje alanin-aminotransferaze/serumske glutamat-piruvat transaminaze (ALT/SGPT) (5 %), zmanjšanje števila nevtrofilcev (5 %), zvišanje aspartat-aminotransferaze/serumske glutamat-oksalacetat transaminaze (AST/SGOT) (3 %) in zvišanje lipaze (3 %).

Dva odstotka bolnikov, ki so prejemali zdravilo REYATAZ, sta imela sočasno zvišanje ALT/AST 3. oz. 4. stopnje in zvišanje celotnega bilirubina 3. oz. 4. stopnje.

Pediatrična populacija

V klinični študiji AI424-020 je zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesecev do manj kot 18 let, z zdravilom REYATAZ v obliki peroralnega praška ali kapsul v povprečju trajalo 115 tednov. V tej študiji je bil varnostni profil na splošno primerljiv s profilom pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih so poročali o asimptomatskem atrioventrikularnem bloku prve (23 %) in druge (1 %) stopnje. Pri laboratorijskih meritvah so pri pediatričnih bolnikih, ki so prejemali zdravilo REYATAZ, najpogosteje poročali o povečani koncentraciji celokupnega bilirubina ($\geq 2,6$ -krat nad zgornjo mejo referenčnih vrednosti, stopnja 3–4), in sicer pri 45 % bolnikov.

V kliničnih študijah AI424-397 in AI424-451 je zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesece do manj kot 11 let, z zdravilom REYATAZ v obliki peroralnega praška v povprečju trajalo 80 tednov. O smrtnih primerih niso poročali. V teh študijah je bil varnostni profil na splošno primerljiv z varnostnim profilom v predhodno izvedenih študijah pri pediatričnih in odraslih bolnikih. Pri laboratorijskih meritvah so pri pediatričnih bolnikih, ki so prejemali zdravilo REYATAZ v obliki peroralnega praška, najpogosteje poročali o povečani koncentraciji celokupnega bilirubina ($\geq 2,6$ -krat nad zgornjo mejo referenčnih vrednosti, stopnja 3–4; 16 %) in zvišanju vrednosti amilaze (stopnja 3–4; 33 %), ki je običajno bilo nepankreasnega porekla. V teh študijah so o zvišanju vrednosti ALT pogosteje poročali pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih.

Druge posebne skupine bolnikov

Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

Od 1151 bolnikov, ki so prejemali atazanavir v odmerku 400 mg enkrat na dan, je 177 bolnikov sočasno imelo kronični hepatitis B ali C. Od 655 bolnikov, ki so prejemali atazanavir v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan, je 97 bolnikov sočasno imelo kronični hepatitis B ali C. Pri sočasno okuženih bolnikih je verjetnost za izhodiščno zvišanje jetrnih transaminaz večja kot pri bolnikih brez kroničnega virusnega hepatitisa. Razlik v pogostnosti zvišanja bilirubina med temi bolniki in tistimi brez virusnega hepatitisa niso opazili. Pogostnost med zdravljenjem nastalega hepatitisa ali zvišanja transaminaz pri sočasno okuženih bolnikih je bila primerljiva med zdravilom REYATAZ in primerjalnimi shemami (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni zadostnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila REYATAZ pri človeku. Pri zdravih prostovoljcih posamični odmerki do 1200 mg niso povzročili simptomatskih neželenih učinkov. Pri velikih odmerkih, ki povzročijo veliko izpostavljenost zdravilu, se lahko pojavita zlatenica, ki je posledica indirektna (nekonjugirane) hiperbilirubinemije (brez spremljajočih sprememb testov jetrnih funkcij), ali podaljšanje intervala PR (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila REYATAZ mora obsegati splošno podporno zdravljenje, vključno z nadzorom vitalnih znakov in elektrokardiogramom (EKG) ter opazovanje bolnikovega kliničnega stanja. Če je indicirana odstranitev neabsorbiranega atazanavirja, je treba sprožiti bruhanje ali izprati želodec. Kot pomoč za odstranitev neabsorbiranega zdravila je mogoče uporabiti tudi aktivno oglje. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje zdravila REYATAZ ni. Atazanavir se izdatno presnavlja v jetrih in se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, zato ni verjetno, da bi dializa kaj dosti koristila pri njegovi odstranitvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE08

Mehanizem delovanja

Atazanavir je azapeptidni zaviralec proteaz (PI) HIV-1. Spojina selektivno zavira virusno specifične beljakovine Gag-Pol v celicah, okuženih s HIV-1, tako da prepreči nastajanje dozorelih virionov in s tem okužbo drugih celic.

Protivirusno delovanje in vitro: atazanavir na celičnih kulturah kaže anti-HIV-1 aktivnost (vključno z vsemi testiranimi sevi) in anti-HIV-2 aktivnost.

Odpornost

Odrasli bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, je bila pri zdravljenju z atazanavirjem brez okrepitve farmakokinetike substitucija I50L, včasih v kombinaciji s spremembo A71V, značilna odpornost na substitucijo proti atazanavirju. Raven odpornosti proti atazanavirju je segala od 3,5- do 29-kratne brez znakov fenotipske navzkrižne odpornosti proti drugim zaviralcem proteaz. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, med zdravljenjem z atazanavirjem z okrepitvijo farmakokinetike se substitucija I50L ni pojavila pri nobenem bolniku brez substitucije zaviralca proteaz v izhodišču. Pri bolnikih z virusnim neodzivom na zdravljenje z atazanavirjem (z ritonavirjem ali brez njega) so v redkih primerih poročali o substituciji N88S. Ta sicer lahko prispeva k manjši občutljivosti za atazanavir, če se pojavi v kombinaciji z drugimi substitucijami proteaze, vendar pa v kliničnih študijah N88S sama po sebi ni vedno povzročila fenotipske odpornosti proti atazanavirju ali posledično vplivala na klinično učinkovitost.

Preglednica 3: Pojav novih substitucij pri predhodno še nezdravljenih bolnikih po neuspešnem zdravljenju z atazanavirjem + ritonavirjem (Študija 138, 96 tednov)

Pogostnost	Nova substitucija zaviralca proteaz (n = 26) ^a
> 20 %	Brez
10–20 %	Brez

^a Število bolnikov s pari genotipov, označenimi kot virusni neodziv (HIV RNA \geq 400 kopij/ml).

Substitucija M184I/V se je pri zdravljenju z zdravilom REYATAZ/ritonavirjem pojavila pri 5/26 bolnikov z virusnim neodzivom, pri zdravljenju z lopinavirjem/ritonavirjem pa pri 7/26 bolnikov z virusnim neodzivom.

Odrasli bolniki, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

Pri bolnikih v študijah 009, 043 in 045, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, so pojav odpornosti proti atazanavirju odkrili pri 100 izolatih bolnikov z ugotovljeno virološko odpovedjo ob terapiji, ki je vključevala atazanavir, atazanavir + ritonavir ali atazanavir + sakvinavir. Od 60 izolatov bolnikov, zdravljenih z atazanavirjem ali atazanavirjem + ritonavirjem, so pri 18 (30 %) odkrili fenotip I50L, prej opisan pri predhodno protiretrovirusno nezdravljenih bolnikih.

Preglednica 4: Pojav novih substitucij pri predhodno že zdravljenih bolnikih po neuspešnem zdravljenju z atazanavirjem + ritonavirjem (Študija 045, 48 tednov)

Pogostnost	Nova substitucija zaviralca proteaz (n = 35) ^{a,b}
> 20 %	M36, M46, I54, A71, V82
10–20 %	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

^a Število bolnikov s pari genotipov, označenimi kot virusni neodziv (HIV RNA \geq 400 kopij/ml).

^b Deset bolnikov je v izhodišču imelo fenotipsko odpornost na atazanavir + ritonavir (razmerje spremembe ("fold change" [FC]) > 5,2). Razmerje spremembe dovzetnosti na celični kulturi v primerjavi z referenčnim divjim tipom je bilo določeno s testom PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornija, ZDA)

Nobena od novih substitucij (glejte preglednico 4) ni specifična za atazanavir in lahko kaže na ponoven pojav arhivirane odpornosti na atazanavir + ritonavir pri predhodno že zdravljenih bolnikih v študiji 045.

Odpornost pri predhodno protiretrovirusno zdravljenih bolnikih se v glavnem pojavi zaradi kopičenja večjih in manjših odpornostnih substitucij, za katere je zgoraj opisano, da so vpletene v odpornost proti zaviralcem proteaz.

Klinični rezultati

Pri odraslih bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

Študija 138 je mednarodno, randomizirano, odprto, multicentrično, prospektivno preskušanje, ki je pri predhodno še nezdravljenih bolnikih primerjalo uporabo zdravila REYATAZ/ritonavirja (300 mg/100 mg enkrat na dan) z uporabo lopinavirja/ritonavirja (400 mg/100 mg dvakrat na dan), oboje v kombinaciji s fiksni odmerki dizoproksiltenofovirjevega fumarata/emtricitabina (300 mg/200 mg tablete enkrat na dan). V skupini, ki je prejela zdravilo REYATAZ/ritonavir, je bila protivirusna učinkovitost podobna (ni bila manjša) kot v skupini, ki je prejela lopinavir/ritonavir, kar je bilo ovrednoteno z deležem bolnikov z vrednostjo HIV RNA < 50 kopij/ml v 48. tednu (preglednica 5).

Analize podatkov po 96 tednih zdravljenja kažejo trajnost protivirusne aktivnosti (preglednica 5).

Preglednica 5: Izidi učinkovitosti v Študiji 138^a

Parameter	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg enkrat na dan) n = 440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg dvakrat na dan) n = 443	
	48. teden	96. teden	48. teden	96. teden
HIV RNA < 50 kopij/ml, %				
Vsi bolniki ^d	78	74	76	68
Ocenjena razlika [95-% interval zaupanja] ^d	48. teden: 1,7 % [−3,8 %; 7,1 %] 96. teden: 6,1 % [0,3 %; 12,0 %]			
Analiza po protokolu ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Ocenjena razlika ^e [95-% interval zaupanja]	48. teden: −3 % [−7,6 %; 1,5 %] 96. teden: 2,2 % [−2,3 %; 6,7 %]			
HIV RNA < 50 kopij/ml, % glede na izhodiščne lastnosti ^d				
HIV RNA < 100 000 kopij/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopij/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
Število celic CD4 < 50 celic/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 do < 100 celic/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 do < 200 celic/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 celic/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
Srednja sprememba vrednosti HIV RNA od izhodišča, log ₁₀ kopij/ml				
Vsi bolniki	−3,09 (n = 397)	−3,21 (n = 360)	−3,13 (n = 379)	−3,19 (n = 340)
Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm ³				
Vsi bolniki	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm ³ glede na izhodiščne lastnosti				
HIV RNA < 100 000 kopij/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopij/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a Srednje število celic CD4 v izhodišču je bilo 214 celic/mm³ (razpon od 2 do 810 celic/mm³), srednja vrednost plazemske HIV-1 RNA v izhodišču pa 4,94 log₁₀ kopij/ml (razpon od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopij/ml).

^b Zdravilo REYATAZ/RTV skupaj z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

^c Lopinavir/RTV skupaj z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

^d Analiza vključenih bolnikov ("Intent-to-treat analysis"), manjkajoče vrednosti obravnavane kot neuspeh.

^e Analiza po protokolu: Izključeni so bolniki, ki študije niso dokončali, in bolniki s pomembnimi odstopanji od protokola.

^f Število ovrednotenih bolnikov.

Podatki o odtegnitvi ritonavirja iz okrepljenega režima z atazanavirjem (glejte tudi poglavje 4.4)

Študija 136 (INDUMA)

V odprti, randomizirani primerjalni študiji je po 26- do 30-tedenskem indukcijskem obdobju zdravljenja z zdravilom REYATAZ 300 mg + ritonavir 100 mg enkrat na dan in dvema NRTI-jema protivirusna učinkovitost med 48-tedenskim vzdrževalnim obdobjem zdravljenja pri z virusom HIV okuženih bolnikih s popolno supresijo replikacije virusa HIV pri zdravljenju z zdravilom REYATAZ 400 mg enkrat na dan brez okrepite in dvema NRTI-jema (n = 87) bila enaka kot pri zdravljenju z zdravilom REYATAZ + ritonavir in dvema NRTI-jema (n = 85), kar so ovrednotili z deležem bolnikov z vrednostjo HIV RNA < 50 kopij/ml: 78 % bolnikov pri zdravljenju z zdravilom REYATAZ brez okrepite in dvema NRTI-jema v primerjavi s 75 % bolnikov pri zdravljenju z zdravilom REYATAZ + ritonavirjem in dvema NRTI-jema.

Pri 11 bolnikih (13 %) v skupini z zdravilom REYATAZ brez okrepitve in 6 bolnikih (7 %) v skupini z zdravilom REYATAZ + ritonavir je prišlo do virusnega rebounda. Štirje bolniki v skupini z zdravilom REYATAZ brez okrepitve in 2 bolnika v skupini z zdravilom REYATAZ + ritonavir so med vzdrževalnim obdobjem zdravljenja imeli vrednost HIV RNA > 500 kopij/ml. Pri nobenem bolniku iz obeh skupin niso zasledili pojava odpornosti proti zaviralcu proteaze. Substitucijo M184V reverzne transkriptaze, ki je povezana z odpornostjo proti lamivudinu in emtricitabinu, so zasledili pri 2 bolnikih v skupini z zdravilom REYATAZ brez okrepitve in 1 bolniku v skupini z zdravilom REYATAZ + ritonavir.

Zdravljenje je bilo manjkrat prekinjeno v skupini z zdravilom REYATAZ brez okrepitve (1 bolnik v primerjavi s 4 bolniki v skupini z zdravilom REYATAZ + ritonavir). V skupini z zdravilom REYATAZ brez okrepitve so poročali o manj primerih hiperbilirubinemije in zlatenice kot v skupini z zdravilom REYATAZ + ritonavir (18 bolnikov v primerjavi z 28 bolniki).

Pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili
Študija 045 je randomizirano, multicentrično preskušanje, ki je primerjalo zdravilo REYATAZ/ritonavir (300/100 mg enkrat na dan) in zdravilo REYATAZ/sakvinavir (400/1200 mg enkrat na dan) z lopinavirjem + ritonavirjem (400/100 mg v fiksni kombinaciji v odmerku dvakrat na dan), vse v kombinaciji z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom (glejte poglavji 4.5 in 4.8) in enim NRTI-jem pri bolnikih z virološko neuspešnim zdravljenjem z eno ali več predhodnimi shemami, ki so obsegale vsaj en zaviralec proteaz, NRTI in NNRTI. Pri randomiziranih bolnikih je bil povprečni čas predhodne izpostavljenosti protiretrovirusnim zdravilom 138 tednov za zaviralce proteaz, 281 tednov za NRTI-je in 85 tednov za NNRTI-je. Izhodiščno je 34 % bolnikov dobivalo zaviralce proteaz in 60 % NNRTI-je. Petnajst od 120 (13 %) bolnikov v skupini z zdravilom REYATAZ + ritonavirjem in 17 od 123 (14 %) bolnikov v skupini z lopinavirjem + ritonavirjem je imelo štiri ali več PI substitucij L10, M46, I54, V82, I84 in L90. Dvaintrideset odstotkov bolnikov v študiji je imelo virusni sev z manj kot dvema substitucijama za NRTI.

Primarni opazovani dogodek je bil povprečna časovna razlika v spremembi vrednosti HIV RNA po 48 tednih od izhodišča (preglednica 6).

Preglednica 6: Izidi učinkovitosti v 48. tednu^a in 96. tednu (Študija 045)

Parameter	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg enkrat na dan) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg dvakrat na dan) n = 123		Povprečna časovna razlika ATV/RTV-LPV/RTV [97,5-% IZ ^d]	
	48. teden	96. teden	48. teden	96. teden	48. teden	96. teden
Srednja sprememba vrednosti HIV RNA od izhodišča, log₁₀ kopij/ml						
Vsi bolniki	-1,93 (n = 90 ^e)	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12; 0,39]	0,14 [-0,13; 0,41]
HIV RNA < 50 kopij/ml, %^f (bolniki z odzivom/ovrednoteno)						
Vsi bolniki	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV RNA < 50 kopij/ml glede na izbrane PI substitucije v izhodišču^g % (bolniki z odzivom/ovrednoteno)						
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
Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³						
Vsi bolniki	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

^a Srednje število celic CD4 v izhodišču je bilo 337 celic/mm³ (razpon od 14 do 1543 celic/mm³), srednja vrednost plazemske HIV-1 RNA v izhodišču pa 4,4 log₁₀ kopij/ml (razpon od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopij/ml).

^b ATV/RTV skupaj z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

^c LPV/RTV skupaj z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerki 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

^d Interval zaupanja.

^e Število ovrednotenih bolnikov.

^f Analiza vključenih bolnikov ("Intent-to-treat analysis"), manjkajoče vrednosti obravnavane kot neuspeh. Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje z LPV/RTV in so dokončali zdravljenje pred 96. tednom v analizo 96-tedenskega zdravljenja niso vključeni. Delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml je bil v 48. tednu pri kombinaciji ATV/RTV 53 %, pri kombinaciji LPV/RTV pa 54 %. V 96. tednu je bil delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml pri kombinaciji ATV/RTV 43 %, pri kombinaciji LPV/RTV pa 46 %.

^g Izbrane substitucije vključujejo katero koli spremembo na pozicijah L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 in L90 (0–2, 3, 4 ali več) ob izhodišču.

NA = Navedba smiselno ni potrebna.

Pri 48-tedenskem zdravljenju so bile srednje spremembe vrednosti HIV RNA od izhodišča pri zdravlilu REYATAZ + ritonavir in lopinavir + ritonavir podobne (niso bile slabše). Konsistentni rezultati so bili doseženi z analizo po metodi prenosa zadnjega opažanja naprej (časovno povprečna razlika 0,11 pri 97,5-% intervalu zaupanja [-0,15, 0,36]). Po analizi "kot so bili zdravljeni" (z izključitvijo manjkajočih vrednosti) je bil delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml (< 50 kopij/ml) v kraku z zdravilom REYATAZ + ritonavirjem 55 % (40 %) in v kraku z lopinavirjem + ritonavirjem 56 % (46 %).

Pri 96-tedenskem zdravljenju so srednje spremembe vrednosti HIV RNA od izhodišča za zdravilo REYATAZ + ritonavir in lopinavir + ritonavir zadostile merilom neinferiornosti na podlagi opazovanih primerov. Konsistentne rezultate je dala analiza z uporabo metode prenosa zadnjega opažanja. Z analizo "kot so bili zdravljeni" in ob izključitvi manjkajočih vrednosti, je bil delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml (< 50 kopij/ml) za REYATAZ + ritonavir 84 % (72 %) in za lopinavir + ritonavir 82 % (72 %). Omeniti je treba, da je bilo v študiji v času analize po 96 tednih v celoti še 48 % bolnikov.

Dokazano je bilo, da je kombinacija REYATAZ + sakvinavir slabša od kombinacije lopinavir + ritonavir.

Pediatrična populacija

Ocena farmakokinetike, varnosti, prenašanja zdravila s strani bolnikov in učinkovitosti zdravila REYATAZ temelji na podatkih iz odprtega, multicentričnega kliničnega preskušanja AI424-020, ki je bilo izvedeno pri bolnikih, starih od 3 mesece do 21 let. Skupaj je v tej študiji 182 pediatričnih bolnikov (81 jih še ni prejelo protiretrovirusnih zdravil, 101 bolnik pa je protiretrovirusna zdravila že jemal) prejelo zdravilo REYATAZ enkrat na dan (v obliki kapsul ali praška), z ali brez ritonavirja, v kombinaciji z dvema NRTI-jema.

Klinični podatki iz te študije niso zadostni, da bi podprli uporabo atazanavirja (z ali brez ritonavirja) pri otrocih, mlajših od 6 let.

Podatki o učinkovitosti zdravila pri 41 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do manj kot 18 let, ki so prejeli kapsule REYATAZ skupaj z ritonavirjem, so predstavljeni v preglednici 7. Pri bolnikih, ki predhodno niso prejeli tovrstnega zdravljenja, je bilo povprečno število celic CD4 na začetku 344 celic/mm^3 (območje: 2 do 800 celic/mm^3) in povprečna začetna plazemska vrednost HIV-1 RNA $4,67 \log_{10}$ kopij/ml (območje: $3,70$ do $5,00 \log_{10}$ kopij/ml). Pri bolnikih, ki so predhodno že prejeli tovrstno zdravljenje, je bilo povprečno število celic CD4 na začetku 522 celic/mm^3 (območje: 100 do 1157 celic/mm^3) in povprečna začetna plazemska vrednost HIV-1 RNA $4,09 \log_{10}$ kopij/ml (območje: $3,28$ do $5,00 \log_{10}$ kopij/ml).

Preglednica 7: Izidi učinkovitosti (pediatrični bolniki, stari od 6 do manj kot 18 let) v 48. tednu (študija AI424-020)

Parameter	Zdravljenje bolnikov, ki še niso prejeli kapsul REYATAZ/ritonavirja (300 mg/100 mg enkrat na dan) n = 16	Zdravljenje bolnikov, ki so že prejeli kapsule REYATAZ /ritonavir (300 mg/100 mg enkrat na dan) n = 25
HIV RNA < 50 kopij/ml, %^a		
Vsi bolniki	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA < 400 kopij/ml, %^a		
Vsi bolniki	88 (14/16)	32 (8/25)
Povprečna sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³		
Vsi bolniki	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV RNA < 50 kopij/ml glede na izbrane PI substitucije v izhodišču,^c % (bolniki z odzivom/ovrednoteno^d)		
0–2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Analiza vključenih bolnikov ("Intent-to-treat analysis"), z manjkajočimi vrednostmi, ki so obravnavane kot neuspeh.

^b Število ovrednotenih bolnikov.

^c Glavne substitucije zaviralcev proteaz L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; redkejša substitucije zaviralcev proteaz: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Vključuje bolnike z izhodiščnimi podatki o odpornosti.

NA = Navedba smiselno ni potrebna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko atazanavirja so ocenili pri zdravih odraslih prostovoljcih in bolnikih, okuženih s HIV. Med skupinama so opazili pomembne razlike. Farmakokinetika atazanavirja izkazuje nelinearno razporeditev.

Absorpcija: pri bolnikih, okuženih z virusom HIV (n = 33, kombinirane študije), je bila pri ponavljajočih se odmerkih zdravila REYATAZ v odmerku 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan skupaj s hrano geometrijska srednja vrednost C_{max} (KV%) atazanavirja 4466 (42 %) ng/ml. Vrednost C_{max} je bila dosežena približno po 2,5 urah. Geometrijska srednja vrednost C_{min} (KV%) atazanavirja je bila 654 (76 %) ng/ml, geometrijska srednja vrednost AUC (KV%) atazanavirja pa 44 185 (51 %) ng•h/ml.

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV (n = 13), je pri ponavljajočih se odmerkih zdravila REYATAZ v odmerku 400 mg (brez ritonavirja) enkrat na dan skupaj s hrano geometrijska srednja vrednost C_{max} (KV%) atazanavirja znašala 2298 (71) ng/ml, vrednost C_{max} pa je bila dosežena približno po 2,0 urah. Geometrijska srednja vrednost C_{min} (KV%) atazanavirja je znašala 120 (109) ng/ml, geometrijska srednja vrednost AUC (KV%) atazanavirja pa 14 874 (91) ng•h/ml.

Učinek hrane: pri uporabi zdravila REYATAZ in ritonavirja skupaj s hrano je biološka uporabnost atazanavirja optimalna. V primerjavi z uporabo na tešče so se pri uporabi enkratnega 300-mg odmerka zdravila REYATAZ in 100-mg odmerka ritonavirja skupaj z lahkim obrokom vrednosti AUC, C_{max} in 24-urne koncentracije atazanavirja povečale, in sicer AUC za 33 %, C_{max} in 24-urna koncentracija pa za 40 %. Uporaba skupaj z obrokom, bogatim z maščobami, ni vplivala na vrednost AUC atazanavirja v primerjavi z uporabo na tešče, vrednost C_{max} pa je ostala znotraj 11 % vrednosti na tešče. Po obroku, bogatem z maščobami, se je zaradi zakasnele absorpcije 24-urna koncentracija povečala za približno

33 %; srednji čas T_{\max} se je podaljšal iz 2,0 na 5,0 ur. Pri uporabi zdravila REYATAZ z ritonavirjem skupaj z obrokom, bodisi lahkim, bodisi bogatim z maščobami, se je koeficient variacije AUC in C_{\max} zmanjšal za približno 25 % v primerjavi z uporabo na tešče. Zaradi boljše biološke uporabnosti in zmanjšanja variabilnosti je treba zdravilo REYATAZ jemati skupaj s hrano.

Porazdelitev: atazanavir je v koncentracijskem območju od 100 do 10 000 ng/ml približno 86 % vezan na beljakovine v človeškem serumu. Atazanavir se v podobni meri veže na alfa-1-kisli glikoprotein in na albumin (89 % na prvega in 86 % na drugega pri 1000 ng/ml). Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so v študiji z večkratnim odmerjanjem 12 tednov dobivali 400 mg atazanavirja enkrat na dan z lahkim obrokom, so atazanavir našli v cerebrospinalnem likvorju in semenu.

Presnova: študije pri ljudeh in študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da se atazanavir v glavnem presnavlja z izoencimom CYP3A4 v oksigenirane metabolite. Metaboliti se nato z žolčem izločijo kot prosti ali glukuronidirani. Dodatna manj pomembna metabolna pot obsega N-dealkilacijo in hidrolizo. V plazmi so našli dva manj pomembna metabolita atazanavirja. Nobeden od metabolitov *in vitro* ni imel protivirusnega učinka.

Izločanje: po enkratnem 400-mg odmerku s ^{14}C -označenega atazanavirja se je 79 % radioaktivnosti pojavilo v blatu in 13 % v urinu. Na račun nespremenjenega zdravila je šlo v blatu približno 20 %, v urinu pa 7 % apliciranega odmerka. Povprečno izločanje nespremenjenega zdravila v urinu je bilo 7 % po 2 tednih uporabe v odmerku 800 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, okuženih s HIV ($n = 33$, kombinirane študije), je bil srednji razpolovni čas znotraj odmernega intervala atazanavirja v stanju dinamičnega ravnovesja 12 ur po uporabi 300 mg na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan z lahkim obrokom.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic: pri zdravih preiskovancih se je skozi ledvice izločilo v nespremenjeni obliki približno 7 % uporabljenega odmerka atazanavirja. Farmakokinetičnih podatkov o sočasni uporabi zdravila REYATAZ z ritonavirjem pri bolnikih z ledvično insuficienco ni. Uporabo zdravila REYATAZ (brez ritonavirja) so raziskovali pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic ($n = 20$), vključno z bolniki, ki so se zdravili s hemodializo. Bolniki so prejeli ponavljajoče se odmerke po 400 mg enkrat na dan. Študija ima sicer nekaj omejitev (npr. ni vrednotila koncentracij nevezanega zdravila), vendar pa rezultati kažejo, da se v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, farmakokinetični parametri atazanavirja zmanjšajo za 30 % do 50 %. Mehanizem za to zmanjšanje ni znan. (Glejte poglavji 4.2 in 4.4.)

Okvara jeter: atazanavir se večinoma presnavlja in izloča v jetrih. Uporabo zdravila REYATAZ (brez ritonavirja) so raziskovali pri odraslih osebah z zmerno do hudo okvaro jeter (14 oseb Child-Pugh B in 2 osebi Child-Pugh C) po enkratnem 400-mg odmerku. Pri osebah z okvaro delovanja jeter je bila srednja vrednost $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ za 42 % večja kot pri zdravih osebah. Pri osebah z okvaro jeter je razpolovni čas atazanavirja znašal 12,1 ure, pri zdravih osebah pa 6,4 ure. Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko atazanavirja po odmerku 300 mg z ritonavirjem ni raziskan. Pričakovati je mogoče, da so koncentracije atazanavirja z ritonavirjem ali brez njega zvišane pri bolnikih z zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Starost/spol: farmakokinetične študije atazanavirja so bile izvedene pri 59 zdravih preiskovancih in preiskovankah (29 mladih, 30 starejših). Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki glede na spol ali starost niso ugotovili.

Rasa: proučevanje populacijske farmakokinetike v študijah II. faze ni pokazalo, da bi rasa vplivala na farmakokinetiko atazanavirja.

Nosečnost:

V preglednici 8 so predstavljeni farmakokinetični podatki, pridobljeni pri z virusom HIV okuženih nosečnicah, ki so prejemale zdravilo REYATAZ v obliki kapsul skupaj z ritonavirjem.

Preglednica 8: Farmakokinetični parametri atazanavirja z ritonavirjem v stanju dinamičnega ravnovesja pri z virusom HIV okuženih nosečnicah pri uporabi skupaj s hrano

Farmakokinetični parameter	atazanavir 300 mg z ritonavirjem 100 mg		
	Drugo trimesečje nosečnosti (n = 9)	Tretje trimesečje nosečnosti (n = 20)	Po porodu ^a (n = 36)
C _{max} ng/ml geometrična sredina (KV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml geometrična sredina (KV%)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b geometrična sredina (KV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Najvišje koncentracije atazanavirja in vrednosti AUC so bile po porodu (4–12 tednov) za približno od 26 do 40 % višje od vrednosti, predhodno ugotovljenih pri z virusom HIV okuženih bolnicah, ki niso bile noseče. Najnižje plazemske koncentracije atazanavirja v stanju dinamičnega ravnovesja so bile po porodu za približno 2-krat višje od koncentracij, predhodno ugotovljenih pri z virusom HIV okuženih bolnicah, ki niso bile noseče.

^b C_{min} je koncentracija 24 ur po uporabi odmerka.

Pediatrična populacija

Pri normalizaciji na telesno maso se pri mlajših otrocih kaže trend k večjemu očistku zdravila.

Posledično so opažali večje razmerje med največjo in najmanjšo koncentracijo, vendar pa se pri priporočenih odmerkih pričakuje, da bo geometrična srednja izpostavljenost atazanavirju (C_{min}, C_{max} in AUC) pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, opravljenih na miših, podganah in psih, so bile z atazanavirjem povezane spremembe v glavnem omejene na jetra. Obsegale so na splošno minimalno do blago zvišanje serumskega bilirubina in jetrnih encimov, vakuolizacijo in hipertrofijo jetrnih celic ter, samo pri mišjih samicah, nekrozo posameznih jetrnih celic. Sistemska izpostavljenost atazanavirju pri mišjih samcih, podganah in psih v odmerkih, ki so povzročili spremembe na jetrih, je bila vsaj tolikšna kot je pri človeku ob uporabi 400 mg enkrat na dan. Pri mišjih samicah je bila izpostavljenost atazanavirju ob odmerku, ki je povzročil nekrozo posameznih jetrnih celic, 12-krat tolikšna kot je izpostavljenost pri človeku ob uporabi 400 mg enkrat na dan. Serumski holesterol in glukoza sta se pri podganah zvišala minimalno do blago, pri miših in psih pa se nista zvišala.

Med študijami *in vitro* je prišlo do 15-odstotnega zavrtja kloniranih človeških srčnih kanalov za kalij, hERG, pri koncentraciji atazanavirja (30 µM), ki ustreza 30-kratni koncentraciji nevezane oblike učinkovine pri C_{max} pri človeku. Podobne koncentracije atazanavirja so za 13 % podaljšale trajanje akcijskega potenciala (APD₉₀) v študiji s kunčjimi Purkinjevimi vlakni. Elektrokardiografske spremembe (sinusna bradikardija, podaljšanje intervala PR, intervala QT in razširitev kompleksa QRS) so opazili samo v prvih 2 tednih študije peroralne toksičnosti pri psih. Nadaljnja 9-mesečna študija peroralne toksičnosti pri psih ni pokazala z zdravilom povezanih EKG-sprememb. Klinični pomen teh nekliničnih podatkov ni znan. Potencialnih učinkov tega zdravila na srce pri ljudeh ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V primerih prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost podaljšanja intervala PR (glejte poglavje 4.9).

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah je atazanavir spremenil estrusni cikel brez učinkov na parjenje in plodnost. Pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov v odmerkih, toksičnih za samice-matere. Pri brejih kunčicah so pri poginulih ali moribundnih samicah ugotovili izrazite lezije na želodcu in črevesju ob maternalnih odmerkih, 2- in 4-krat večjih od največjega odmerka, uporabljenega v definitivni študiji embrionalnega razvoja. Med pred- in postnatalno oceno razvoja pri podganah je atazanavir povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pri maternalno toksičnih odmerkih. Sistemska izpostavljenost atazanavirju v odmerkih, ki so povzročili toksične učinke pri samicah-materah, je bila vsaj tolikšna ali pa rahlo večja kot pri ljudeh po odmerku 400 mg enkrat na dan.

Amesov reverzni mutacijski test je bil za atazanavir negativen, toda *in vitro* so odkrili pojav kromosomskih aberacij, in sicer tako s presnovno aktivacijo kot brez nje. V študijah *in vivo* na podganah atazanavir ni izzval nastanka mikrojeder v kostnem mozgu, poškodb DNA v dvanajstniku (kometni test) ali nepredvidenega popravila DNA v jetrih ob plazemskih in tkivnih koncentracijah, ki so presegale koncentracije, klastogene *in vitro*.

V dolgoročnih študijah kancerogenosti pri miših in podganah so večjo incidenco benignih jetrnih adenomov odkrili samo pri mišjih samicah. Večja incidenca benignih jetrnih adenomov pri mišjih samicah je verjetno posledica citotoksičnih sprememb jeter, ki se kažejo z nekrozami posameznih jetrnih celic. Ocenjujejo, da to pri predvidenih terapevtskih izpostavljenostih za človeka ni pomembno. Pri mišjih in podganjih samcih niso odkrili tumorogenih sprememb.

Atazanavir je v *in vitro* študiji očesnega draženja zvečal opalescenca goveje roženice, kar kaže, da bi ob neposrednem stiku z očesom lahko povzročil draženje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

REYATAZ 200 mg trde kapsule

Vsebina kapsul: krospovidon, laktoza monohidrat in magnezijev stearat.

Ovojnice kapsul: želatina, indigotin (E132) in titanov dioksid (E171).

Belo črnilo vsebuje: šelak, titanov dioksid (E171), amonijev hidroksid, propilenglikol in simetikon.

REYATAZ 300 mg trde kapsule

Vsebina kapsul: krospovidon, laktoza monohidrat in magnezijev stearat.

Ovojnice kapsul: želatina, rdeči železov oksid, črni železov oksid, rumeni železov oksid, indigotin (E132) in titanov dioksid (E171).

Belo črnilo vsebuje: šelak, titanov dioksid (E171), amonijev hidroksid, propilenglikol in simetikon.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

REYATAZ 200 mg trde kapsule

Ena škatla vsebuje eno plastenko iz polietilena visoke gostote ali tri plastenke iz polietilena visoke gostote. Plastenka je zaprta s polipropilensko zaporko, varno za otroke. Ena plastenka vsebuje 60 trdih kapsul.

Ena škatla vsebuje 60 x 1 kapsulo; 10 pretisnih omotov s 6 x 1 kapsulo v enoodmernem alu/alu perforiranem pretisnem omotu.

REYATAZ 300 mg trde kapsule

Ena škatla vsebuje eno plastenko iz polietilena visoke gostote ali tri plastenke iz polietilena visoke gostote. Plastenka je zaprta s polipropilensko zaporko, varno za otroke. Ena plastenka vsebuje 30 trdih kapsul.

Ena škatla vsebuje 30 x 1 kapsulo; 5 pretisnih omotov s 6 x 1 kapsulo v enoodmernem alu/alu perforiranem pretisnem omotu.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. marec 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 6. februar 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

REYATAZ 50 mg peroralni prašek

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica z 1,5 g peroralnega praška vsebuje 50 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

Pomožna snov z znanim učinkom: 63 mg aspartama; 1305,15 mg saharoze na vrečico (1,5 g peroralnega praška).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralni prašek

Sivobeli do svetlo rumeni prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo REYATAZ v obliki peroralnega praška je ob sočasni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg (glejte poglavje 4.2).

Glede na razpoložljive virološke in klinične podatke pri odraslih bolnikih koristi ni pričakovati pri bolnikih s sevi, odpornimi proti več zaviralcem proteaz (≥ 4 mutacije zaviralcev proteaz). Pri predhodno že zdravljenih odraslih in pediatričnih bolnikih mora izbira zdravila REYATAZ temeljiti na individualnem testiranju virusne odpornosti in na anamnezi bolnikovega zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

Odmerjanje

Pediatrični bolniki (stari najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg)

Odmerek atazanavirja v obliki peroralnega praška pri pediatričnih bolnikih temelji na njihovi telesni masi, kot prikazuje preglednica 1. Zdravilo REYATAZ peroralni prašek je treba jemati skupaj z ritonavirjem in skupaj s hrano.

Preglednica 1: Odmerek zdravila REYATAZ v obliki peroralnega praška skupaj z ritonavirjem pri pediatričnih bolnikih^a (starih najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg)

Telesna masa (kg)	Zdravilo REYATAZ, odmerek enkrat na dan	Ritonavir, odmerek enkrat na dan
najmanj 5 do manj kot 15	200 mg (4 vrečice ^b)	80 mg ^c
najmanj 15 do manj kot 35	250 mg (5 vrečic ^b)	80 mg ^c
najmanj 35	300 mg (6 vrečic ^b)	100 mg ^d

^a Pri pediatričnih bolnikih je treba upoštevati ista priporočila za sočasno uporabo zaviralcev protonske črpalke in antagonistov receptorjev H₂ (čas uporabe in največji odmerek) kot pri odraslih (glejte poglavje 4.5).

^b Ena vrečica vsebuje 50 mg atazanavirja.

^c Ritonavir peroralna raztopina.

^d Ritonavir v obliki peroralne raztopine ali kapsule/tablete.

Za pediatrične bolnike, stare najmanj 6 let in s telesno maso najmanj 15 kg, ki lahko pogoltnejo kapsule, je zdravilo REYATAZ na voljo v obliki kapsul (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila REYATAZ kapsule). Prehod z zdravljenja z zdravilom REYATAZ v obliki peroralnega praška na zdravljenje z zdravilom REYATAZ v obliki kapsul je priporočljiv takoj, ko lahko bolniki kapsule zanesljivo pogoltnejo.

Pri zamenjavi farmacevtskih oblik bo morda treba spremeniti odmerek. Glejte tabelo za odmerjanje posamezne farmacevtske oblike (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila REYATAZ kapsule).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, uporaba zdravila REYATAZ z ritonavirjem ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter uporabe zdravila REYATAZ z ritonavirjem niso proučevali. Pri bolnikih z blago okvaro jeter je treba zdravilo REYATAZ z ritonavirjem uporabljati previdno. Zdravila REYATAZ se ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Nosečnost in poporodno obdobje

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti:

Uporaba zdravila REYATAZ 300 mg z ritonavirjem 100 mg morda ne bo zagotovila ustrezne izpostavljenosti atazanavirju, še posebej kadar je učinkovitost atazanavirja ali celotnega režima zdravljenja ogrožena zaradi odpornosti na zdravilo. Glede na majhno število podatkov, ki so na voljo, in variabilnosti med posameznimi bolnicami med nosečnostjo, je treba razmisliti o spremljanju koncentracij zdravila (Therapeutic Drug Monitoring), da bi tako zagotovili ustrezno izpostavljenost.

Nadaljnje zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju se lahko pričakuje, kadar se atazanavir daje skupaj z zdravili, za katera je znano, da zmanjšajo izpostavljenost atazanavirju (npr. dizoprosiltenofovirat ali antagonist receptorjev H₂).

- Če je potrebna uporaba dizoprosiltenofovirata ali antagonista receptorjev H₂, je treba razmisliti o povečanju odmerka zdravila REYATAZ na 400 mg z ritonavirjem 100 mg ob sočasnem spremljanju koncentracij zdravila (glejte poglavji 4.6 in 5.2).
- Uporaba zdravila REYATAZ z ritonavirjem ni priporočljiva pri nosečih bolnicah, ki prejemajo tako dizoprosiltenofovirat kot antagonist receptorjev H₂.

Poporodno obdobje:

Po morebitnem zmanjšanju izpostavljenosti atazanavirju med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti, se lahko izpostavljenost atazanavirju poveča v prvih dveh mesecih po porodu (glejte poglavje 5.2). Bolnice po porodu je zato treba skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov.

- V tem obdobju je treba za bolnice upoštevati priporočeno odmerjanje za ne-noseče bolnice, vključno s priporočili glede sočasne uporabe zdravil, za katera je znano, da vplivajo na izpostavljenost atazanavirju (glejte poglavje 4.5).

Pediatrični bolniki (mlajši od 3 mesecev)

Pri otrocih, mlajših od 3 mesecev, uporabe zdravila REYATAZ niso raziskovali. Zaradi možnega tveganja za pojav kernikterusa uporaba zdravila v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Način uporabe

peroralna uporaba

Dojenčkom, ki lahko pijejo iz kozarca, je treba zdravilo REYATAZ peroralni prašek dajati skupaj s hrano (npr. jabolčna čežana ali jogurt) ali napitkom (npr. mleko, začetna formula za dojenčke ali voda). Manjšim dojenčkom (mlajšim od 6 mesecev), ki ne morejo uživati goste hrane ali piti iz kozarca, je treba zdravilo REYATAZ peroralni prašek zmešati z začetno formulo za dojenčke in dati s pomočjo brizge za peroralno dajanje, ki se jo lahko dobi pri farmacevtu. Dajanje zdravila REYATAZ in začetne formule za dojenčke s pomočjo stekleničke za hranjenje dojenčkov ni priporočljivo, saj otrok morda ne bo zaužil celotnega odmerka.

Za podrobnosti glede priprave in dajanja zdravila REYATAZ peroralni prašek in navodila za uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z zmerno do hudo insuficienco jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasna uporaba s simvastatinom ali z lovastatinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zaviralca PDE5 sildenafil, vendar le za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) (glejte poglavje 4.5). Glede sočasne uporabe sildenafil za zdravljenje erektilne disfunkcije glejte poglavji 4.4 in 4.5.

Sočasna uporaba z zdravili, ki so substrati izooblike CYP3A4 citokroma P450 in imajo ozko terapevtsko okno (npr. kvetiapin, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, lurasidon, bepridil, triazolam, peroralne oblike midazolama (za previdnost pri parenteralnih oblikah midazolama glejte poglavje 4.5), lomitapid in alkaloidi ergot, zlasti ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A4 zaradi možne izgube terapevtskega učinka in razvoja morebitne odpornosti (npr. rifampicin, šentjanževka, apalutamid, enkorafenib, ivozidenib, karbamazepin, fenobarbital in fenitoin) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s fiksno kombinacijo glekaprevir/pibrentasvir (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba zdravila REYATAZ z ritonavirjem v odmerkih, večjih od 100 mg enkrat na dan, ni klinično ovrednotena. Uporaba večjih odmerkov ritonavirja lahko spremeni varnostni profil atazanavirja (učinki na srce, hiperbilirubinemija) in zato ni priporočljiva. Odmerek ritonavirja se lahko poveča na 200 mg enkrat na dan le, če se atazanavir z ritonavirjem uporablja skupaj z efavirenzom. V tem primeru je treba bolnika skrbno klinično spremljati (glejte Medsebojno delovanje z drugimi zdravili v nadaljevanju).

Bolniki s sočasnimi boleznimi

Okvara jeter

Atazanavir se primarno presnavlja v jetrih in pri bolnikih z okvaro jeter so opažali zvišanje njegove koncentracije v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Varnost in učinkovitost zdravila REYATAZ nista raziskani pri bolnikih s pomembnimi osnovnimi boleznimi jeter. Bolniki s kroničnim hepatitisom B ali C, ki dobivajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, so zaradi okvare jeter v večji nevarnosti za hude in morda smrtno nevarne neželene učinke. V primeru sočasnega zdravljenja hepatitisa B ali C je treba upoštevati povzetke glavnih značilnosti za uporabljena zdravila (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z že obstoječo okvaro jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, so med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem okvare jeter pogostejše, zato jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če se pri takšnih bolnikih pojavijo znaki slabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o prekinitvi ali opustitvi zdravljenja.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, uporaba zdravila REYATAZ z ritonavirjem ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Podaljšanje intervala QT

Pri zdravljenju z zdravilom REYATAZ so v kliničnih študijah opazili od odmerka odvisno asimptomatsko podaljšanje intervala PR. Previdnost je potrebna pri zdravilih, ki povzročajo podaljšanje intervala PR. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami prevajanja (atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje ali kompleksni kračni blok) je treba zdravilo REYATAZ uporabljati previdno in le, če korist odtehta tveganje (glejte poglavje 5.1). Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila REYATAZ skupaj z zdravili, ki lahko podaljšajo interval QT, in/ali pri bolnikih z že obstoječimi dejavniki tveganja (bradikardija, prirojeno podaljšanje intervala QT, neravnovesje elektrolitov) (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Bolniki s hemofilijo

Pri bolnikih s hemofilijo A ali B, ki so dobivali zaviralce proteaz, so poročali o pogostejših krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so prejeli dodaten faktor VIII. Pri več kot polovici primerov so zdravljenje z zaviralci proteaz nadaljevali ali ga znova uvedli, če je bilo prekinjeno. Domnevamo, da gre za vzročno povezavo, vendar pa mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolnike s hemofilijo je zato treba opozoriti na možnost pogostejših krvavitev.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

V kliničnih študijah so ugotovili, da zdravilo REYATAZ z ritonavirjem tako pri predhodno še nezdravljenih bolnikih (študija 138) kot tudi predhodno že zdravljenih bolnikih (študija 045) povzroča dislipidemijo v manjši meri kot lopinavir z ritonavirjem (glejte poglavje 5.1).

Hiperbilirubinemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, se je pojavilo reverzibilno zvišanje indirektnega (nekonjugiranega) bilirubina, kar je povezano z zaviranjem UDP-glukuroniltransferaze (UGT) (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku, ki se zdravi z zdravilom REYATAZ, pojavi zvišanje vrednosti jetrnih transaminaz, ki jih spremlja zvišanje vrednosti bilirubina, je treba ugotoviti morebiten alternativni vzrok. Če so zlatenica ali rumene beločnice za bolnika nesprejemljive, pridejo namesto zdravila REYATAZ v poštev druga protiretrovirusna zdravila. Zmanjšanje odmerka atazanavirja ni priporočljivo, ker lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti.

Tudi indinavir je povezan z zvišanjem indirektnega (nekonjugiranega) bilirubina v krvi zaradi zavrtja UGT. Kombinacija zdravila REYATAZ z indinavirjem ni raziskana, zato sočasna uporaba teh dveh zdravil ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Holelitiaza

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu holelitiaze (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih bolnikih je bilo potrebno dodatno zdravljenje v bolnišnici, pri nekaterih pa so se pojavili zapleti. Če se pojavijo znaki ali simptomi holelitiaze, je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Kronična ledvična bolezen

Med spremljanjem zdravila po začetku trženja so pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so se zdravili z atazanavirjem, z ritonavirjem ali brez njega, poročali o kronični ledvični bolezni. Obsežna prospektivna opazovalna študija je pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, z začetno normalno vrednostjo ocene glomerulne filtracije (eGFR), pokazala povezavo med večjo pojavnostjo kronične ledvične bolezni in kumulativno izpostavljenostjo režimu, ki je vseboval atazanavir/ritonavir. To povezavo so opazili ne glede na izpostavljenost dizoproksiltenofoviratu. Pri bolnikih je treba ves čas zdravljenja redno nadzirati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.8).

Nefrolitiaza

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu nefrolitiaz (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih bolnikih je bilo potrebno dodatno zdravljenje v bolnišnici, pri nekaterih pa so se pojavili zapleti. V nekaterih primerih je bila nefrolitiaz povezana z akutno odpovedjo ali insuficienco ledvic. Če se pojavijo znaki ali simptomi nefrolitiaz, je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - Combination Antiretroviral Therapy) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART - Combination Antiretroviral Therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Kožni izpuščaj in z njim povezani sindromi

Izpuščaji so običajno blagi do zmerni makulopapulozni izbruhi na koži, ki se lahko pojavijo v prvih 3 tednih po začetku zdravljenja z zdravilom REYATAZ.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu Stevens-Johnsonovega sindroma, multifornnega eritema, toksičnih izbruhov na koži in sindroma medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Bolnikom je treba pojasniti znake in simptome kožnih reakcij in njihov morebiten pojav skrbno spremljati. V primeru pojava hudega kožnega izpuščaja je treba zdravljenje z zdravilom REYATAZ prekiniti.

Najboljše rezultate ukrepanja v primeru pojava teh neželenih učinkov je mogoče doseči z njihovim zgodnjim odkritjem in s takojšnjo prekinitvijo uporabe katerega koli sumljivega zdravila. Če se pri bolniku zaradi zdravljenja z zdravilom REYATAZ pojavita Stevens-Johnsonov sindrom ali sindrom DRESS, zdravljenja z zdravilom REYATAZ morda ne boste smeli ponovno uvesti.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zdravila REYATAZ ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in nevirapina ali efavirenza ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Če je potrebno sočasno zdravljenje z zdravilom REYATAZ in z nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI - Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor), je v primeru sočasne uporabe efavirenza treba razmisliti o povečanju odmerka zdravila REYATAZ do 400 mg in povečanju odmerka ritonavirja do 200 mg, pri čemer je potreben skrben klinični nadzor.

Atazanavir se presnavlja v glavnem s CYP3A4. Zdravila REYATAZ z ritonavirjem ni priporočljivo uporabljati skupaj z zdravili, ki inducirajo CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Uporaba zaviralcev PDE5 za zdravljenje erektilne disfunkcije: pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom REYATAZ v kombinaciji z nizkim odmerkom ritonavirja, je potrebna posebna previdnost pri predpisovanju zaviralcev PDE5 (sildenafil, tadalafil ali vardenafil) za zdravljenje erektilne disfunkcije. Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ in teh zdravil pričakujemo znaten porast njihovih koncentracij, kar posledično lahko privede do pojava neželenih učinkov zaviralcev PDE5, kot so hipotenzija, spremembe vida in priapizem (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba vorikonazola in zdravila REYATAZ z ritonavirjem ni priporočljiva, razen če ocena koristi/tveganj opraviči uporabo vorikonazola.

Pri večini bolnikov se pričakuje zmanjšanje izpostavljenosti tako vorikonazolu kot atazanavirju. Pri majhnem številu bolnikov brez funkcionalnega alela CYP2C19 pa se pričakuje znatno povečanje izpostavljenosti vorikonazolu (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe zdravila REYATAZ/ritonavirja in flutikazona ali drugih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi salmeterola in zdravila REYATAZ/ritonavirja se lahko poveča pojavnost kardiovaskularnih neželenih učinkov salmeterola. Sočasna uporaba salmeterola in zdravila REYATAZ ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Absorpcija atazanavirja se lahko zmanjša, če je pH v želodcu visok, ne glede na vzrok.

Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in zaviralcev protonske črpalke ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba zdravila REYATAZ in zaviralca protonske črpalke nujna, priporočamo skrben klinični nadzor in povečanje odmerka zdravila REYATAZ na 400 mg skupaj s 100 mg ritonavirja. Odmerkov zaviralcev protonske črpalke, ki so primerljivi z 20 mg omeprazola, se ne sme preseči.

Sočasne uporabe zdravila REYATAZ/ritonavirja z drugimi hormonskimi kontraceptivi ali peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo drug gestagen in ne norgestimat, niso raziskovali. Uporabi takih kontraceptivov se je tako treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Varnost

Pri pediatričnih bolnikih je asimptomatsko podaljšanje intervala PR pogostejše kot pri odraslih bolnikih. Pri pediatričnih bolnikih so poročali o asimptomatskem atrioventrikularnem bloku prve in druge stopnje (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri zdravljenju, za katera je znano, da inducirajo podaljšanje intervala PR. Pri pediatričnih bolnikih s predhodno prisotnimi težavami v prevajanju (atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje ali kompleksni kračni blok) je treba zdravilo REYATAZ uporabljati previdno in samo v primerih, kjer so koristi za bolnika večje od tveganja. Ob prisotnosti kliničnih znakov (npr. bradikardije) je priporočljivo spremljanje delovanja srca.

Učinkovitost

Atazanavir/ritonavir ni učinkovit pri virusnih sevih, pri katerih je prisotnih več mutacij, ki vodijo v odpornost.

Pomožne snovi

Fenilketonurija

Zdravilo REYATAZ peroralni prašek vsebuje sladilo aspartam. Aspartam je vir fenilalanina in zato morda ne bo primeren za ljudi s fenilketonurijo.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Zdravilo REYATAZ peroralni prašek vsebuje 1305,15 mg saharoze na vrečico. Pri priporočenih pediatričnih odmerkih zdravila REYATAZ peroralni prašek tako vsebuje 3915,45 mg saharoze na 150 mg atazanavirja, 5220,60 mg saharoze na 200 mg atazanavirja, 6525,75 mg saharoze na 250 mg atazanavirja in 7830,90 mg saharoze na 300 mg atazanavirja. To je treba upoštevati pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ in ritonavirja lahko prevladajo presnovne interakcijske značilnosti ritonavirja, saj je ritonavir močnejši zaviralec CYP3A4 kot atazanavir. Pred začetkom

zdravljenja z zdravilom REYATAZ in ritonavirjem je treba prebrati povzetek glavnih značilnosti ritonavirja.

Atazanavir se v jetrih presnavlja s CYP3A4 in le-tega zavira. Zato je kontraindicirana uporaba kombinacije zdravila REYATAZ in ritonavirja z zdravili, ki so substrati za CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks, npr. kvetiapin, lurasidon, alfuzosin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoizid, kinidin, bepridil, triazolam, peroralne oblike midazolama, lomitapid in alkaloidi ergot, zlasti ergotamin in dihidroergotamin (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in zdravil, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir je kontraindicirana zaradi povečanja koncentracij grazoprevirja in elbasvirja v plazmi in možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT, povezanega s povečanimi koncentracijami grazoprevirja (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in fiksne kombinacije glekaprevir/pibrentasvir je kontraindicirana zaradi možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT, povezanega s pomembnim povečanjem koncentracij glekaprevirja in pibrentasvirja v plazmi (glejte poglavje 4.3).

Druge interakcije

V spodnji preglednici so navedene interakcije med atazanavirjem/ritonavirjem in zaviralci proteaz, drugimi protiretrovirusnimi zdravili ter drugimi neprotiretrovirusnimi zdravili (zvišanje je navedeno kot “↑”, znižanje kot “↓”, brez spremembe kot “↔”). V oklepaju je naveden 90-% interval zaupanja (IZ), če je podatek na voljo. Študije, navedene v preglednici 2, so bile izvedene pri zdravih osebah, če ni drugače navedeno. Pomembno je izpostaviti, da so bile številne študije izvedene brez okrepitve farmakokinetike atazanavirja, kar pa ni odobren režim uporabe atazanavirja.

V spodnji preglednici so navedene interakcije med atazanavirjem in drugimi zdravili, vključno z zdravili, za katere je sočasna uporaba kontraindicirana:

Preglednica 2: Interakcije med zdravilom REYATAZ in drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z VIRUSOM HEPATITISA C		
Grazoprevir 200 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg enkrat na dan)	Atazanavir AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C _{max} : ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C _{min} : ↑23% (↑13% ↑34%) Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja so se koncentracije grazoprevirja močno povečale.	Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in elbasvirja/grazoprevirja je kontraindicirana zaradi pričakovanega povečanja koncentracij grazoprevirja v plazmi in s tem povezanega možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT (glejte poglavje 4.3).
Elbasvir 50 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg enkrat na dan)	Atazanavir AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C _{max} : ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C _{min} : ↑15% (↑2% ↑29%) Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja so se koncentracije elbasvirja povečale.	

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voksilaprevir 100 mg enkratni odmerek* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg enkrat na dan)	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voksilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voksilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Pomanjkanje mej farmakokinetičnih interakcij 70-143%</p> <p>Vpliva na izpostavljenost atazanavirju in ritonavirju niso raziskovali. Pričakovano: ↔ atazanavir ↔ ritonavir</p> <p>Mehanizem interakcije med zdravilom REYATAZ/ritonavirjem in sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem je zaviranje OATP1B, P-gp in CYP3A.</p>	Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ in zdravil, ki vsebujejo voksilaprevir, je pričakovati povečanje koncentracij voksilaprevirja. Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in zdravil, ki vsebujejo voksilaprevir, ni priporočljiva.
Glekaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg enkrat na dan*)	<p>Glekaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glekaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glekaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>*Poročali so o vplivu atazanavirja in ritonavirja na prvi odmerek glekaprevirja in pibrentasvirja.</p>	Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in glekaprevirja/pibrentasvirja je kontraindicirana zaradi možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT, povezanega s pomembnim povečanjem koncentracij glekaprevirja in pibrentasvirja v plazmi (glejte poglavje 4.3).
ANTIAGREGACIJSKA ZDRAVILA		
Ticagrelor	Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in ticagrelorja ni priporočljiva zaradi možnega povečanja antiagregacijskega učinka ticagrelorja.
Klopidogrel	Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba s klopidogrelom ni priporočljiva zaradi možnega zmanjšanja antiagregacijskega učinka klopidogrela.
Prasugrel	Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Pri sočasni uporabi prasugrela in zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) odmerkov ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA		
<i>Zaviralci proteaz:</i> Sočasne uporabe zdravila REYATAZ/ritonavirja in drugih zaviralcev proteaz niso raziskovali. Pri sočasni uporabi pričakujemo, da se bo izpostavljenost drugim zaviralcem proteaz povečala, zato sočasna uporaba ni priporočljiva.		
Ritonavir 100 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan) Študije, izvedene pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.	Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* *V kombinirani analizi so atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg (n = 33) primerjali z atazanavirjem 400 mg brez ritonavirja (n = 28). Mehanizem interakcije med atazanavirjem in ritonavirjem je zaviranje CYP3A4.	Ritonavir 100 mg enkrat na dan se uporablja kot stopnjevalec farmakokinetike atazanavirja.
Indinavir	Indinavir je bil povezan z indirektno nekonjugirano hiperbilirubinemijo, ki je bila posledica zaviranja UGT.	Sočasne uporabe zdravila REYATAZ/ritonavirja in indinavirja se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
<i>Nukleozidni/nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI-ji)</i>		
Lamivudin 150 mg dvakrat na dan + zidovudin 300 mg dvakrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Pomembnih vplivov na koncentracije lamivudina in zidovudina niso opazili.	Na osnovi teh podatkov in ker pomembnejšega vpliva ritonavirja na farmakokinetiko NRTI-jev ne pričakujemo, pri sočasni uporabi teh zdravil in zdravila REYATAZ ne pričakujemo, da bi se izpostavljenost sočasno uporabljenim zdravilom pomembneje spremenila.
Abakavir	Pri sočasni uporabi abakavirja in zdravila REYATAZ pomembnejših sprememb v izpostavljenosti abakavirju ni pričakovati.	
Didanozin (pufrane tablete) 200 mg/stavudin 40 mg, oboje v enkratnem odmerku (atazanavir 400 mg enkratni odmerek)	Atazanavir, sočasna uporaba z ddI+d4T (na tešče) Atazanavir AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C _{max} : ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C _{min} : ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanavir, uporaba 1 uro po ddI+d4T (na tešče) Atazanavir AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C _{max} : ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C _{min} : ↔3% (↓39% ↑73%) Pri sočasni uporabi z didanozinom (pufrane tablete) in s stavudinom so se koncentracije atazanavirja močno zmanjšale. Mehanizem te interakcije je manjša topnost atazanavirja pri višjem pH-ju zaradi antacidnega sredstva v didanozin pufranih tabletah. Pomembnih vplivov na koncentracije didanozina in stavudina niso opazili.	Didanozin mora bolnik jemati na prazen želodec 2 uri po zdravilu REYATAZ, ki ga vzame skupaj s hrano. Pri sočasni uporabi stavudina z zdravilom REYATAZ pomembnejših sprememb v izpostavljenosti stavudinu ni pričakovati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Didanozin (gastrorezistentne kapsule) 400 mg enkratni odmerki (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	Didanozin (skupaj s hrano) Didanozin AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Didanozin C _{max} : ↓38% (↓48% ↓26%) Didanozin C _{min} : ↑25% (↓8% ↑69%) Pri sočasni uporabi z didanozinom v obliki gastrorezistentnih kapsul pomembnejših vplivov na koncentracije atazanavirja niso opazili, vendar pa so se zaradi uporabe skupaj s hrano koncentracije didanozina zmanjšale.	
Dizoprosiltenofovirijev fumarat 300 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan) 300 mg dizoprosiltenofovirijevega fumarata, kar ustreza 245 mg dizoprosiltenofovira.	Atazanavir AUC: ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanavir C _{max} : ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanavir C _{min} : ↓23% (↓43% ↑2%)* *Kombinirana analiza več kliničnih študij, v katerih so uporabo atazanavirja/ritonavirja 300/100 mg skupaj z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom v odmerku 300 mg (n = 39) primerjali z uporabo atazanavirja/ritonavirja 300/100 mg (n = 33). Učinkovitost zdravila REYATAZ/ritonavirja v kombinaciji z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom pri predhodno že zdravljenih bolnikih je bila dokazana v klinični študiji 045, pri predhodno še nezdravljenih bolnikih pa v klinični študiji 138 (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Mehanizem interakcije med atazanavirjem in dizoprosiltenofovirijevim fumaratom ni znan.	Pri sočasni uporabi dizoprosiltenofovirijevega fumarata je priporočljivo zdravilo REYATAZ v odmerku 300 mg uporabljati skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg in dizoprosiltenofovirijevim fumaratom v odmerku 300 mg (vse v obliki enkratnega odmerka skupaj s hrano).
Dizoprosiltenofovirijev fumarat 300 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan) 300 mg dizoprosiltenofovirijevega fumarata, kar ustreza 245 mg dizoprosiltenofovira.	Dizoprosiltenofovirijev fumarat AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Dizoprosiltenofovirijev fumarat C _{max} : ↑34% (↑20% ↑51%) Dizoprosiltenofovirijev fumarat C _{min} : ↑29% (↑21% ↑36%)	Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov dizoprosiltenofovirijevega fumarata, vključno z motnjami delovanja ledvic.
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI-ji)</i>		
Efavirenz 600 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	Atazanavir (popoldan): vse skupaj s hrano Atazanavir AUC: ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C _{max} : ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C _{min} : ↓42% (↓51% ↓31%)*	Sočasne uporabe efavirenza in zdravila REYATAZ se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Efavirenz 600 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 200 mg enkrat na dan)	Atazanavir (popoldan): vse skupaj s hrano Atazanavir AUC: $\leftrightarrow 6\%$ ($\downarrow 10\%$ $\uparrow 26\%$)*/** Atazanavir C_{\max} : $\leftrightarrow 9\%$ ($\downarrow 5\%$ $\uparrow 26\%$)*/** Atazanavir C_{\min} : $\leftrightarrow 12\%$ ($\downarrow 16\%$ $\uparrow 49\%$)*/** *Pri primerjavi zdravila REYATAZ 300 mg/ritonavirja 100 mg enkrat na dan zvečer brez efavirenza. To zmanjšanje vrednosti C_{\min} atazanavirja lahko negativno vpliva na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije efavirenz/atazanavir je indukcija CYP3A4. **Na osnovi predhodnih primerjav.	
Nevirapin 200 mg dvakrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan) Študija, izvedena pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.	Nevirapin AUC: $\uparrow 26\%$ ($\uparrow 17\%$ $\uparrow 36\%$) Nevirapin C_{\max} : $\uparrow 21\%$ ($\uparrow 11\%$ $\uparrow 32\%$) Nevirapin C_{\min} : $\uparrow 35\%$ ($\uparrow 25\%$ $\uparrow 47\%$) Atazanavir AUC: $\downarrow 19\%$ ($\downarrow 35\%$ $\uparrow 2\%$)* Atazanavir C_{\max} : $\leftrightarrow 2\%$ ($\downarrow 15\%$ $\uparrow 24\%$)* Atazanavir C_{\min} : $\downarrow 59\%$ ($\downarrow 73\%$ $\downarrow 40\%$)* *Pri primerjavi zdravila REYATAZ v odmerku 300 mg in ritonavirja v odmerku 100 mg brez nevirapina. To zmanjšanje vrednosti C_{\min} atazanavirja lahko negativno vpliva na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije nevirapin/atazanavir je indukcija CYP3A4.	Sočasne uporabe nevirapina in zdravila REYATAZ se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
<i>Zaviralci integraze</i>		
Raltegravir 400 mg dvakrat na dan (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC: $\uparrow 41\%$ Raltegravir C_{\max} : $\uparrow 24\%$ Raltegravir C_{12ur} : $\uparrow 77\%$ Mehanizem je zaviranje UGT1A1.	Odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ANTIBIOTIKI		
Klaritromicin 500 mg dvakrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	<p>Klaritromicin AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromicin C_{max}: ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromicin C_{min}: ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klaritromicin 14-OH klaritromicin AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromicin C_{max}: ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromicin C_{min}: ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max}: ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min}: ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Pri zmanjšanju odmerka klaritromicina lahko pride do subterapevtskih koncentracij 14-OH klaritromicina.</p> <p>Mehanizem interakcije klaritromicin/atazanavir je zaviranje CYP3A4.</p>	Priporočil za zmanjšanje odmerka ne moremo podati. Če se zdravilo REYATAZ uporablja skupaj s klaritromicinom, je potrebna previdnost.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE GLIVIČNIH OKUŽB		
Ketokonazol 200 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Pomembnega vpliva na koncentracije atazanavirja niso opazili.	Ketokonazol in itraconazol je treba uporabljati previdno skupaj z zdravilom REYATAZ/ritonavirjem; uporaba velikih odmerkov ketokonazola in itraconazola (> 200 mg/dan) ni priporočljiva.
Itraconazol	Itraconazol je podobno kot ketokonazol močan zaviralec in tudi substrat za CYP3A4.	
	Na osnovi podatkov, pridobljenih pri uporabi drugih okrepljenih zaviralcev proteaz in ketokonazola, kjer se je vrednost AUC ketokonazola povečala za 3-krat, pri uporabi zdravila REYATAZ/ritonavirja pričakujemo, da se bodo koncentracije ketokonazola ali itraconazola povečale.	

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Vorikonazol 200 mg dvakrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan) Osebe z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19.	Vorikonazol AUC: ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazol C _{max} : ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazol C _{min} : ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanavir AUC: ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C _{max} : ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C _{min} : ↓20% (↓28% ↓10%) Ritonavir AUC: ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C _{max} : ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C _{min} : ↓25% (↓35% ↓14%) Pri večini bolnikov z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19 se pričakuje zmanjšanje izpostavljenosti tako vorikonazolu kot atazanavirju.	Sočasna uporaba vorikonazola in zdravila REYATAZ z ritonavirjem ni priporočljiva, razen če ocena koristi/tveganj pri bolniku upraviči uporabo vorikonazola (glejte poglavje 4.4). Kadar je potrebno zdravljenje z vorikonazolom, je treba, če je to možno, določiti bolnikov CYP2C19 genotip. Če je sočasno zdravljenje neizogibno, sledite naslednjim priporočilom glede na bolnikov status CYP2C19:
Vorikonazol 50 mg dvakrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan) Osebe brez funkcionalnega alela CYP2C19.	Vorikonazol AUC: ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonazol C _{max} : ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazol C _{min} : ↑765% (↑571% ↑1020%) Atazanavir AUC: ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C _{max} : ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C _{min} : ↓31% (↓46% ↓13%) Ritonavir AUC: ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C _{max} : ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C _{min} : ↓19% (↓35% ↑1%) Pri majhnem številu bolnikov brez funkcionalnega alela CYP2C19 se pričakuje znatno povečanje izpostavljenosti vorikonazolu.	<ul style="list-style-type: none"> - pri bolnikih z vsaj enim funkcionalnim alelom CYP2C19 se priporoča skrbni klinični nadzor glede izgube učinkovitosti tako vorikonazola (klinični znaki) kot atazanavirja (virusni odziv). - pri bolnikih brez funkcionalnega alela CYP2C19 se priporoča skrbni nadzor kliničnih in laboratorijskih parametrov glede neželenih učinkov vorikonazola. Če določitev genotipa ni možna, je treba bolnika skrbno spremljati tako glede varnosti kot učinkovitosti zdravljenja.
Flukonazol 200 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg enkrat na dan)	Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ/ritonavirja in flukonazola se koncentracije atazanavirja in flukonazola niso pomembneje spremenile.	Odmerkov flukonazola in zdravila REYATAZ ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBakterIJAMI		
Rifabutin 150 mg dvakrat na teden (atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg enkrat na dan)	<p>Rifabutin AUC: ↑48% (↑19% ↑84%)** Rifabutin C_{max}: ↑149% (↑103% ↑206%)** Rifabutin C_{min}: ↑40% (↑5% ↑87%)**</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutin AUC: ↑990% (↑714% ↑1361%)** 25-O-dezacetil-rifabutin C_{max}: ↑677% (↑513% ↑883%)** 25-O-dezacetil-rifabutin C_{min}: ↑1045% (↑715% ↑1510%)**</p> <p>**Pri primerjavi z uporabo samega rifabutina v odmerku 150 mg enkrat na dan. Skupna vrednost AUC rifabutina in 25-O-dezacetil-rifabutina: ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Pri predhodnih študijah rifabutin ni vplival na farmakokinetiko atazanavirja.</p>	<p>Pri sočasni uporabi v kombinaciji z zdravilom REYATAZ je priporočeni odmerek rifabutina 150 mg 3-krat na teden na določene dneve (na primer ponedeljek-sreda-petek). Zaradi pričakovane večje izpostavljenosti rifabutinu je potrebno pogostejše spremljanje neželenih učinkov rifabutina, vključno z nevtropenijo in uveitisom. Pri bolnikih, ki rifabutina v odmerku 150 mg 3-krat na teden ne prenašajo, je odmerek rifabutina priporočljivo zmanjšati na 150 mg 2-krat na teden na določena dneva. Zavedati se je treba, da z uporabo rifabutina v odmerku 150 mg 2-krat na teden izpostavljenost rifabutinu morda ne bo optimalna, kar lahko predstavlja tveganje za pojav odpornosti na rifamicin in neuspeh zdravljenja. Odmerka zdravila REYATAZ ni treba prilagajati.</p>
Rifampicin	<p>Rifampicin je močan induktor CYP3A4. Dokazano je bilo, da se vrednosti AUC atazanavirja zmanjšajo za 72%. Posledica tega je lahko upad protivirusnega delovanja in razvoj rezistence. Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti z zvečanjem odmerka zdravila REYATAZ ali drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov.</p>	<p>Sočasna uporaba rifampicina in zdravila REYATAZ je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
ANTIPSIHOTIKI		
Kvetiapin	<p>Ker zdravilo REYATAZ zavira CYP3A4, pričakujemo povečanje koncentracij kvetiapina.</p>	<p>Sočasna uporaba kvetiapina z zdravilom REYATAZ je kontraindicirana, saj lahko zdravilo REYATAZ okrepi toksične učinke kvetiapina. Zvišane koncentracije kvetiapina v plazmi lahko povzročijo komo (glejte poglavje 4.3).</p>
Lurasidon	<p>Zdravilo REYATAZ lahko z zaviranjem CYP3A4 zviša vrednosti lurasidona v plazmi.</p>	<p>Sočasna uporaba lurasidona z zdravilom REYATAZ je kontraindicirana, saj lahko zdravilo REYATAZ okrepi toksične učinke lurasidona (glejte poglavje 4.3).</p>

Zdravila po terapevtskih področjih		Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ZDRAVILA ZA ZMANJŠEVANJE KISLOSTI ŽELODČNEGA SOKA			
Antagonisti histaminskih receptorjev H ₂			
Brez tenofovirja			
Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v priporočenem odmerku 300/100 mg enkrat na dan.			Pri bolnikih, ki se ne zdravijo s tenofovirjem, je treba zdravilo REYATAZ 300 mg z ritonavirjem 100 mg, če se uporablja z antagonistom histaminskih receptorjev H ₂ , le-tega uporabljati v odmerku, ki ne presega odmerka, ekvivalentnega famotidinu 20 mg dvakrat na dan. Če je potreben večji odmerek antagonista histaminskih receptorjev H ₂ (npr. famotidin 40 mg dvakrat na dan ali ekvivalenten odmerek), je treba razmisliti o povečanju odmerka zdravila REYATAZ/ritonavirja iz 300/100 mg na 400/100 mg.
Famotidin 20 mg dvakrat na dan	Atazanavir AUC: ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} : ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} : ↔1% (↓16% ↑18%)		
Famotidin 40 mg dvakrat na dan	Atazanavir AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} : ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} : ↓20% (↓31% ↓8%)		
Pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli atazanavir/ritonavir v večjem odmerku, to je 400/100 mg enkrat na dan			
Famotidin 40 mg dvakrat na dan	Atazanavir AUC: ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} : ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} : ↓14% (↓32% ↑8%)		
Z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom v odmerku 300 mg enkrat na dan (kar ustreza 245 mg dizoprosiltenofovirata)			
Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v priporočenem odmerku 300/100 mg enkrat na dan			Pri bolnikih, ki se zdravijo z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom: če se sočasno uporablja zdravilo REYATAZ/ritonavir v kombinaciji z obema, dizoprosiltenofovirijevim fumaratom in antagonistom histaminskih receptorjev H ₂ , je priporočljivo, da se odmerek zdravila REYATAZ poveča na 400 mg in uporablja skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg. Odmerka, ki je primerljiv s 40 mg famotidina dvakrat na dan, se ne sme preseči.
Famotidin 20 mg dvakrat na dan	Atazanavir AUC: ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C _{max} : ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C _{min} : ↓19% (↓37% ↑5%)*		
Famotidin 40 mg dvakrat na dan	Atazanavir AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C _{max} : ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C _{min} : ↓25% (↓47% ↑7%)*		
Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem/ritonavirjem v zvišanem odmerku 400/100 mg enkrat na dan			
Famotidin 20 mg dvakrat na dan	Atazanavir AUC: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} : ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} : ↑24% (↑10% ↑39%)*		
Famotidin 40 mg dvakrat na dan	Atazanavir AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} : ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C _{min} : ↔1,3% (↓10% ↑15%)*		

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
	<p>*V primerjavi z uporabo atazanavirja v odmerku 300 mg enkrat na dan, ritonavirja v odmerku 100 mg enkrat na dan in dizoproksiltenofovirijevega fumarata v odmerku 300 mg, vse v obliki enkratnega odmerka skupaj s hrano. Pri uporabi atazanavirja v odmerku 300 mg in ritonavirja v odmerku 100 mg <i>brez dizoproksiltenofovirijevega fumarata</i>, pa pričakujemo, da se bodo koncentracije atazanavirja še dodatno zmanjšale za približno 20 %.</p> <p>Mehanizem interakcije je zmanjšana topnost atazanavirja zaradi zvišane vrednosti pH želodčnega soka, ki je posledica uporabe antagonist histaminskih receptorjev H₂.</p>	
Zaviralci protonske črpalke		
Omeprazol 40 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	Atazanavir (dopoldan): 2 uri po omeprazolu Atazanavir AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} : ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} : ↓65% (↓71% ↓59%)	Sočasne uporabe zdravila REYATAZ z ritonavirjem in zaviralcev protonske črpalke ne priporočamo. Če je uporaba kombinacije nujna, je potreben skrben klinični nadzor, odmerek zdravila REYATAZ pa je treba povečati na 400 mg in ga uporabljati skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg. Odmerkov zaviralcev protonske črpalke, ki so primerljivi z 20 mg omeprazola, se ne sme preseči (glejte poglavje 4.4).
Omeprazol 20 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	Atazanavir (dopoldan): 1 uro po omeprazolu Atazanavir AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir C _{max} : ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir C _{min} : ↓31% (↓46% ↓12%)* *Pri primerjavi z atazanavirjem 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan. Če so povečan odmerek zdravila REYATAZ/ritonavirja (400/100 mg enkrat na dan) začasno ločili od uporabe omeprazola za 12 ur, se zmanjšanje vrednosti AUC, C _{max} , in C _{min} ni ublažilo. Študije sicer niso bile izvedene, vendar pa podobne rezultate pričakujemo tudi pri uporabi drugih zaviralcev protonske črpalke. To zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju lahko vpliva negativno na učinkovitost atazanavirja. Mehanizem interakcije je zmanjšana topnost atazanavirja zaradi zvišanja vrednosti pH želodčnega soka, ki je posledica uporabe zaviralca protonske črpalke.	
Antacidi		
Antacidi in zdravila, ki vsebujejo pufre	Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ in antacidov, vključno z zdravili, ki vsebujejo pufre, se zaradi zvišanja vrednosti pH želodčne vsebine lahko zmanjšajo koncentracije atazanavirja.	Zdravilo REYATAZ je treba uporabljati 2 uri pred ali 1 uro po uporabi antacida ali zdravila, ki vsebuje pufer.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA-1		
Alfuzosin	Tveganje za porast koncentracij alfuzosina in posledičen pojav hipotenzije. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z zdravilom REYATAZ in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba alfuzosina z zdravilom REYATAZ je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTIKOAGULANTI		
<i>Neposredni peroralni antikoagulanti</i>		
Apiksaban Rivaroksaban	Tveganje za porast koncentracij apiksabana in rivaroksabana in posledično povečano tveganje za krvavitve. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 in P-gp z zdravilom REYATAZ in ritonavirjem. Ritonavir je močan zaviralec CYP3A4 in P-gp. Zdravilo REYATAZ je zaviralec CYP3A4. Potencialno zaviralno delovanje na P-gp z zdravilom REYATAZ še ni znano, zato se ga ne sme izključiti.	Sočasna uporaba zdravila REYATAZ z ritonavirjem in apiksabanom ali rivaroksabanom ni priporočljiva.
Dabigatran	Tveganje za porast koncentracij dabigatrana in posledično povečano tveganje za krvavitve. Mehanizem interakcije je zaviranje P-gp. Ritonavir je močan zaviralec P-gp. Potencialno zaviralno delovanje na P-gp z zdravilom REYATAZ še ni znano, zato se ga ne sme izključiti.	Sočasna uporaba zdravila REYATAZ z ritonavirjem in dabigatranom ni priporočljiva.
Edoksaban	Tveganje za porast koncentracij edoksabana in posledično povečano tveganje za krvavitve. Mehanizem interakcije je zaviranje P-gp z zdravilom REYATAZ in ritonavirjem. Ritonavir je močan zaviralec P-gp. Potencialno zaviralno delovanje na P-gp z zdravilom REYATAZ še ni znano, zato se ga ne sme izključiti.	Potrebna je previdnost pri uporabi edoksabana skupaj z zdravilom REYATAZ. Za primerna priporočila o odmerjanju edoksabana pri sočasni uporabi z zaviralci P-gp glejte poglavji 4.2 in 4.5 v SmPC edoksabana.
<i>Antagonisti vitamina K</i>		
Varfarin	Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ se koncentracije varfarina lahko povišajo ali znižajo.	Med zdravljenjem z zdravilom REYATAZ priporočamo skrben nadzor internacionalnega normaliziranega razmerja (INR), še posebej ob uvedbi zdravljenja.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ANTIEPILEPTIKI		
Karbamazepin	<p>Zdravilo REYATAZ lahko z zaviranjem CYP3A4 zviša vrednosti karbamazepina v plazmi.</p> <p>Zaradi inducirajočega učinka karbamazepina zmanjšanja izpostavljenosti zdravilu REYATAZ ne moremo izključiti.</p>	<p>Karbamazepin v kombinaciji z zdravilom REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) je kontraindiciran zaradi tveganja izgube virusnega odziva in razvoja odpornosti (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Pri bolniku je treba skrbno spremljati virusni odziv.</p>
Fenitoin, fenobarbital	<p>Ritonavir lahko zaradi indukcije CYP2C9 in CYP2C19 zmanjša vrednosti fenitoina in/ali fenobarbitala v plazmi.</p> <p>Zaradi inducirajočega učinka fenitoina/fenobarbitala zmanjšanja izpostavljenosti zdravilu REYATAZ ne moremo izključiti.</p>	<p>Fenobarbital in fenitoin v kombinaciji z zdravilom REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) sta kontraindicirana zaradi tveganja izgube virusnega odziva in razvoja odpornosti (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Pri bolniku je treba skrbno spremljati virusni odziv.</p>
Lamotrigin	<p>Pri sočasni uporabi lamotrigina in zdravila REYATAZ/ritonavirja se zaradi indukcije UGT1A4 lahko zmanjšajo koncentracije lamotrigina v plazmi.</p>	<p>Lamotrigin je treba v kombinaciji z zdravilom REYATAZ/ritonavir uporabljati previdno.</p> <p>Po potrebi je treba spremljati koncentracije lamotrigina in odmerek ustrezno prilagoditi.</p>
ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOSUPRESIVI		
<i>Zdravila z delovanjem na novotvorbe</i>		
Apalutamid	<p>Mehanizem interakcije je indukcija CYP3A4 z apalutamidom in zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Sočasna uporaba z zdravilom REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) je kontraindicirana zaradi možnega znižanja koncentracije atazanavirja in ritonavirja v plazmi s posledično izgubo virusnega odziva in možno odpornostjo proti razredu zaviralcev proteaz (glejte poglavje 4.3). Poleg tega se lahko pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja serumske koncentracije apalutamida povečajo, zaradi česar so možni resni neželeni učinki, vključno z napadi.</p>

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Enkorafenib	Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba enkorafeniba in zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) je kontraindicirana zaradi možne izgube virusnega odziva, razvoja odpornosti, povišanja koncentracije enkorafeniba v plazmi in posledičnega tveganja za resne neželene učinke, kot je podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.3).
Ivozidenib	Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba ivozideniba in zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) je kontraindicirana zaradi možne izgube virusnega odziva, razvoja odpornosti, povišanja koncentracije ivozideniba v plazmi in posledičnega tveganja za resne neželene učinke, kot je podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.3).
Irinotekan	Atazanavir zavira UGT in lahko vpliva na presnovo irinotekana, pri čemer se toksičnost irinotekana lahko poveča.	Če se zdravilo REYATAZ uporablja skupaj z irinotekanom, je bolnika treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov irinotekana.
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin Takrolimus Sirolimus	Pri sočasni uporabi z zdravilom REYATAZ se zaradi zavrtja CYP3A4 lahko koncentracije teh imunosupresivov povečajo.	Priporočamo pogostejše spremljanje terapevtskih koncentracij teh zdravil, dokler se plazemske vrednosti ne ustalijo.
ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA		
<i>Antiaritmiki</i>		
Amiodaron, Lidokain za sistemsko uporabo, Kinidin	Pri sočasni uporabi z zdravilom REYATAZ se lahko koncentracije teh antiaritmikov povečajo. Mehanizem interakcije med amiodaronom in sistemskim lidokainom ter atazanavirjem je zavrtje CYP3A. Kinidin ima ozko terapevtsko okno, njegova uporaba pa je kontraindicirana zaradi možne inhibicije CYP3A z zdravilom REYATAZ.	Potrebna je previdnost. Priporočamo nadziranje terapevtskih koncentracij, če je to mogoče. Sočasna uporaba kinidina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>		
Bepiridil	Zdravila REYATAZ se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrat za CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks.	Sočasna uporaba bepridila je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Diltiazem 180 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	<p>Diltiazem AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C_{max}: ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C_{min}: ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Dezacetil-diltiazem AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Dezacetil-diltiazem C_{max}: ↑172% (↑144% ↑203%) Dezacetil-diltiazem C_{min}: ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Pomembnih učinkov na koncentracije atazanavirja niso opazili. V primerjavi z uporabo atazanavirja samega so poročali o podaljšanju najdaljšega PR intervala. Sočasne uporabe diltiazema in zdravila REYATAZ/ritonavirja niso raziskovali.</p> <p>Mehanizem interakcije diltiazem/atazanavir je inhibicija CYP3A4.</p>	<p>Priporočamo začetno zmanjšanje odmerka diltiazema za 50% ter kasnejše povečevanje odmerka v skladu s spremljanjem EKG.</p>
Verapamil	<p>Pri sočasni uporabi z zdravilom REYATAZ se lahko serumske koncentracije verapamila povečajo zaradi inhibicije CYP3A4.</p>	<p>Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ in verapamila je potrebna previdnost.</p>
KORTIKOSTEROIDI		
Deksametazon in drugi kortikosteroidi (vse poti uporabe)	<p>Sočasna uporaba z deksametazonom ali drugimi kortikosteroidi, ki inducirajo CYP3A, lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila REYATAZ in razvoj odpornosti proti atazanavirju in/ali ritonavirju. Razmisliti je treba o uporabi drugih kortikosteroidov.</p> <p>Mehanizem interakcije je indukcija CYP3A4 z deksametazonom in zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.</p>	<p>Sočasna uporaba s kortikosteroidi (vse poti uporabe), ki se presnavljajo s CYP3A, zlasti dolgotrajna uporaba, lahko poveča tveganje za pojav sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo. Pretehtati je treba možne koristi zdravljenja v primerjavi s tveganjem za sistemske učinke kortikosteroidov.</p> <p>Pri sočasni uporabi dermalnih kortikosteroidov, občutljivih za zaviranje CYP3A, za stanja ali uporabe, pri katerih se poveča njegova sistemska absorpcija glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za izbrani kortikosteroid.</p>

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
<p>Flutikazonpropionat za intranazalno uporabo 50 µg 4-krat na dan, 7 dni (ritonavir 100 mg kapsule dvakrat na dan)</p> <p>in</p> <p>inhalacijski/nazalni kortikosteroidi</p>	<p>Plazemske vrednosti flutikazonpropionata so se znatno povečale, intrinzične vrednosti kortizola pa zmanjšale za približno 86 % (90-% interval zaupanja; 82–89 %). Večje učinke lahko pričakujemo pri uporabi inhalacijskih oblik flutikazonpropionata. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijske ali intranazalne oblike flutikazonpropionata, so poročali o pojavu sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo. Omenjeni sistemski kortikosteroidni učinki se lahko pojavijo tudi pri uporabi drugih kortikosteroidov, ki se presnavljajo s P450 3A, npr. budesonid. Učinki visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na vrednosti ritonavirja v plazmi trenutno še niso znani. Mehanizem interakcije je inhibicija CYP3A4.</p> <p>Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) in drugih inhalacijskih/nazalnih kortikosteroidov je pričakovati enake učinke.</p>	<p>Sočasne uporabe zdravila REYATAZ/ritonavirja in teh glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov (glejte poglavje 4.4). Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka glukokortikoida in skrbno nadzirati morebiten pojav lokalnih ali sistemskih učinkov ali glukokortikoid zamenjati s takšnim, ki ni substrat za CYP3A4 (npr. beklometazon). V primeru prekinitve zdravljenja z glukokortikoidom bo morda treba odmerek zmanjševati postopoma daljši čas.</p> <p>Sočasna uporaba inhalacijskih/nazalnih kortikosteroidov in zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) lahko poviša koncentracije inhalacijskih/nazalnih kortikosteroidov v plazmi. Pri uporabi bodite previdni. Razmislite o drugih možnostih, ki so na voljo namesto inhalacijskih/nazalnih kortikosteroidov, zlasti pri dolgotrajni uporabi.</p>
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE EREKILNE DISFUNKCIJE		
<i>Zaviralci PDE5</i>		
<p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>Sildenafil, tadalafil in vardenafil se presnavljajo s CYP3A4. Pri sočasni uporabi z zdravilom REYATAZ se lahko koncentracije zaviralca PDE5 povečajo in pojavijo njegovi neželeni učinki, kot so hipotenzija, spremembe vida in priapizem. Mehanizem te interakcije je zaviranje CYP3A4.</p>	<p>Bolnike je treba opozoriti na te možne neželene učinke pri uporabi zaviralcev PDE5 za zdravljenje erektilne disfunkcije, če se jih uporablja skupaj z zdravilom REYATAZ (glejte poglavje 4.4). Za nadaljnje informacije o sočasni uporabi zdravila REYATAZ in sildenafilu glejte tudi PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA v tej preglednici.</p>

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ANTAGONISTI RECEPTORJEV ZA GONADOTROPIN SPROŠČAJOČI HORMON (GnRH - GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE)		
Elagoliks	Mehanizem interakcije je pričakovano povečanje izpostavljenosti elagoliksu ob prisotnosti zaviranja CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba elagoliksa v odmerku 200 mg dvakrat na dan in zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega), ki traja več kot 1 mesec, ni priporočljiva zaradi možnega tveganja za neželene učinke, kot sta izguba kostne mase in zvišanje vrednosti jetrnih transaminaz. Sočasno uporabo elagoliksa v odmerku 150 mg enkrat na dan in zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) omejite na 6 mesecev.
ZAVIRALCI KINAZ		
Fostamatinib	Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba fostamatiniba in zdravila REYATAZ (z ritonavirjem ali brez njega) lahko poviša koncentracijo R406, aktivnega presnovka fostamatiniba, v plazmi. Spremljajte bolnike glede toksičnosti, povezane z izpostavljenostjo R406, ki povzroča od odmerka odvisne neželene učinke, kot sta hepatotoksičnost in nevtropenija. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka fostamatiniba.
PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA		
Šentjanževka (Hypericum perforatum)	Pri sočasni uporabi šentjanževke in zdravila REYATAZ lahko pričakujemo pomembno zmanjšanje plazemskih vrednosti atazanavirja. Ta učinek je lahko posledica indukcije CYP3A4. Obstaja tveganje za izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti (glejte poglavje 4.3).	Sočasna uporaba zdravila REYATAZ in pripravkov s šentjanževko je kontraindicirana.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
Etinilestradiol 25 µg + norgestimat (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	<p>Etinilestradiol AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Etinilestradiol C_{max}: ↓16% (↓26% ↓5%) Etinilestradiol C_{min}: ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimat AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat C_{max}: ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat C_{min}: ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Zaradi zaviralnega učinka atazanavirja na UGT in CYP3A4 so se koncentracije etinilestradiola pri uporabi atazanavirja samega povečale, vendar pa so se zaradi inducirajočega učinka ritonavirja pri uporabi atazanavirja/ritonavirja vrednosti etinilestradiola zmanjšale.</p> <p>Zaradi večje izpostavljenosti gestagenu se lahko pojavijo s tem povezani neželeni učinki (npr. odpornost proti insulinu, dislipidemija, akne in madeži na perilu), kar lahko vpliva na sodelovanje bolnice pri zdravljenju.</p>	<p>Če se peroralni kontraceptiv uporablja skupaj z zdravilom REYATAZ/ritonavirjem je priporočljivo, da peroralni kontraceptiv vsebuje vsaj 30 µg etinilestradiola. Bolnico je treba opozoriti, da se mora dosledno držati režima odmerjanja kontraceptiva. Sočasne uporabe zdravila REYATAZ/ritonavirja z drugimi hormonskimi kontraceptivi ali peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo drug gestagen in ne norgestimat, niso raziskovali. Uporabi takih kontraceptivov se je tako treba izogibati. Priporočljiva je uporaba druge zanesljive metode kontracepcije.</p>
Etinilestradiol 35 µg + noretindron (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	<p>Etinilestradiol AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Etinilestradiol C_{max}: ↑15% (↓1% ↑32%) Etinilestradiol C_{min}: ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindron AUC: ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindron C_{max}: ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindron C_{min}: ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>Zaradi večje izpostavljenosti gestagenu se lahko pojavijo s tem povezani neželeni učinki (npr. odpornost proti insulinu, dislipidemija, akne in madeži na perilu), kar lahko vpliva na sodelovanje bolnice pri zdravljenju.</p>	
ZDRAVILA ZA SPREMINJANJE RAVNI SERUMSKIH LIPIDOV		
<i>Zaviralci reduktaze HMG-CoA</i>		
Simvastatin Lovastatin	Presnova simvastatina in lovastatina je močno odvisna od CYP3A4. Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ se lahko koncentracije povečajo.	Sočasna uporaba simvastatina ali lovastatina z zdravilom REYATAZ je kontraindicirana zaradi večjega tveganja za pojav miopatije, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).
Atorvastatin	Tudi atorvastatin se presnavlja s CYP3A4, zato tudi pri atorvastatinu obstaja tveganje za pojav miopatije vključno z rabdomiolizo.	Sočasna uporaba atorvastatina z zdravilom REYATAZ ni priporočljiva. Če je uporaba atorvastatina nujno potrebna, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in natančno spremljati varnost (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
Pravastatin Fluvastatin	Čeprav ni bilo raziskovano, obstaja možnost za povečano izpostavljenost pravastatinu ali fluvastatinu ob sočasni uporabi z zaviralci proteaz. Pravastatin se ne presnavlja s CYP3A4. Fluvastatin se delno presnavlja s CYP2C9.	Potrebna je previdnost.
<i>Druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov</i>		
Lomitapid	Presnova lomitapida je močno odvisna od CYP3A4. Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ z ritonavirjem se lahko koncentracije povečajo.	Sočasna uporaba lomitapida z zdravilom REYATAZ in ritonavirjem je kontraindicirana zaradi večjega tveganja za pojav izrazitega povečanja ravni transaminaz in hepatotoksičnosti (glejte poglavje 4.3).
INHALACIJSKI AGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA		
Salmeterol	Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ se koncentracije salmeterola lahko povečajo in s tem se poveča tudi pojavnost neželenih učinkov salmeterola. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.	Sočasna uporaba salmeterola in zdravila REYATAZ ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
OPIOIDI		
Buprenorfin enkrat na dan, stabilni vzdrževalni odmerek (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	Buprenorfin AUC: ↑67% Buprenorfin C _{max} : ↑37% Buprenorfin C _{min} : ↑69% Norbuprenorfin AUC: ↑105% Norbuprenorfin C _{max} : ↑61% Norbuprenorfin C _{min} : ↑101% Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 in UGT1A1. Koncentracije atazanavirja (pri sočasni uporabi z ritonavirjem) se niso pomembneje spremenile.	Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ z ritonavirjem je potreben klinični nadzor sedacije in učinkov na kognitivno funkcijo. Odmerek buprenorfina bo morda treba zmanjšati.
Metadon, stabilni vzdrževalni odmerek (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Pomembnega vpliva na koncentracije metadona niso opazili. Glede na to, da je bilo dokazano, da nizki odmerek ritonavirja (100 mg dvakrat na dan) nima pomembnega vpliva na koncentracije metadona, na osnovi teh podatkov pri sočasni uporabi metadona z zdravilom REYATAZ interakcij ne pričakujemo.	Pri sočasni uporabi metadona z zdravilom REYATAZ odmerkov ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA		
<i>Zaviralci PDE5</i>		
Sildenafil	<p>Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ se koncentracije zaviralca PDE5 lahko povečajo in s tem se poveča tudi pojavnost neželenih učinkov zaviralca PDE5.</p> <p>Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali ritonavirjem.</p>	Varnega in učinkovitega odmerka sildenafil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, ki bi ga lahko uporabljali skupaj z zdravilom REYATAZ, niso ugotovili. Uporaba sildenafil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
SEDATIVI		
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam in triazolam se v veliki meri presnavljata s CYP3A4. Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ se lahko koncentracije teh benzodiazepinov močno povečajo. Študije medsebojnega delovanja pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ in benzodiazepinov niso bile izvedene. Na osnovi podatkov za druge zaviralce CYP3A4 pričakujemo, da se bodo plazemske koncentracije midazolama pri peroralni uporabi midazolama pomembno povečale. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama z drugimi zaviralci proteaz kažejo, da se plazemske vrednosti midazolama lahko povečajo za 3- do 4-krat.	Sočasna uporaba zdravila REYATAZ s triazolamom ali peroralnim midazolamom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi zdravila REYATAZ in parenteralnega midazolama je potrebna previdnost. Če se zdravilo REYATAZ uporablja skupaj s parenteralnim midazolamom, ga je treba uporabljati v enoti za intenzivno nego ali podobnih okoliščinah, ki zagotavljajo skrbni klinični nadzor in možnost ustreznega zdravniškega ukrepanja v primeru pojava zavore dihanja in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, še posebej, če se uporabi več kot le en odmerek midazolama.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, pridobljeni pri manjšem številu nosečnic (od 300 do 1000 izidov nosečnosti), ne kažejo, da bi bila uporaba atazanavirja povezana s pojavom malformacij. Študije na živalih ne kažejo vplivov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Med nosečnostjo se sme zdravilo REYATAZ uporabljati le, če možne koristi upravičujejo možna tveganja.

V kliničnem preskušanju AI424-182 je 41 nosečnic med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti prejelo zdravilo REYATAZ/ritonavir (300/100 mg ali 400/100 mg) v kombinaciji z zidovudinom/lamivudinom. Pri šestih od 20 bolnic (30%), ki so prejemale zdravilo REYATAZ/ritonavir v odmerku 300/100 mg, in 13 od 21 bolnic (62%), ki so prejemale zdravilo

REYATAZ/ritonavir v odmerku 400/100 mg, so poročali o pojavu hiperbilirubinemije stopnje 3 do 4. O pojavu laktacidoze v kliničnem preskušanju AI424-182 niso poročali.

V študiji so ovrednotili 40 dojenčkov, ki so prejeli profilaktično protiretrovirusno zdravljenje (ki ni vključevalo zdravila REYATAZ) in so v času poroda in/ali med prvimi 6 meseci po porodu imeli negativne rezultate testov na HIV-1 DNA. Pri treh od 20 dojenčkov (15%) katerih matere so se zdravile z zdravilom REYATAZ/ritonavirjem v odmerku 300/100 mg in pri štirih od 20 dojenčkov (20%), ki so se rodili materam, ki so se zdravile z zdravilom REYATAZ/ritonavirjem v odmerku 400/100 mg, so poročali o vrednosti bilirubina stopnje 3–4. O znakih patološke zlatenice niso poročali. V tej študiji se je 6 od 40 dojenčkov zdravilo s fototerapijo za največ 4 dni. Pri novorojenčkih niso poročali o pojavu kernikterusa.

Za priporočila glede odmerjanja glejte poglavje 4.2, za farmakokinetične podatke pa poglavje 5.2.

Ni znano, ali lahko zdravilo REYATAZ, če ga jemljejo nosečnice, poslabša fiziološko hiperbilirubinemijo in pri novorojenčkih in dojenčkih povzroči kernikterus. V predporodnem obdobju je potrebno dodatno nadziranje.

Dojenje

Atazanavir so zaznali v materinem mleku. Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

Pri predkliničnih študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah je atazanavir spremenil estrusni cikel, vendar pa ni vplival na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike je treba opozoriti, da so med zdravljenjem s shemami, ki so vsebovale zdravilo REYATAZ, poročali o omotici (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila REYATAZ so ocenili v sklopu kombiniranega zdravljenja z drugimi protiretrovirusnimi zdravili v nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri 1806 odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravilo REYATAZ v odmerku 400 mg enkrat na dan (1151 bolnikov, mediani čas zdravljenja 52 tednov, najdaljši čas zdravljenja 152 tednov) ali zdravilo REYATAZ v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan (655 bolnikov, mediani čas zdravljenja 96 tednov, najdaljši čas zdravljenja 108 tednov).

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo REYATAZ v odmerku 400 mg enkrat na dan, in bolnikih, ki so prejeli zdravilo REYATAZ v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan, so bili neželeni učinki primerljivi. Izjema sta bila le zlatenica in zvišanje vrednosti celotnega bilirubina, ki sta bila pri uporabi zdravila REYATAZ skupaj z ritonavirjem pogostejša.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo REYATAZ v odmerku 400 mg enkrat na dan ali zdravilo REYATAZ v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan, so bili kot zelo pogosti opisani le naslednji neželeni učinki vseh jakosti, ki bi vsaj lahko bili povezani z uporabo zdravila REYATAZ v kombinaciji z enim nukleozidnim/nukleotidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NRTI) ali več: navzea (20%), driska (10%) in zlatenica (13%). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo REYATAZ v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg, je bila

pogostnost zlatenice 19%. V večini primerov se je zlatenica pojavila v nekaj dneh do nekaj mesecih po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Med spremljanjem zdravila po začetku trženja so pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so se zdravili z atazanavirjem, z ritonavirjem ali brez njega, poročali o kronični ledvični bolezni. Obsežna prospektivna opazovalna študija je pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, z začetno normalno vrednostjo ocene glomerulne filtracije (eGFR), pokazala povezavo med večjo pojavnostjo kronične ledvične bolezni in kumulativno izpostavljenostjo režimu, ki je vseboval atazanavir/ritonavir. To povezavo so opazili ne glede na izpostavljenost dizoprosiltenofoviratu. Pri bolnikih je treba ves čas zdravljenja redno nadzirati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Ocena neželenih učinkov zdravila REYATAZ temelji na podatkih o varnosti zdravila, pridobljenih iz kliničnih preskušanj in iz izkušenj v obdobju trženja zdravila. Pogostost neželenih učinkov je opredeljena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	občasni: preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	občasni: zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, anoreksija, povečan apetit
<i>Psihiatrične motnje:</i>	občasni: depresija, dezorientiranost, anksioznost, nespečnost, motnje spanja, nenormalne sanje
<i>Bolezni živčevja:</i>	pogosti: glavobol; občasni: periferna nevropatija, sinkopa, amnezija, omotica, somnolenca, paragevzija
<i>Očesne bolezni:</i>	pogosti: očesni ikterus
<i>Srčne bolezni:</i>	občasni: torsade de pointes ^a ; redki: podaljšanje intervala QTc ^a , edem, palpitacije
<i>Žilne bolezni:</i>	občasni: hipertenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	občasni: dispneja
<i>Bolezni prebavil:</i>	pogosti: bruhanje, driska, bolečina v trebuhu, navzea, dispepsija; občasni: vnetje trebušne slinavke, gastritis, distenzija abdomna, aftozni stomatitis, flatulenca, suha usta
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	pogosti: zlatenica; občasni: vnetje jeter, holelitiaza ^a , holestaza ^a ; redki: povečanje jeter in vranice, vnetje žolčnika ^a
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	pogosti: izpuščaj; občasni: multiformni eritem ^{a,b} , toksični izbruhi na koži ^{a,b} , sindrom medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (DRESS) ^{a,b} , angioedem ^a , urtikarija, alopecija, pruritus; redki: Stevens-Johnsonov sindrom ^{a,b} , vezikobulozen izpuščaj, ekcem, vazodilatacija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	občasni: atrofija mišic, artralgijska, mialgijska; redki: miopatija
<i>Bolezni sečil:</i>	občasni: nefrolitiazna, hematurija, proteinurija, polakisurija, intersticijski nefritis, kronična ledvična bolezen ^a ; redki: bolečina v ledvicah

Motnje reprodukcije in dojk:

občasni: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

pogosti: utrujenost;

občasni: bolečina v prsnem košu, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura, astenija;

redki: motnje hoje

^a O teh neželenih učinkih so poročali med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, pogostnosti pa so bile ocenjene s pomočjo statističnega izračuna na osnovi skupnega števila bolnikov, ki so se z zdravilom REYATAZ zdravili v randomiziranih nadzorovanih in drugih izvedenih kliničnih preskušanjih (n = 2321).

^b Za več podrobnosti glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - Combination Antiretroviral Therapy) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Kožni izpuščaj in z njim povezani sindromi

Izpuščaji so običajno blagi do zmerni makulopapulozni izbruhi na koži, ki se lahko pojavijo v prvih 3 tednih po začetku zdravljenja z zdravilom REYATAZ.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu Stevens-Johnsonovega sindroma, multiformnega eritema, toksičnih izbruhov na koži in sindroma medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (glejte poglavje 4.4).

Patološke laboratorijske vrednosti

Najpogostejša patološka laboratorijska vrednost pri bolnikih, zdravljenih s shemami, ki so vključevale zdravilo REYATAZ in enega ali več zaviralcev nukleozidne/nukleotidne reverzne transkriptaze, je bilo zvišanje vrednosti celotnega bilirubina, predvsem indirektnega [nekonjugiranega] bilirubina (87 % 1., 2., 3. ali 4. stopnje). Zvišanje vrednosti celotnega bilirubina 3. ali 4. stopnje so zabeležili pri 37 % bolnikov (4. stopnje pri 6 % bolnikov). Pri predhodno že zdravljenih bolnikih, ki so zdravilo REYATAZ v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan prejeli v povprečju 95 tednov, se je zvišanje vrednosti bilirubina 3. in 4. stopnje pojavilo pri 53 % bolnikov. Pri predhodno še nezdravljenih bolnikih, ki so zdravilo REYATAZ v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan prejeli v povprečju 96 tednov, se je zvišanje vrednosti bilirubina 3. in 4. stopnje pojavilo pri 48 % bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Druge izrazite patološke laboratorijske vrednosti (3. ali 4. stopnje), opisane pri ≥ 2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo REYATAZ in enega ali več NRTI-jev, so: zvišanje kreatin-kinaze (7 %), zvišanje alanin-aminotransferaze/serumske glutamat-piruvat transaminaze (ALT/SGPT) (5 %), zmanjšanje števila nevtrofilcev (5 %), zvišanje aspartat-aminotransferaze/serumske glutamat-oksalacetat transaminaze (AST/SGOT) (3 %) in zvišanje lipaze (3 %).

Dva odstotka bolnikov, ki so prejeli zdravilo REYATAZ, sta imela sočasno zvišanje ALT/AST 3. oz. 4. stopnje in zvišanje celotnega bilirubina 3. oz. 4. stopnje.

Pediatrična populacija

V klinični študiji AI424-020 je zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesecev do manj kot 18 let, z zdravilom REYATAZ v obliki peroralnega praška ali kapsul v povprečju trajalo 115 tednov. V tej študiji je bil varnostni profil na splošno primerljiv s profilom pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih so poročali o asimptomatskem atrioventrikularnem bloku prve (23 %) in druge (1 %) stopnje. Pri laboratorijskih meritvah so pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo REYATAZ, najpogosteje poročali o povečani koncentraciji celokupnega bilirubina ($\geq 2,6$ -krat nad zgornjo mejo referenčnih vrednosti, stopnja 3–4), in sicer pri 45 % bolnikov.

V kliničnih študijah AI424-397 in AI424-451 je zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesece do manj kot 11 let, z zdravilom REYATAZ v obliki peroralnega praška v povprečju trajalo 80 tednov. O smrtnih primerih niso poročali. V teh študijah je bil varnostni profil na splošno primerljiv z varnostnim profilom v predhodno izvedenih študijah pri pediatričnih in odraslih bolnikih. Pri laboratorijskih meritvah so pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravilo REYATAZ v obliki peroralnega praška, najpogosteje poročali o povečani koncentraciji celokupnega bilirubina ($\geq 2,6$ -krat nad zgornjo mejo referenčnih vrednosti, stopnja 3–4; 16 %) in zvišanju vrednosti amilaze (stopnja 3–4; 33 %), ki je običajno bilo nepankreasnega porekla. V teh študijah so o zvišanju vrednosti ALT pogosteje poročali pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih.

Druge posebne skupine bolnikov

Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

Od 1151 bolnikov, ki so prejeli atazanavir v odmerku 400 mg enkrat na dan, je 177 bolnikov sočasno imelo kronični hepatitis B ali C. Od 655 bolnikov, ki so prejeli atazanavir v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan, je 97 bolnikov sočasno imelo kronični hepatitis B ali C. Pri sočasno okuženih bolnikih je verjetnost za izhodiščno zvišanje jetrnih transaminaz večja kot pri bolnikih brez kroničnega virusnega hepatitisa. Razlik v pogostosti zvišanja bilirubina med temi bolniki in tistimi brez virusnega hepatitisa niso opazili. Pogostost med zdravljenjem nastalega hepatitisa ali zvišanja transaminaz pri sočasno okuženih bolnikih je bila primerljiva med zdravilom REYATAZ in primerjalnimi shemami (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni zadostnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila REYATAZ pri človeku. Pri zdravih prostovoljcih posamični odmerki do 1200 mg niso povzročili simptomatskih neželenih učinkov. Pri velikih odmerkih, ki povzročijo veliko izpostavljenost zdravilu, se lahko pojavita zlatenica, ki je posledica indirektna (nekonjugirane) hiperbilirubinemije (brez spremljajočih sprememb testov jetrnih funkcij), ali podaljšanje intervala PR (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila REYATAZ mora obsegati splošno podporno zdravljenje, vključno z nadzorom vitalnih znakov in elektrokardiogramom (EKG) ter opazovanje bolnikovega kliničnega stanja. Če je indicirana odstranitev neabsorbiranega atazanavirja, je treba sprožiti bruhanje ali izprati želodec. Kot pomoč za odstranitev neabsorbiranega zdravila je mogoče uporabiti tudi aktivno oglje. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje zdravila REYATAZ ni. Atazanavir se izdatno presnavlja v jetrih in se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, zato ni verjetno, da bi dializa kaj dosti koristila pri njegovi odstranitvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE08

Mehanizem delovanja

Atazanavir je azapeptidni zaviralec proteaz (PI) HIV-1. Spojina selektivno zavira virusno specifične beljakovine Gag-Pol v celicah, okuženih s HIV-1, tako da prepreči nastajanje dozorelih virionov in s tem okužbo drugih celic.

Protivirusno delovanje in vitro: atazanavir na celičnih kulturah kaže anti-HIV-1 aktivnost (vključno z vsemi testiranimi sevi) in anti-HIV-2 aktivnost.

Odpornost

Odrasli bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, je bila pri zdravljenju z atazanavirjem brez okrepitve farmakokinetike substitucija I50L, včasih v kombinaciji s spremembo A71V, značilna odpornost na substitucijo proti atazanavirju. Raven odpornosti proti atazanavirju je segala od 3,5- do 29-kratne brez znakov fenotipske navzkrižne odpornosti proti drugim zaviralcem proteaz. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, med zdravljenjem z atazanavirjem z okrepitvijo farmakokinetike se substitucija I50L ni pojavila pri nobenem bolniku brez substitucije zaviralca proteaz v izhodišču. Pri bolnikih z virusnim neodzivom na zdravljenje z atazanavirjem (z ritonavirjem ali brez njega) so v redkih primerih poročali o substituciji N88S. Ta sicer lahko prispeva k manjši občutljivosti za atazanavir, če se pojavi v kombinaciji z drugimi substitucijami proteaze, vendar pa v kliničnih študijah N88S sama po sebi ni vedno povzročila fenotipske odpornosti proti atazanavirju ali posledično vplivala na klinično učinkovitost.

Preglednica 3: Pojav novih substitucij pri predhodno še nezdravljenih bolnikih po neuspešnem zdravljenju z atazanavirjem + ritonavirjem (Študija 138, 96 tednov)

Pogostnost	Nova substitucija zaviralca proteaz (n = 26) ^a
> 20 %	Brez
10–20 %	Brez

^a Število bolnikov s pari genotipov, označenimi kot virusni neodziv (HIV RNA \geq 400 kopij/ml).

Substitucija M184I/V se je pri zdravljenju z zdravilom REYATAZ/ritonavirjem pojavila pri 5/26 bolnikov z virusnim neodzivom, pri zdravljenju z lopinavirjem/ritonavirjem pa pri 7/26 bolnikov z virusnim neodzivom.

Odrasli bolniki, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

Pri bolnikih v študijah 009, 043 in 045, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, so pojav odpornosti proti atazanavirju odkrili pri 100 izolatih bolnikov z ugotovljeno virološko odpovedjo ob terapiji, ki je vključevala atazanavir, atazanavir + ritonavir ali atazanavir + sakvinavir. Od 60 izolatov bolnikov, zdravljenih z atazanavirjem ali atazanavirjem + ritonavirjem, so pri 18 (30 %) odkrili fenotip I50L, prej opisan pri predhodno protiretrovirusno nezdravljenih bolnikih.

Preglednica 4: Pojav novih substitucij pri predhodno že zdravljenih bolnikih po neuspešnem zdravljenju z atazanavirjem + ritonavirjem (Študija 045, 48 tednov)

Pogostnost	Nova substitucija zaviralca proteaz (n = 35) ^{a,b}
> 20%	M36, M46, I54, A71, V82
10–20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

^a Število bolnikov s pari genotipov, označenimi kot virusni neodziv (HIV RNA \geq 400 kopij/ml).

^b Deset bolnikov je v izhodišču imelo fenotipsko odpornost na atazanavir + ritonavir (razmerje spremembe ("fold change" [FC]) $> 5,2$). Razmerje spremembe dovzetnosti na celični kulturi v primerjavi z referenčnim divjim tipom je bilo določeno s testom PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornija, ZDA)

Nobena od novih substitucij (glejte preglednico 4) ni specifična za atazanavir in lahko kaže na ponoven pojav arhivirane odpornosti na atazanavir + ritonavir pri predhodno že zdravljenih bolnikih v študiji 045.

Odpornost pri predhodno protiretrovirusno zdravljenih bolnikih se v glavnem pojavi zaradi kopičenja večjih in manjših odpornostnih substitucij, za katere je zgoraj opisano, da so vpletene v odpornost proti zaviralcem proteaz.

Klinični rezultati

Pri odraslih bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili
Študija 138 je mednarodno, randomizirano, odprto, multicentrično, prospektivno preskušanje, ki je pri 883 bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, primerjalo uporabo zdravila REYATAZ/ritonavirja (300 mg/100 mg enkrat na dan) z uporabo lopinavirja/ritonavirja (400 mg/100 mg dvakrat na dan), oboje v kombinaciji s fiksnimi odmerki dizoproksiltenofovirijevega fumarata/emtricitabina (300 mg/200 mg tablete enkrat na dan). V skupini, ki je prejela zdravilo REYATAZ/ritonavir, je bila protivirusna učinkovitost podobna (ni bila manjša) kot v skupini, ki je prejela lopinavir/ritonavir, kar je bilo ovrednoteno z deležem bolnikov z vrednostjo HIV RNA < 50 kopij/ml v 48. tednu (preglednica 5).

Analize podatkov po 96 tednih zdravljenja kažejo trajnost protivirusne aktivnosti (preglednica 5).

Srednje število celic CD4 v izhodišču je bilo 214 celic/mm³ (razpon od 2 do 810 celic/mm³), srednja vrednost plazemske HIV-1 RNA v izhodišču pa 4,94 log₁₀ kopij/ml (razpon od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopij/ml). V skupini, ki je prejela zdravilo REYATAZ/ritonavir, je bila protivirusna učinkovitost podobna (ni bila manjša) kot v skupini, ki je prejela lopinavir/ritonavir, kar je bilo ovrednoteno z deležem bolnikov z vrednostjo HIV RNA < 50 kopij/ml v 48. tednu: 78 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo REYATAZ/ritonavir v primerjavi s 76 % bolnikov v skupini, ki je prejela lopinavir/ritonavir (ocenjena razlika ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7 % [95-% interval zaupanja, –3,8 %; 7,1 %]). Definicija odziva: potrjen virusni odziv (CVR - Confirmed Virologic Response), bolniki, ki niso dokončali študije = neuspeh (NC = F - Non-Completer = Failure).

Pri analizi po protokolu, ki je izključila bolnike, ki niso dokončali študije (to je bolnike, ki so bili iz študije izključeni pred vrednotenjem vrednosti HIV RNA v 48. tednu) in bolnike z bistvenimi odstopanji od protokola, je v 48. tednu vrednost HIV RNA < 50 kopij/ml imelo 86 % bolnikov (338/392) v skupini, ki je prejela zdravilo REYATAZ/ritonavir, in 89 % bolnikov (332/372) v skupini, ki je prejela lopinavir/ritonavir (ocenjena razlika ATV/RTV-LPV/RTV: –3 % [95-% interval zaupanja, –7,6 %; 1,5 %]).

Preglednica 5: Izidi učinkovitosti v Študiji 138^a

Parameter	REYATAZ/ritonavir ^b (300 mg/100 mg enkrat na dan) n = 440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg dvakrat na dan) n = 443	
	48. teden	96. teden	48. teden	96. teden
HIV RNA < 50 kopij/ml, %				
Vsi bolniki ^d	78	74	76	68
Ocenjena razlika [95-% interval zaupanja] ^d	48. teden: 1,7 % [−3,8 %; 7,1 %] 96. teden: 6,1 % [0,3 %; 12,0 %]			
Analiza po protokolu ^e	86 (n = 392 ^f)	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Ocenjena razlika ^e [95-% interval zaupanja]	48. teden: −3 % [−7,6 %; 1,5 %] 96. teden: 2,2 % [−2,3 %; 6,7 %]			
HIV RNA < 50 kopij/ml, % glede na izhodiščne lastnosti ^d				
HIV RNA < 100 000 kopij/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 kopij/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
Število celic CD4 < 50 celic/mm ³	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 do < 100 celic/mm ³	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 do < 200 celic/mm ³	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 celic/mm ³	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
Srednja sprememba vrednosti HIV RNA od izhodišča, log ₁₀ kopij/ml				
Vsi bolniki	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm ³				
Vsi bolniki	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm ³ glede na izhodiščne lastnosti				
HIV RNA < 100 000 kopij/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 kopij/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

^a Srednje število celic CD4 v izhodišču je bilo 214 celic/mm³ (razpon od 2 do 810 celic/mm³), srednja vrednost plazemske HIV-1 RNA v izhodišču pa 4,94 log₁₀ kopij/ml (razpon od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopij/ml).

^b Zdravilo REYATAZ/RTV skupaj z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

^c Lopinavir/RTV skupaj z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

^d Analiza vključenih bolnikov ("Intent-to-treat analysis"), manjkajoče vrednosti obravnavane kot neuspeh.

^e Analiza po protokolu: Izključeni so bolniki, ki študije niso dokončali, in bolniki s pomembnimi odstopanji od protokola.

^f Število ovrednotenih bolnikov.

Pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili
Študija 045 je randomizirano, multicentrično preskušanje, ki je primerjalo zdravilo REYATAZ/ritonavir (300/100 mg enkrat na dan) in zdravilo REYATAZ/sakvinavir (400/1200 mg enkrat na dan) z lopinavirjem + ritonavirjem (400/100 mg v fiksni kombinaciji v odmerku dvakrat na dan), vse v kombinaciji z dizoproksiltenofovirijevim fumaratom (glejte poglavji 4.5 in 4.8) in enim NRTI-jem pri bolnikih z virološko neuspešnim zdravljenjem z eno ali več predhodnimi shemami, ki so obsegale vsaj en zaviralec proteaz, NRTI in NNRTI. Pri randomiziranih bolnikih je bil povprečni čas predhodne izpostavljenosti protiretrovirusnim zdravilom 138 tednov za zaviralce proteaz, 281 tednov za NRTI-je in 85 tednov za NNRTI-je. Izhodiščno je 34% bolnikov dobivalo zaviralce proteaz in 60 % NNRTI-je. Petnajst od 120 (13 %) bolnikov v skupini z zdravilom REYATAZ + ritonavirjem in 17 od 123 (14 %) bolnikov v skupini z lopinavirjem + ritonavirjem je imelo štiri ali več PI substitucij L10, M46, I54, V82, I84 in L90. Dvaintrideset odstotkov bolnikov v študiji je imelo virusni sev z manj kot dvema substitucijama za NRTI.

Primarni opazovani dogodek je bil povprečna časovna razlika v spremembi vrednosti HIV RNA po 48 tednih od izhodišča (preglednica 6).

Preglednica 6: Izidi učinkovitosti v 48. tednu^a in 96. tednu (Študija 045)

Parameter	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg enkrat na dan) n = 120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg dvakrat na dan) n = 123		Povprečna časovna razlika ATV/RTV-LPV/RTV [97,5-% IZ ^d]	
	48. teden	96. teden	48. teden	96. teden	48. teden	96. teden
Srednja sprememba vrednosti HIV RNA od izhodišča, log₁₀ kopij/ml						
Vsi bolniki	-1,93 (n = 90 ^e)	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12; 0,39]	0,14 [-0,13; 0,41]
HIV RNA < 50 kopij/ml, %^f (bolniki z odzivom/ovrednoteno)						
Vsi bolniki	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV RNA < 50 kopij/ml glede na izbrane PI substitucije v izhodišču^g % (bolniki z odzivom/ovrednoteno)						
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
Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³						
Vsi bolniki	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

^a Srednje število celic CD4 v izhodišču je bilo 337 celic/mm³ (razpon od 14 do 1543 celic/mm³), srednja vrednost plazemske HIV-1 RNA v izhodišču pa 4,4 log₁₀ kopij/ml (razpon od 2,6 do 5,88 log₁₀ kopij/ml).

^b ATV/RTV skupaj z dizoprosiltenofovirjevim fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

^c LPV/RTV skupaj z dizoprosiltenofovirjevim fumaratom/emtricitabinom (fiksni odmerek 300 mg/200 mg tablete enkrat na dan).

^d Interval zaupanja.

^e Število ovrednotenih bolnikov.

^f Analiza vključenih bolnikov ("Intent-to-treat analysis"), manjkajoče vrednosti obravnavane kot neuspeh. Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje z LPV/RTV in so dokončali zdravljenje pred 96. tednom v analizo 96-tedenskega zdravljenja niso vključeni. Delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml je bil v 48. tednu pri kombinaciji ATV/RTV 53%, pri kombinaciji LPV/RTV pa 54 %. V 96. tednu je bil delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml pri kombinaciji ATV/RTV 43 %, pri kombinaciji LPV/RTV pa 46 %.

^g Izbrane substitucije vključujejo katero koli spremembo na pozicijah L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 in L90 (0-2, 3, 4 ali več) ob izhodišču.

NA = Navedba smiselno ni potrebna.

Pri 48-tedenskem zdravljenju so bile srednje spremembe vrednosti HIV RNA od izhodišča pri zdravlilu REYATAZ + ritonavir in lopinavir + ritonavir podobne (niso bile slabše). Konsistentni rezultati so bili doseženi z analizo po metodi prenosa zadnjega opažanja naprej (časovno povprečna razlika 0,11 pri 97,5-% intervalu zaupanja [-0,15, 0,36]). Po analizi "kot so bili zdravljeni" (z izključitvijo manjkajočih vrednosti) je bil delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml (< 50 kopij/ml) v kraku z zdravilom REYATAZ + ritonavirjem 55 % (40 %) in v kraku z lopinavirjem + ritonavirjem 56 % (46 %).

Pri 96-tedenskem zdravljenju so srednje spremembe vrednosti HIV RNA od izhodišča za zdravilo REYATAZ + ritonavir in lopinavir + ritonavir zadostile merilom neinferiornosti na podlagi opazovanih primerov. Konsistentne rezultate je dala analiza z uporabo metode prenosa zadnjega opažanja. Z analizo "kot so bili zdravljeni" in ob izključitvi manjkajočih vrednosti, je bil delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml (< 50 kopij/ml) za REYATAZ + ritonavir 84 % (72 %) in za lopinavir + ritonavir 82 % (72 %). Omeniti je treba, da je bilo v študiji v času analize po 96 tednih v celoti še 48 % bolnikov.

Dokazano je bilo, da je kombinacija REYATAZ + sakvinavir slabša od kombinacije lopinavir + ritonavir.

Pediatrična populacija

Preskušanja, izvedena z zdravilom REYATAZ v obliki kapsul pri pediatrični populaciji

Ocena farmakokinetike, varnosti, prenašanja zdravila s strani bolnikov in učinkovitosti zdravila REYATAZ temelji na podatkih iz odprtega, multicentričnega kliničnega preskušanja AI424-020, ki je bilo izvedeno pri bolnikih, starih od 3 mesece do 21 let. Skupaj je v tej študiji 182 pediatričnih bolnikov (81 jih še ni prejelo protiretrovirusnih zdravil, 101 bolnik pa je protiretrovirusna zdravila že jemal) prejelo zdravilo REYATAZ enkrat na dan (v obliki kapsul ali praška), z ali brez ritonavirja, v kombinaciji z dvema NRTI-jema.

Klinični podatki iz te študije niso zadostni, da bi podprli uporabo atazanavirja v obliki kapsul (z ali brez ritonavirja) pri otrocih, mlajših od 6 let.

Podatki o učinkovitosti zdravila pri 41 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do manj kot 18 let, ki so prejeli kapsule REYATAZ skupaj z ritonavirjem, so predstavljeni v preglednici 7. Pri pediatričnih bolnikih, ki predhodno niso prejeli tovrstnega zdravljenja, je bilo povprečno število celic CD4 na začetku 344 celic/mm³ (območje: 2 do 800 celic/mm³) in povprečna začetna plazemska vrednost HIV-1 RNA 4,67 log₁₀ kopij/ml (območje: 3,70 do 5,00 log₁₀ kopij/ml). Pri bolnikih, ki so predhodno že prejeli tovrstno zdravljenje, je bilo povprečno število celic CD4 na začetku 522 celic/mm³ (območje: 100 do 1157 celic/mm³) in povprečna začetna plazemska vrednost HIV-1 RNA 4,09 log₁₀ kopij/ml (območje: 3,28 do 5,00 log₁₀ kopij/ml).

Preglednica 7: Izidi učinkovitosti (pediatrični bolniki, stari od 6 do manj kot 18 let) v 48. tednu (študija AI424-020)

Parameter	Zdravljenje bolnikov, ki še niso prejeli kapsul REYATAZ/ritonavirja (300 mg/100 mg enkrat na dan) n = 16	Zdravljenje bolnikov, ki so že prejeli kapsule REYATAZ /ritonavir (300 mg/100 mg enkrat na dan) n = 25
HIV RNA < 50 kopij/ml, %^a		
Vsi bolniki	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA < 400 kopij/ml, %^a		
Vsi bolniki	88 (14/16)	32 (8/25)
Povprečna sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³		
Vsi bolniki	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV RNA < 50 kopij/ml glede na izbrane PI substitucije v izhodišču,^c % (bolniki z odzivom/ovrednoteno^d)		
0–2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Analiza vključenih bolnikov ("Intent-to-treat analysis"), z manjkajočimi vrednostmi, ki so obravnavane kot neuspeh.

^b Število ovrednotenih bolnikov.

^c Glavne substitucije zaviralcev proteaz L24I, D30N, V32I, L33F, M46I, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; redkejša substitucije zaviralcev proteaz: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Vključuje bolnike z izhodiščnimi podatki o odpornosti.

NA = Navedba smiselno ni potrebna.

Preskušanja, izvedena z zdravilom REYATAZ v obliki peroralnega praška pri pediatrični populaciji
Ocena farmakokinetike, varnosti, prenašanja in virusnega odziva na zdravljenje z zdravilom REYATAZ v obliki peroralnega praška temelji na podatkih iz dveh odprtih, multicentričnih kliničnih preskušanj.

- AI424-397 (PRINCE I): pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesece do manj kot 6 let.
- AI424-451 (PRINCE II): pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesece do manj kot 11 let.

V teh študijah je 155 bolnikov (59 bolnikov se predhodno še ni zdravilo s protiretrovirusnimi zdravili, 96 bolnikov pa se je predhodno že zdravilo s protiretrovirusnimi zdravili) prejelo zdravilo REYATAZ v obliki peroralnega praška enkrat na dan in ritonavir v kombinaciji z dvema NRTI-jema.

Za vključitev v obe preskušnji so predhodno nezdravljeni bolniki morali imeti genotipsko senzitivnost na zdravilo REYATAZ in dva NRTI-ja, predhodno že zdravljeni bolniki pa dokumentirano genotipsko in fenotipsko senzitivnost pri presejanju na zdravilo REYATAZ in vsaj 2 NRTI-ja. Bolniki, ki so bilo protiretrovirusnim zdravilom izpostavljeni le *in utero* ali med porodom, so bili obravnavani kot predhodno nezdravljeni. Bolniki, ki so prejeli zdravilo REYATAZ ali REYATAZ/ritonavir kadar koli pred vključitvijo v študijo, bolniki, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z dvema ali več zaviralci proteaz neuspešno, bolniki z odpornostjo proti zaviralcu proteaz in bolniki z znaki že prisotnih srčnih nepravilnosti, so bili izključeni iz kliničnih preskušanj. Odpornost proti zaviralcu proteaz je bila opredeljena kot genotipska odpornost proti atazanavirju ali kateri koli sestavini lokalnega osnovnega NRTI-ja na osnovi naslednjih meril: 1) katera koli večja mutacija: I50L, I84V, N88S in 2) 2 ali več od naslednjih manjših mutacij ali mutacij navzkrižne odpornosti: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

V 48. tednu je bila učinkovitost ovrednotena pri 134 pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesece do manj kot 11 let, ki so prejeli zdravilo REYATAZ v obliki peroralnega praška z ritonavirjem. Ti podatki so prikazani v preglednici 8. Pri predhodno nezdravljenih pediatričnih bolnikih je srednje število celic CD4 v izhodišču znašalo 930 celic/mm³ (razpon od 46 do 2291 celic/mm³), srednja vrednost plazemske HIV-1 RNA v izhodišču pa 4,81 log₁₀ kopij/ml (razpon od 3,4 do 5,9 log₁₀ kopij/ml). Pri predhodno že zdravljenih pediatričnih bolnikih je srednje število celic CD4 v izhodišču znašalo 1441 celic/mm³ (razpon od 84 do 5703 celic/mm³), srednja vrednost plazemske HIV-1 RNA v izhodišču pa 4,67 log₁₀ kopij/ml (razpon od 2,0 do 5,9 log₁₀ kopij/ml).

Preglednica 8: Izidi učinkovitosti za peroralni prašek (pediatrični bolniki, stari najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg) v 48. tednu (študiji AI424-397 in AI424-451)

Parameter	Predhodno še nezdravljeni bolniki REYATAZ prašek/ritonavir n = 52	Predhodno že zdravljeni bolniki REYATAZ prašek/ritonavir n = 82
HIV RNA < 50 kopij/ml, %^a		
najmanj 5 do < 10 kg (REYATAZ 150 in 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
najmanj 10 do < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
najmanj 15 do < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
najmanj 25 do < 35 kg	-	50,0 (1/2)
HIV RNA < 400 kopij/ml, %^a		
najmanj 5 do < 10 kg (REYATAZ 150 in 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
najmanj 10 do < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
najmanj 15 do < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
najmanj 25 do < 35 kg	-	50,0 (1/2)

Parameter	Predhodno še nezdravljeni bolniki REYATAZ prašek/ritonavir n = 52	Predhodno že zdravljeni bolniki REYATAZ prašek/ritonavir n = 82
Povprečna sprememba števila celic CD4 od izhodišča, celice/mm³		
najmanj 5 do < 10 kg (REYATAZ 150 in 200 mg)	293 (n = 7)	63 (n = 16)
najmanj 10 do < 15 kg	293 (n = 11)	307 (n = 8)
najmanj 15 do < 25 kg	305 (n = 9)	374 (n = 12)
najmanj 25 do < 35 kg	-	213 (n = 1)

^a Analiza vključenih bolnikov ("Intent-to-treat analysis"), z manjkajočimi vrednostmi, ki so obravnavane kot neuspeh.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: pri bolnikih, okuženih z virusom HIV (n = 33, kombinirane študije), je bila pri ponavljajočih se odmerkih zdravila REYATAZ v odmerku 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan skupaj s hrano geometrijska srednja vrednost C_{\max} (KV%) atazanavirja 4466 (42 %) ng/ml. Vrednost C_{\max} je bila dosežena približno po 2,5 urah. Geometrijska srednja vrednost C_{\min} (KV%) atazanavirja je bila 654 (76 %) ng/ml, geometrijska srednja vrednost AUC (KV%) atazanavirja pa 44 185 (51 %) ng•h/ml.

Učinek hrane: pri uporabi zdravila REYATAZ in ritonavirja skupaj s hrano je biološka uporabnost atazanavirja optimalna. V primerjavi z uporabo na tešče so se pri uporabi enkratnega 300-mg odmerka zdravila REYATAZ in 100-mg odmerka ritonavirja skupaj z lahkim obrokom vrednosti AUC, C_{\max} in 24-urne koncentracije atazanavirja povečale, in sicer AUC za 33 %, C_{\max} in 24-urna koncentracija pa za 40 %. Uporaba skupaj z obrokom, bogatim z maščobami, ni vplivala na vrednost AUC atazanavirja v primerjavi z uporabo na tešče, vrednost C_{\max} pa je ostala znotraj 11 % vrednosti na tešče. Po obroku, bogatem z maščobami, se je zaradi zakasnele absorpcije 24-urna koncentracija povečala za približno 33 %; srednji čas T_{\max} se je podaljšal iz 2,0 na 5,0 ur. Pri uporabi zdravila REYATAZ z ritonavirjem skupaj z obrokom, bodisi lahkim, bodisi bogatim z maščobami, se je koeficient variacije AUC in C_{\max} zmanjšal za približno 25 % v primerjavi z uporabo na tešče. Zaradi boljše biološke uporabnosti in zmanjšanja variabilnosti je treba zdravilo REYATAZ jemati skupaj s hrano.

Porazdelitev: atazanavir je v koncentracijskem območju od 100 do 10 000 ng/ml približno 86 % vezan na beljakovine v človeškem serumu. Atazanavir se v podobni meri veže na alfa-1-kisli glikoprotein in na albumin (89 % na prvega in 86 % na drugega pri 1000 ng/ml). Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so v študiji z večkratnim odmerjanjem 12 tednov dobivali 400 mg atazanavirja enkrat na dan z lahkim obrokom, so atazanavir našli v cerebrospinalnem likvorju in semenu.

Presnova: študije pri ljudeh in študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da se atazanavir v glavnem presnavlja z izoencimom CYP3A4 v oksigenirane metabolite. Metaboliti se nato z žolčem izločijo kot prosti ali glukuronidirani. Dodatna manj pomembna metabolna pot obsega N-dealkilacijo in hidrolizo. V plazmi so našli dva manj pomembna metabolita atazanavirja. Nobeden od metabolitov *in vitro* ni imel protivirusnega učinka.

Izločanje: po enkratnem 400-mg odmerku s ¹⁴C-označenega atazanavirja se je 79 % radioaktivnosti pojavilo v blatu in 13 % v urinu. Na račun nespremenjenega zdravila je šlo v blatu približno 20%, v urinu pa 7% apliciranega odmerka. Povprečno izločanje nespremenjenega zdravila v urinu je bilo 7% po 2 tednih uporabe v odmerku 800 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, okuženih s HIV (n = 33, kombinirane študije), je bil srednji razpolovni čas znotraj odmernega intervala atazanavirja v stanju dinamičnega ravnovesja 12 ur po uporabi 300 mg na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan z lahkim obrokom.

Linearnost/nelinearnost: farmakokinetiko atazanavirja so ocenili pri zdravih odraslih prostovoljcih in bolnikih, okuženih s HIV. Med skupinama so opazili pomembne razlike. Farmakokinetika atazanavirja izkazuje nelinearno razporeditev.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic: pri zdravih preiskovancih se je skozi ledvice izločilo v nespremenjeni obliki približno 7% uporabljenega odmerka atazanavirja. Farmakokinetičnih podatkov o sočasni uporabi zdravila REYATAZ z ritonavirjem pri bolnikih z ledvično insuficienco ni. Uporabo zdravila REYATAZ (brez ritonavirja) so raziskovali pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic ($n = 20$), vključno z bolniki, ki so se zdravili s hemodializo. Bolniki so prejeli ponavljajoče se odmerke po 400 mg enkrat na dan. Študija ima sicer nekaj omejitev (npr. ni vrednotila koncentracij nevezanega zdravila), vendar pa rezultati kažejo, da se v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, farmakokinetični parametri atazanavirja zmanjšajo za 30% do 50%. Mehanizem za to zmanjšanje ni znan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter: atazanavir se večinoma presnavlja in izloča v jetrih. Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko atazanavirja po odmerku 300 mg z ritonavirjem ni raziskan. Pričakovati je mogoče, da so koncentracije atazanavirja z ritonavirjem ali brez njega zvišane pri bolnikih z zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Starost/spol: farmakokinetične študije atazanavirja so bile izvedene pri 59 zdravih preiskovancih in preiskovankah (29 mladih, 30 starejših). Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki glede na spol ali starost niso ugotovili.

Rasa: proučevanje populacijske farmakokinetike v študijah II. faze ni pokazalo, da bi rasa vplivala na farmakokinetiko atazanavirja.

Nosečnost:

V preglednici 9 so predstavljeni farmakokinetični podatki, pridobljeni pri z virusom HIV okuženih nosečnicah, ki so prejemale zdravilo REYATAZ v obliki kapsul skupaj z ritonavirjem.

Preglednica 9: Farmakokinetični parametri atazanavirja z ritonavirjem v stanju dinamičnega ravnovesja pri z virusom HIV okuženih nosečnicah pri uporabi skupaj s hrano

Farmakokinetični parameter	atazanavir 300 mg z ritonavirjem 100 mg		
	Drugo trimesečje nosečnosti ($n = 9$)	Tretje trimesečje nosečnosti ($n = 20$)	Po porodu ^a ($n = 36$)
C_{max} ng/ml geometrična sredina (KV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml geometrična sredina (KV%)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
C_{min} ng/ml ^b geometrična sredina (KV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Najvišje koncentracije atazanavirja in vrednosti AUC so bile po porodu (4–12 tednov) za približno od 26 do 40 % višje od vrednosti, predhodno ugotovljenih pri z virusom HIV okuženih bolnicah, ki niso bile noseče. Najnižje plazemske koncentracije atazanavirja v stanju dinamičnega ravnovesja so bile po porodu za približno 2-krat višje od koncentracij, predhodno ugotovljenih pri z virusom HIV okuženih bolnicah, ki niso bile noseče.

^b C_{min} je koncentracija 24 ur po uporabi odmerka.

Pediatrična populacija

Pri normalizaciji na telesno maso se pri mlajših otrocih kaže trend k večjemu očistku zdravila. Posledično so opažali večje razmerje med največjo in najmanjšo koncentracijo, vendar pa se pri priporočenih odmerkih pričakuje, da bo geometrična srednja izpostavljenost atazanavirju (C_{min} , C_{max} in AUC) pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, opravljenih na miših, podganah in psih, so bile z atazanavirjem povezane spremembe v glavnem omejene na jetra. Obsegale so na splošno minimalno do blago zvišanje serumskega bilirubina in jetrnih encimov, vakuolizacijo in hipertrofijo jetrnih celic ter, samo pri mišjih samicah, nekrozo posameznih jetrnih celic. Sistemska izpostavljenost atazanavirju pri mišjih samcih, podganah in psih v odmerkih, ki so povzročili spremembe na jetrih, je bila vsaj tolikšna kot je pri človeku ob uporabi 400 mg enkrat na dan. Pri mišjih samicah je bila izpostavljenost atazanavirju ob odmerku, ki je povzročil nekrozo posameznih jetrnih celic, 12-krat tolikšna kot je izpostavljenost pri človeku ob uporabi 400 mg enkrat na dan. Serumski holesterol in glukoza sta se pri podganah zvišala minimalno do blago, pri miših in psih pa se nista zvišala.

Med študijami *in vitro* je prišlo do 15-odstotnega zavrtja kloniranih človeških srčnih kanalov za kalij, hERG, pri koncentraciji atazanavirja (30 μ M), ki ustreza 30-kratni koncentraciji nevezane oblike učinkovine pri C_{max} pri človeku. Podobne koncentracije atazanavirja so za 13 % podaljšale trajanje akcijskega potenciala (APD₉₀) v študiji s kunčjimi Purkinjevimi vlakni. Elektrokardiografske spremembe (sinusna bradikardija, podaljšanje intervala PR, intervala QT in razširitev kompleksa QRS) so opazili samo v prvih 2 tednih študije peroralne toksičnosti pri psih. Nadaljnja 9-mesečna študija peroralne toksičnosti pri psih ni pokazala z zdravilom povezanih EKG-sprememb. Klinični pomen teh nekliničnih podatkov ni znan. Potencialnih učinkov tega zdravila na srce pri ljudeh ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V primerih prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost podaljšanja intervala PR (glejte poglavje 4.9).

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah je atazanavir spremenil estrusni cikel brez učinkov na parjenje in plodnost. Pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov v odmerkih, toksičnih za samice-matere. Pri brejih kunčicah so pri poginulih ali moribundnih samicah ugotovili izrazite lezije na želodcu in črevesju ob maternalnih odmerkih, 2- in 4-krat večjih od največjega odmerka, uporabljenega v definitivni študiji embrionalnega razvoja. Med pred- in postnatalno oceno razvoja pri podganah je atazanavir povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pri maternalno toksičnih odmerkih. Sistemska izpostavljenost atazanavirju v odmerkih, ki so povzročili toksične učinke pri samicah-materah, je bila vsaj tolikšna ali pa rahlo večja kot pri ljudeh po odmerku 400 mg enkrat na dan.

Amesov reverzni mutacijski test je bil za atazanavir negativen, toda *in vitro* so odkrili pojav kromosomskih aberacij, in sicer tako s presnovno aktivacijo kot brez nje. V študijah *in vivo* na podganah atazanavir ni izzval nastanka mikrojeder v kostnem mozgu, poškodb DNA v dvanajstniku (kometni test) ali nepredvidenega popravila DNA v jetrih ob plazemskih in tkivnih koncentracijah, ki so presegale koncentracije, klastogene *in vitro*.

V dolgoročnih študijah kancerogenosti pri miših in podganah so večjo incidenco benignih jetrnih adenomov odkrili samo pri mišjih samicah. Večja incidenca benignih jetrnih adenomov pri mišjih samicah je verjetno posledica citotoksičnih sprememb jeter, ki se kažejo z nekrozami posameznih jetrnih celic. Ocenjujejo, da to pri predvidenih terapevtskih izpostavljenostih za človeka ni pomembno. Pri mišjih in podganjih samcih niso odkrili tumorogenih sprememb.

Atazanavir je v *in vitro* študiji očesnega draženja zvečal opalescenco goveje roženice, kar kaže, da bi ob neposrednem stiku z očesom lahko povzročil draženje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

aspartam (E951)
saharoza
aroma pomaranče in vanilije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po mešanju s hrano ali z napitkom lahko mešanico shranite pri temperaturi do 30 °C za največ 1 uro.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravilo REYATAZ peroralni prašek shranjujte v originalni vrečici. Vrečico odprite šele, ko ste pripravljeni na uporabo.

Za pogoje shranjevanja po mešanju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečica iz poliesterske folije/aluminija/polietilenske tesnilne folije.

Ena škatla vsebuje 30 vrečic.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za uporabo:

Odmerek in število potrebnih vrečic zdravila REYATAZ peroralni prašek se določi na osnovi telesne mase (glejte poglavje 4.2).

1. Pred pripravo mešanice vrečico stresite, da se prašek sesede. Vsako vrečico prerežite vzdolž črtkane linije s čistimi škarjami.
2. Izberite enega od v nadaljevanju navedenih načinov priprave mešanice in dajanja z začetno tekočo formulo za dojenčke, napitkom ali hrano, ki ustreza otroku. Pri odmerjanju lahko uporabite večje volumne ali količine začetne tekoče formule za dojenčke, napitka ali hrane. Poskrbite, da bo otrok zaužil celotno količino začetne tekoče formule za dojenčke, napitka ali hrane, ki vsebuje prašek.
 - A: Priprava mešanice priporočenega števila vrečic zdravila REYATAZ peroralni prašek z začetno tekočo formulo za dojenčke v merici za odmerjanje zdravil ali manjši posodici in dajanje s pomočjo brizge za peroralno dajanje, ki jo lahko dobite pri farmacevtu:
 - V merici za odmerjanje zdravil ali manjši posodici z žlico zmešajte vsebino ustreznega števila vrečic (4 ali 5 vrečic glede na telesno maso dojenčka) z 10 ml pripravljene začetne tekoče formule za dojenčke. Celotno količino mešanice izvlecite v brizgo za peroralno dajanje in jo iztisnite otroku v usta v smeri proti desnemu ali levemu licu. V merico za odmerjanje zdravila ali manjšo posodico nalijte dodatnih 10 ml začetne formule za dojenčke in izplaknite preostali

REYATAZ peroralni prašek v merici ali posodici. Preostalo mešanico izvlecite v brizgo in jo iztisnite otroku v usta v smeri proti desnemu ali levemu licu.

- B: Priprava mešanice priporočenega števila vrečic zdravila REYATAZ peroralni prašek z napitkom, kot je mleko ali voda, v manjšem kozarcu:
- Z žlico zmešajte vsebino vrečic s 30 ml napitka. Otrok naj pripravljeno mešanico izpije. V kozarec nalijte še dodatnih 15 ml napitka, kozarec temeljito izplaknite in vsebino premešajte. Otrok naj izpije še vso preostalo mešanico.
 - Če uporabite vodo, mora otrok sočasno zaužiti tudi hrano.
- C: Priprava mešanice priporočenega števila vrečic zdravila REYATAZ peroralni prašek s hrano, kot je jabolčna čežana ali jogurt, v manjši posodici:
- Vsebino vrečic primešajte eni jedilni žlici hrane. Mešanico dajajte dojenčku ali mlajšemu otroku, da jo zaužije. V manjšo posodico dodajte še eno jedilno žlico hrane in jo dobro pomešajte po posodici, da zajamete še morebitni preostali prašek v posodici. Otrok naj zaužije tudi to mešanico.
3. Celotni odmerek zdravila REYATAZ peroralni prašek (zmešan z začetno tekočo formulo za dojenčke, napitkom ali hrano) mora otrok zaužiti v eni uri po pripravi mešanice (ta čas je mešanica lahko shranjena pri sobni temperaturi do 30 °C).
 4. Po zaužitju celotne količine mešanice lahko otrok še dodatno zaužije začetno formulo za dojenčke, napitek ali hrano.
 5. Otrok mora takoj po odmerku zdravila REYATAZ v obliki praška prejeti še priporočeni odmerek ritonavirja.

Za nadaljnje podrobnosti glede priprave in dajanja zdravila REYATAZ peroralni prašek glejte poglavje Navodila za uporabo v navodilu za uporabo.

Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/03/267/012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. marec 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 6. februar 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

▪ Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

▪ Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI (PAKIRANJI PLASTENKA IN PRETISNI OMOT) IN NALEPKI ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

REYATAZ 200 mg trde kapsule
atazanavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 200 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje laktozo (za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Škatla, pakiranje v plastenki (1 plastenka): 60 trdih kapsul

Škatla, pakiranje v plastenki (3 plastenke): 3 x 60 trdih kapsul (3 plastenke po 60 trdih kapsul)

Nalepka, pakiranje v plastenki: 60 trdih kapsul

Pakiranje v pretisnem omotu: 60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Kapsule morate pogoltniti cele. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pakiranje v plastenki:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pakiranje v pretisnem omotu:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Pakiranje v plastenki:

60 trdih kapsul: EU/1/03/267/005

3 x 60 trdih kapsul: EU/1/03/267/011

Pakiranje v pretisnem omotu:

60 trdih kapsul: EU/1/03/267/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Škatla: REYATAZ 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:

SN:

<NN>:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

REYATAZ 200 mg trde kapsule
atazanavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI (PAKIRANJI PLASTENKA IN PRETISNI OMOT) IN NALEPKI ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

REYATAZ 300 mg trde kapsule
atazanavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 300 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje laktozo (za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Škatla, pakiranje v plastenki (1 plastenka): 30 trdih kapsul

Škatla, pakiranje v plastenki (3 plastenke): 3 x 30 trdih kapsul (3 plastenke po 30 trdih kapsul)

Nalepka, pakiranje v plastenki: 30 trdih kapsul

Pakiranje v pretisnem omotu: 30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Kapsule morate pogoltniti cele. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pakiranje v plastenki:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pakiranje v pretisnem omotu:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Pakiranje v plastenki:

30 trdih kapsul: EU/1/03/267/008

3 x 30 trdih kapsul: EU/1/03/267/010

Pakiranje v pretisnem omotu:

30 trdih kapsul: EU/1/03/267/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Škatla: REYATAZ 300 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:

SN:

<NN>:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

REYATAZ 300 mg trde kapsule
atazanavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

REYATAZ 50 mg peroralni prašek
atazanavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 50 mg atazanavirja (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje aspartam in saharozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralni prašek
30 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/267/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Škatla: REYATAZ 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
<NN>:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

REYATAZ 50 mg PERORALNI PRAŠEK – FOLIJA VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

REYATAZ 50 mg peroralni prašek
atazanavir
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

REYATAZ 200 mg trde kapsule atazanavir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo REYATAZ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo REYATAZ
3. Kako jemati zdravilo REYATAZ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila REYATAZ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo REYATAZ in za kaj ga uporabljamo

REYATAZ je zdravilo, ki deluje proti virusom (ali retrovirusom). Spada v skupino *zaviralcev proteaz*. To zdravilo deluje na okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) tako, da zavre proteine, ki jih HIV potrebuje za razmnoževanje. Zmanjša število virusov HIV v telesu in tako okrepi imunski sistem. Na ta način zdravilo REYATAZ zmanjša tveganje, da bi se razvile bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV.

Kapsule REYATAZ lahko uporabljajo odrasli in otroci, stari 6 let in več. Zdravnik vam je predpisal zdravilo REYATAZ, ker ste okuženi s HIV, ki povzroča sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS). Običajno se predpisuje v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV. Z zdravnikom se posvetujte, kakšna kombinacija anti-HIV zdravil z zdravilom REYATAZ bi bila za vas najboljša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo REYATAZ

Ne jemljite zdravila REYATAZ

- če ste **alergični** na atazanavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate **zmerno do hudo okvaro jeter**. Zdravnik bo s preiskavami ovrednotil resnost jetrne bolezni in se tako prepričal, če je zdravljenje z zdravilom REYATAZ za vas primerno.
- če jemljete katero od naslednjih zdravil: glejte tudi *Druga zdravila in zdravilo REYATAZ*
 - rifampicin (antibiotik, s katerim zdravimo tuberkulozo),
 - astemizol ali terfenadin (z njima zdravimo simptome alergije in ju ponekod dobimo brez recepta); cisaprid (zdravilo za zdravljenje refluksa želodčne vsebine ali zgage); pimoizid (zdravilo za zdravljenje shizofrenije); kinidin ali bepridil (zdravila za uravnavanje srčnega ritma); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (zdravila za zdravljenje glavobolov); alfuzosin (uporabljamo ga za zdravljenje povečane prostate),
 - kvetiapin (uporabljamo ga za zdravljenje shizofrenije, bipolarni motnje in velike depresije); lurasidon (uporabljamo ga za zdravljenje shizofrenije),

- pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora),
- triazolam in peroralne oblike (ki se jih jemlje skozi usta) midazolama (uporabljamo jih kot pomoč pri težavah s spanjem in/ali za ublažitev tesnobe),
- lomitapid, simvastatin in lovastatin (uporabljamo jih za zniževanje holesterola v krvi),
- zdravila, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir in fiksno kombinacijo glekaprevir/pibrentasvir (uporabljajo se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C),
- apalutamid (uporabljamo ga za zdravljenje raka prostate), enkorafenib (uporabljamo ga za zdravljenje raka) in ivozidenib (uporabljamo ga za zdravljenje raka),
- karbamazepin, fenobarbital in fenitoin (uporabljamo jih za zdravljenje epileptičnih napadov).

Med zdravljenjem z zdravilom REYATAZ ne smete uporabljati sildenafilila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije. Sildenafilil uporabljamo tudi za zdravljenje erektilne disfunkcije. Če sildenafilil uporabljate za zdravljenje erektilne disfunkcije, o tem obvestite zdravnika.

Takoj povejte zdravniku, če jemljete katero od naštetih zdravil.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo REYATAZ ne ozdravi okužbe s HIV. Kljub zdravljenju se lahko razvijejo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo s HIV.

Nekateri ljudje morajo biti posebej previdni pri jemanju zdravila REYATAZ. Pred začetkom jemanja zdravila REYATAZ se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom in se prepričajte, da vaš zdravnik ve:

- če imate hepatitis B ali C,
- če se pojavijo znaki ali simptomi žolčnih kamnov (bolečina v desnem predelu trebuha),
- če imate hemofilijo tipa A ali B,
- če se zdravite s hemodializo.

Zdravilo REYATAZ lahko vpliva na delovanje ledvic.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu ledvičnih kamnov. Če se pojavijo znaki ali simptomi ledvičnih kamnov (bolečina v ledvenem predelu, krvav urin, boleče uriniranje), o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, o tem takoj obvestite zdravnika. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v

kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu hiperbilirubinemije (zvišanje vrednosti bilirubina v krvi). Znak je lahko blago rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic. Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu resnega kožnega izpuščaja, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom. V primeru pojava kožnega izpuščaja o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Če opazite spremembo srčnega utripa (spremembe srčnega ritma), o tem obvestite zdravnika. Pri otrocih, ki prejemajo zdravilo REYATAZ, bo morda treba spremljati delovanje srca, o čemer se bo odločil otrokov zdravnik.

Otroci

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, mlajšim od 3 mesecev in s telesno maso, manjšo od 5 kg. Uporabe zdravila REYATAZ pri otrocih, mlajših od 3 mesecev in s telesno maso, manjšo od 5 kg, zaradi tveganja za pojav resnih zapletov niso raziskovali.

Druga zdravila in zdravilo REYATAZ

Zdravila REYATAZ ne smete jemati z nekaterimi drugimi zdravili, ki so navedena na začetku poglavja 2 pod Ne jemljite zdravila REYATAZ.

So tudi druga zdravila, ki jih ne smete jemati v kombinaciji z zdravilom REYATAZ. Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- druga zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (npr. indinavir, nevirapin in efavirenz),
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (zdravila za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C),
- sildenafil, vardenafil ali tadalafil (zdravila za zdravljenje moške impotence (erektilna disfunkcija)),
- Če med zdravljenjem z zdravilom REYATAZ jemljete peroralne kontraceptive (“**tabletk**”) za preprečevanje nosečnosti, jih morate jemati natančno po zdravnikovih navodilih. Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka.
- vsa zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje bolezni, povezanih z želodčno kislino (npr. antacidi, ki jih je treba jemati 1 uro pred zdravilom REYATAZ ali 2 uri po zdravilu REYATAZ, antagonisti histaminskih receptorjev H₂, kot je famotidin, in zaviralci protonske črpalke, kot je omeprazol),
- zdravila za znižanje zvišanega krvnega tlaka, za upočasnitev srčnega utripa ali za uravnavanje srčnega ritma (amiodaron, diltiazem, sistemski lidokain, verapamil),
- atorvastatin, pravastatin in fluvastatin (zdravila za zniževanje holesterola v krvi),
- salmeterol (zdravilo za zdravljenje astme),
- ciklosporin, takrolimus in sirolimus (zdravila, ki zavirajo imunski sistem),
- nekateri antibiotiki (rifabutin, klaritromicin),
- ketokonazol, itrakonazol in vorikonazol (antimikotiki),
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidoogrel, prasugrel in ticagrelor (zdravila za preprečevanje krvnih strdkov),
- lamotrigin (antiepileptik),
- irinotekan (zdravilo za zdravljenje raka),
- elagoliks (antagonist receptorjev za gonadotropin sproščajoči hormon, ki ga uporabljamo za zdravljenje hude bolečine pri endometriozni),
- fostamatnib (zdravilo za zdravljenje kronične imunske trombocitopenije),

- pomirjevala (npr. midazolam, ki ga uporabljamo v obliki injekcij),
- buprenorfin (uporabljamo ga za zdravljenje zasvojenosti z opiodi in lajšanje bolečine),
- kortikosteroidi (vse poti uporabe; vključno z deksametazonom).

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje ritonavirja, zdravila, ki se jemlje skupaj z zdravilom REYATAZ. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če uporabljate inhalacijski ali nazalni (ki ga dajemo v nos) kortikosteroid, vključno s flutikazonom ali budezonidom (za zdravljenje alergičnih simptomov ali astme).

Zdravilo REYATAZ skupaj s hrano in pijačo

Pomembno je, da zdravilo REYATAZ jemljete skupaj s hrano (med kosilom ali z obilnejšim obrokom) in tako telesu olajšate absorpcijo zdravila.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Atazanavir, učinkovina zdravila REYATAZ, se izloča v materino mleko. Bolnice med zdravljenjem z zdravilom REYATAZ ne smejo dojiti.

Dojenje ***ni priporočljivo*** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, ***se glede tega čim prej pogovorite*** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če občutite omotico ali vrtoglavico, ne vozite vozil ali upravljajte strojev in se takoj posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo REYATAZ vsebuje laktozo.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (na primer laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo REYATAZ

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Tako ste lahko prepričani, da bo zdravilo najbolj učinkovalo in se boste izognili tveganju, da bi se med zdravljenjem razvila odpornost virusa.

Priporočeni odmerek zdravila REYATAZ kapsule za odrasle je 300 mg enkrat na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan in skupaj s hrano, v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV. Zdravnik bo točno odredil vaš odmerek zdravila REYATAZ glede na druga zdravila proti HIV.

Pri otrocih (starih od 6 do manj kot 18 let) bo ustrezen odmerek določil otrokov zdravnik na osnovi telesne mase otroka. Odmerek kapsul REYATAZ za otroke se izračuna na osnovi telesne mase in se ga jemlje enkrat na dan skupaj s hrano in 100 mg ritonavirja, kot je prikazano v spodnji preglednici:

Telesna masa (kg)	Odmerek zdravila REYATAZ enkrat na dan (mg)	Odmerek ritonavirja* enkrat na dan (mg)
15 do manj kot 35	200	100
najmanj 35	300	100

*Uporablja se lahko ritonavir v obliki kapsul, tablet ali peroralne raztopine.

Zdravilo REYATAZ je na voljo tudi v obliki peroralnega praška za uporabo pri otrocih, starih najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg. Prehod z zdravljenja z zdravilom REYATAZ v obliki peroralnega praška na zdravljenje z zdravilom REYATAZ v obliki kapsul je priporočljiv takoj, ko lahko bolniki kapsule zanesljivo pogoltnejo.

Pri zamenjavi med peroralnim praškom in kapsulami se bo odmerek morda spremenil. Zdravnik bo ustrezen odmerek določil na osnovi telesne mase otroka.

Za otroke, mlajše od 3 mesecev, priporočila za odmerjanje zdravila REYATAZ niso na voljo.

Kapsule REYATAZ vzemite skupaj s hrano (s kosilom ali z obilnejšim obrokom). Kapsule pogoltnite cele. **Kapsul ne odpirajte.**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila REYATAZ, kot bi smeli

Če ste vzeli ali je otrok vzel prevelik odmerek zdravila REYATAZ, se lahko pojavi rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic (zlatenica) in nepravilen srčni utrip (podaljšanje intervala QTc).

Če ste po nesreči vzeli prevelik odmerek zdravila REYATAZ, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo REYATAZ

Če ste pozabili vzeti odmerek, pozabljeni odmerek vzemite čimprej skupaj s hrano in nato vzemite naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne vzemite pozabljenega odmerka. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. **Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.**

Če ste prenehali jemati zdravilo REYATAZ

Zdravila REYATAZ ne smete prenehati jemati, dokler se ne posvetujete z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe s HIV ni vedno lahko ugotoviti ali so neželeni učinki posledica jemanja zdravila REYATAZ ali drugih zdravil, ki jih jemljete, ali so posledica okužbe s HIV. Povejte zdravniku, če ste opazili kar koli neobičajnega.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov

v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, o tem nemudoma obvestite zdravnika:

- Poročali so o kožnem izpuščaju in srbenju, ki je včasih lahko hudo. Izpuščaj običajno izzveni v 2 tednih brez kakršne koli spremembe zdravljenja z zdravilom REYATAZ. Hud kožni izpuščaj se lahko pojavi v povezavi z drugimi simptomi, ki so lahko resni. Če opazite hud izpuščaj ali izpuščaj, ki ga spremljajo simptomi, podobni gripi, mehurji, zvišana telesna temperatura, razjede v ustih, bolečina v mišicah ali sklepih, otekanje obraza, vnetje oči s posledično rdečino oči (konjunktivitis), boleči, topli ali rdeči vozlički (noduli), zdravilo REYATAZ takoj prenehajte jemati in se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Pogosto so poročali o rumenem obarvanju kože ali očesnih beločnic, ki je posledica visokih vrednosti bilirubina v krvi. Ta neželeni učinek pri odraslih in dojenčkih, starejših od 3 mesecev, običajno ni nevaren, vendar pa je lahko simptom resne težave. Če opazite rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Občasno lahko pride do sprememb srčnega utripa (sprememba srčnega ritma). V primeru omotice, vrtoglavice ali nenadne omedlevice, o tem nemudoma obvestite zdravnika. To so lahko simptomi resnih težav s srcem.
- Občasno lahko pride do težav z jetri. Zdravnik mora pred začetkom zdravljenja z zdravilom REYATAZ in med zdravljenjem opravljati krvne preiskave. Če imate težave z jetri, vključno z hepatitisom B ali C, se težave z jetri lahko poslabšajo. V primeru temnega urina (barva čaja), srbenja, rumenega obarvanja kože ali očesnih beločnic, bolečine v trebuhu, svetlega blata ali siljenja na bruhanje, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Pri osebah, ki jemljejo zdravilo REYATAZ, se občasno lahko pojavijo težave z žolčnikom. Simptomi težav z žolčnikom lahko vključujejo bolečino v desnem ali srednjem predelu trebuha, siljenje na bruhanje, bruhanje, zvišano telesno temperaturo ali rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic.
- Zdravilo REYATAZ lahko vpliva na delovanje ledvic.
- Pri osebah, ki jemljejo zdravilo REYATAZ, se občasno lahko pojavijo ledvični kamni. V primeru pojava simptomov ledvičnih kamnov, ki lahko vključujejo bolečino v spodnjem delu hrbta ali spodnjem predelu trebuha, kri v urinu ali bolečino pri uriniranju, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol;
- bruhanje, driska, bolečine v trebuhu (bolečine ali neugodje v želodcu), siljenje na bruhanje, dispepsija (prebavne motnje);
- izčrpanost (močna utrujenost).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- periferna nevropatija (odrevenelost, oslabelost, zbadanje ali bolečina v rokah ali nogah);
- preobčutljivost (alergijska reakcija);
- astenija (neobičajna utrujenost ali slabotnost);
- zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, anoreksija (izguba apetita), povečanje apetita;
- depresija, tesnoba, motnje spanja;
- dezorientiranost, amnezija (izguba spomina), omotica, somnolenca (zaspanost), neobičajne sanje;
- sinkopa (omedlevica), hipertenzija (visok krvni tlak);
- dispneja (oteženo dihanje);
- pankreatitis (vnetje trebušne slinavke), gastritis (vnetje želodca), aftozni stomatitis (razjede in vnetje v ustih), paragevzija (motnje okusa), flatulenca (vetrovi), suha usta, napet trebuh;

- angioedem (hudo otekanje kože in drugih tkiv, najpogostejše ustnic ali oči);
- alopecija (neobičajno izpadanje ali redčenje las), pruritus (srbenje);
- atrofija mišic (zmanjšanje mišične mase), artralgiya (bolečina v sklepu), mialgiya (bolečine v mišicah);
- intersticijski nefritis (vnetje ledvic), hematurija (kri v urinu), proteinurija (presežek beljakovin v urinu), polakisurija (pogostejše uriniranje);
- ginekomastija (povečanje dojk pri moških);
- bolečine v prsih, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura;
- insomnia (nespečnost);

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- motnje hoje (nenormalen način hoje);
- edem (oteklina);
- hepatosplenomegalija (povečanje jeter in vranice);
- miopatija (bolečina, občutljivost ali slabost mišic, ki ni posledica telesnega napora);
- bolečine v ledvicah.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila REYATAZ

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki, škatli ali pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo REYATAZ

- Učinkovina je atazanavir. Ena kapsula vsebuje 200 mg atazanavirja (v obliki sulfata).
- Druge sestavine zdravila so krosprovidon, laktoza monohidrat in magnezijev stearat. Ovojnica kapsule in tiskarsko črnilo vsebujeta želatino, šelak, amonijev hidroksid, simetikon, propilenglikol, indigotin (E132) in titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila REYATAZ in vsebina pakiranja

Ena kapsula zdravila REYATAZ 200 mg vsebuje 200 mg atazanavirja.

Neprozorna modra kapsula, ki ima na eni polovici odtisnjeno oznako "BMS 200 mg", na drugi pa "3631". Oznaki sta bele barve.

REYATAZ 200 mg trde kapsule so na voljo v plastenkah s 60 kapsulami. V eni škatli so na voljo ena ali tri plastenke s po 60 trdimi kapsulami.

REYATAZ 200 mg trde kapsule so na voljo tudi v pretisnih omotih s 60 kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

REYATAZ 300 mg trde kapsule atazanavir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo REYATAZ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo REYATAZ
3. Kako jemati zdravilo REYATAZ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila REYATAZ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo REYATAZ in za kaj ga uporabljamo

REYATAZ je zdravilo, ki deluje proti virusom (ali retrovirusom). Spada v skupino *zaviralcev proteaz*. To zdravilo deluje na okužbo z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV) tako, da zavre proteine, ki jih HIV potrebuje za razmnoževanje. Zmanjša število virusov HIV v telesu in tako okrepi imunski sistem. Na ta način zdravilo REYATAZ zmanjša tveganje, da bi se razvile bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV.

Kapsule REYATAZ lahko uporabljajo odrasli in otroci, stari 6 let in več. Zdravnik vam je predpisal zdravilo REYATAZ, ker ste okuženi s HIV, ki povzroča sindrom pridobljene imunске pomanjkljivosti (AIDS). Običajno se predpisuje v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV. Z zdravnikom se posvetujte, kakšna kombinacija anti-HIV zdravil z zdravilom REYATAZ bi bila za vas najboljša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo REYATAZ

Ne jemljite zdravila REYATAZ

- če ste **alergični** na atazanavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate **zmerno do hudo okvaro jeter**. Zdravnik bo s preiskavami ovrednotil resnost jetrne bolezni in se tako prepričal, če je zdravljenje z zdravilom REYATAZ za vas primerno.
- če jemljete katero od naslednjih zdravil: glejte tudi *Druga zdravila in zdravilo REYATAZ*
 - rifampicin (antibiotik, s katerim zdravimo tuberkulozo),
 - astemizol ali terfenadin (z njima zdravimo simptome alergije in ju ponekod dobimo brez recepta); cisaprid (zdravilo za zdravljenje refluksa želodčne vsebine ali zgage); pimoizid (zdravilo za zdravljenje shizofrenije); kinidin ali bepridil (zdravila za uravnavanje srčnega ritma); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (zdravila za zdravljenje glavobolov); alfuzosin (uporabljamo ga za zdravljenje povečane prostate),
 - kvetiapin (uporabljamo ga za zdravljenje shizofrenije, bipolarnе motnje in velike depresije); lurasidon (uporabljamo ga za zdravljenje shizofrenije),

- pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora),
- triazolam in peroralne oblike (ki se jih jemlje skozi usta) midazolama (uporabljamo jih kot pomoč pri težavah s spanjem in/ali za ublažitev tesnobe),
- lomitapid, simvastatin in lovastatin (uporabljamo jih za zniževanje holesterola v krvi),
- zdravila, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir in fiksno kombinacijo glekaprevir/pibrentasvir (uporabljajo se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C),
- apalutamid (uporabljamo ga za zdravljenje raka prostate), enkorafenib (uporabljamo ga za zdravljenje raka) in ivozidenib (uporabljamo ga za zdravljenje raka),
- karbamazepin, fenobarbital in fenitoin (uporabljamo jih za zdravljenje epileptičnih napadov).

Med zdravljenjem z zdravilom REYATAZ ne smete uporabljati sildenafilila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije. Sildenafilil uporabljamo tudi za zdravljenje erektilne disfunkcije. Če sildenafilil uporabljate za zdravljenje erektilne disfunkcije, o tem obvestite zdravnika.

Takoj povejte zdravniku, če jemljete katero od naštetih zdravil.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo REYATAZ ne ozdravi okužbe s HIV. Kljub zdravljenju se lahko razvijejo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo s HIV.

Nekateri ljudje morajo biti posebej previdni pri jemanju zdravila REYATAZ. Pred začetkom jemanja zdravila REYATAZ se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom in se prepričajte, da vaš zdravnik ve:

- če imate hepatitis B ali C,
- če se pojavijo znaki ali simptomi žolčnih kamnov (bolečina v desnem predelu trebuha),
- če imate hemofilijo tipa A ali B,
- če se zdravite s hemodializo.

Zdravilo REYATAZ lahko vpliva na delovanje ledvic.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu ledvičnih kamnov. Če se pojavijo znaki ali simptomi ledvičnih kamnov (bolečina v ledvenem predelu, krvav urin, boleče uriniranje), o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, o tem takoj obvestite zdravnika. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v

kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu hiperbilirubinemije (zvišanje vrednosti bilirubina v krvi). Znak je lahko blago rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic. Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu resnega kožnega izpuščaja, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom. V primeru pojava kožnega izpuščaja o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Če opazite spremembo srčnega utripa (spremembe srčnega ritma), o tem obvestite zdravnika. Pri otrocih, ki prejemajo zdravilo REYATAZ, bo morda treba spremljati delovanje srca, o čemer se bo odločil otrokov zdravnik.

Otroci

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, mlajšim od 3 mesecev in s telesno maso, manjšo od 5 kg. Uporabe zdravila REYATAZ pri otrocih, mlajših od 3 mesecev in s telesno maso, manjšo od 5 kg, zaradi tveganja za pojav resnih zapletov niso raziskovali.

Druga zdravila in zdravilo REYATAZ

Zdravila REYATAZ ne smete jemati z nekaterimi drugimi zdravili, ki so navedena na začetku poglavja 2 pod Ne jemljite zdravila REYATAZ.

So tudi druga zdravila, ki jih ne smete jemati v kombinaciji z zdravilom REYATAZ. Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- druga zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (npr. indinavir, nevirapin in efavirenz),
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (zdravila za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C),
- sildenafil, vardenafil ali tadalafil (zdravila za zdravljenje moške impotence (erektilna disfunkcija)),
- Če med zdravljenjem z zdravilom REYATAZ jemljete peroralne kontraceptive (“**tabletk**”) za preprečevanje nosečnosti, jih morate jemati natančno po zdravnikovih navodilih. Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka.
- vsa zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje bolezni, povezanih z želodčno kislino (npr. antacidi, ki jih je treba jemati 1 uro pred zdravilom REYATAZ ali 2 uri po zdravilu REYATAZ, antagonisti histaminskih receptorjev H₂, kot je famotidin, in zaviralci protonske črpalke, kot je omeprazol),
- zdravila za znižanje zvišanega krvnega tlaka, za upočasnitev srčnega utripa ali za uravnavanje srčnega ritma (amiodaron, diltiazem, sistemski lidokain, verapamil),
- atorvastatin, pravastatin in fluvastatin (zdravila za zniževanje holesterola v krvi),
- salmeterol (zdravilo za zdravljenje astme),
- ciklosporin, takrolimus in sirolimus (zdravila, ki zavirajo imunski sistem),
- nekateri antibiotiki (rifabutin, klaritromicin),
- ketokonazol, itrakonazol in vorikonazol (antimikotiki),
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopido­grel, prasugrel in ticagrelor (zdravila za preprečevanje krvnih strdkov),
- lamotrigin (antiepileptik),
- irinotekan (zdravilo za zdravljenje raka),
- elagoliks (antagonist receptorjev za gonadotropin sproščajoči hormon, ki ga uporabljamo za zdravljenje hude bolečine pri endometriozii),
- fostamat­inib (zdravilo za zdravljenje kronične imunske trombocitopenije),

- pomirjevala (npr. midazolam, ki ga uporabljamo v obliki injekcij),
- buprenorfin (uporabljamo ga za zdravljenje zasvojenosti z opiodi in lajšanje bolečine),
- kortikosteroidi (vse poti uporabe; vključno z deksametazonom).

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje ritonavirja, zdravila, ki se jemlje skupaj z zdravilom REYATAZ. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če uporabljate inhalacijski ali nazalni (ki ga dajemo v nos) kortikosteroid, vključno s flutikazonom ali budezonidom (za zdravljenje alergičnih simptomov ali astme).

Zdravilo REYATAZ skupaj s hrano in pijačo

Pomembno je, da zdravilo REYATAZ jemljete skupaj s hrano (med kosilom ali z obilnejšim obrokom) in tako telesu olajšate absorpcijo zdravila.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Atazanavir, učinkovina zdravila REYATAZ, se izloča v materino mleko. Bolnice med zdravljenjem z zdravilom REYATAZ ne smejo dojiti.

Dojenje ***ni priporočljivo*** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, ***se glede tega čim prej pogovorite*** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če občutite omotico ali vrtoglavico, ne vozite vozil ali upravljajte strojev in se takoj posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo REYATAZ vsebuje laktozo.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (na primer laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo REYATAZ

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Tako ste lahko prepričani, da bo zdravilo najbolj učinkovalo in se boste izognili tveganju, da bi se med zdravljenjem razvila odpornost virusa.

Priporočeni odmerek zdravila REYATAZ kapsule za odrasle je 300 mg enkrat na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan in skupaj s hrano, v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV. Zdravnik bo točno odredil vaš odmerek zdravila REYATAZ glede na druga zdravila proti HIV.

Pri otrocih (starih od 6 do manj kot 18 let) bo ustrezen odmerek določil otrokov zdravnik na osnovi telesne mase otroka. Odmerek kapsul REYATAZ za otroke se izračuna na osnovi telesne mase in se ga jemlje enkrat na dan skupaj s hrano in 100 mg ritonavirja, kot je prikazano v spodnji preglednici:

Telesna masa (kg)	Odmerek zdravila REYATAZ enkrat na dan (mg)	Odmerek ritonavirja* enkrat na dan (mg)
15 do manj kot 35	200	100
najmanj 35	300	100

*Uporablja se lahko ritonavir v obliki kapsul, tablet ali peroralne raztopine.

Zdravilo REYATAZ je na voljo tudi v obliki peroralnega praška za uporabo pri otrocih, starih najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg. Prehod z zdravljenja z zdravilom REYATAZ v obliki peroralnega praška na zdravljenje z zdravilom REYATAZ v obliki kapsul je priporočljiv takoj, ko lahko bolniki kapsule zanesljivo pogoltnejo.

Pri zamenjavi med peroralnim praškom in kapsulami se bo odmerek morda spremenil. Zdravnik bo ustrezen odmerek določil na osnovi telesne mase otroka.

Za otroke, mlajše od 3 mesecev, priporočila za odmerjanje zdravila REYATAZ niso na voljo.

Kapsule REYATAZ vzemite skupaj s hrano (s kosilom ali z obilnejšim obrokom). Kapsule pogoltnite cele. **Kapsul ne odpirajte.**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila REYATAZ, kot bi smeli

Če ste vzeli ali je otrok vzel prevelik odmerek zdravila REYATAZ, se lahko pojavi rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic (zlatenica) in nepravilen srčni utrip (podaljšanje intervala QTc).

Če ste po nesreči vzeli prevelik odmerek zdravila REYATAZ, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo REYATAZ

Če ste pozabili vzeti odmerek, pozabljeni odmerek vzemite čimprej skupaj s hrano in nato vzemite naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne vzemite pozabljenega odmerka. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. **Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.**

Če ste prenehali jemati zdravilo REYATAZ

Zdravila REYATAZ ne smete prenehati jemati, dokler se ne posvetujete z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe s HIV ni vedno lahko ugotoviti ali so neželeni učinki posledica jemanja zdravila REYATAZ ali drugih zdravil, ki jih jemljete, ali so posledica okužbe s HIV. Povejte zdravniku, če ste opazili kar koli neobičajnega.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov

v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, o tem nemudoma obvestite zdravnika:

- Poročali so o kožnem izpuščaju in srbenju, ki je včasih lahko hudo. Izpuščaj običajno izzveni v 2 tednih brez kakršne koli spremembe zdravljenja z zdravilom REYATAZ. Hud kožni izpuščaj se lahko pojavi v povezavi z drugimi simptomi, ki so lahko resni. Če opazite hud izpuščaj ali izpuščaj, ki ga spremljajo simptomi, podobni gripi, mehurji, zvišana telesna temperatura, razjede v ustih, bolečina v mišicah ali sklepih, otekanje obraza, vnetje oči s posledično rdečino oči (konjunktivitis), boleči, topli ali rdeči vozliči (noduli), zdravilo REYATAZ takoj prenehajte jemati in se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Pogosto so poročali o rumenem obarvanju kože ali očesnih beločnic, ki je posledica visokih vrednosti bilirubina v krvi. Ta neželeni učinek pri odraslih in dojenčkih, starejših od 3 mesecev, običajno ni nevaren, vendar pa je lahko simptom resne težave. Če opazite rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Občasno lahko pride do sprememb srčnega utripa (sprememba srčnega ritma). V primeru omotice, vrtoglavice ali nenadne omedlevice, o tem nemudoma obvestite zdravnika. To so lahko simptomi resnih težav s srcem.
- Občasno lahko pride do težav z jetri. Zdravnik mora pred začetkom zdravljenja z zdravilom REYATAZ in med zdravljenjem opravljati krvne preiskave. Če imate težave z jetri, vključno z hepatitisom B ali C, se težave z jetri lahko poslabšajo. V primeru temnega urina (barva čaja), srbenja, rumenega obarvanja kože ali očesnih beločnic, bolečine v trebuhu, svetlega blata ali siljenja na bruhanje, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Pri osebah, ki jemljejo zdravilo REYATAZ, se občasno lahko pojavijo težave z žolčnikom. Simptomi težav z žolčnikom lahko vključujejo bolečino v desnem ali srednjem predelu trebuha, siljenje na bruhanje, bruhanje, zvišano telesno temperaturo ali rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic.
- Zdravilo REYATAZ lahko vpliva na delovanje ledvic.
- Pri osebah, ki jemljejo zdravilo REYATAZ, se občasno lahko pojavijo ledvični kamni. V primeru pojava simptomov ledvičnih kamnov, ki lahko vključujejo bolečino v spodnjem delu hrbta ali spodnjem predelu trebuha, kri v urinu ali bolečino pri uriniranju, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol;
- bruhanje, driska, bolečine v trebuhu (bolečine ali neugodje v želodcu), siljenje na bruhanje, dispepsija (prebavne motnje);
- izčrpanost (močna utrujenost).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- periferna nevropatija (odrevenelost, oslabelost, zbadanje ali bolečina v rokah ali nogah);
- preobčutljivost (alergijska reakcija);
- astenija (neobičajna utrujenost ali slabotnost);
- zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, anoreksija (izguba apetita), povečanje apetita;
- depresija, tesnoba, motnje spanja;
- dezorientiranost, amnezija (izguba spomina), omotica, somnolenca (zaspanost), neobičajne sanje;
- sinkopa (omedlevica), hipertenzija (visok krvni tlak);
- dispneja (oteženo dihanje);
- pankreatitis (vnetje trebušne slinavke), gastritis (vnetje želodca), aftozni stomatitis (razjede in vnetje v ustih), paragevzija (motnje okusa), flatulenca (vetrovi), suha usta, napet trebuh;

- angioedem (hudo otekanje kože in drugih tkiv, najpogosteje ustnic ali oči);
- alopecija (neobičajno izpadanje ali redčenje las), pruritus (srbenje);
- atrofija mišic (zmanjšanje mišične mase), artralgijska (bolečina v sklepu), mialgija (bolečine v mišicah);
- intersticijski nefritis (vnetje ledvic), hematurija (kri v urinu), proteinurija (presežek beljakovin v urinu), polakisurija (pogostejše uriniranje);
- ginekomastija (povečanje dojk pri moških);
- bolečine v prsih, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura;
- insomnija (nespečnost);

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- motnje hoje (nenormalen način hoje);
- edem (oteklina);
- hepatosplenomegalija (povečanje jeter in vranice);
- miopatija (bolečina, občutljivost ali slabost mišic, ki ni posledica telesnega napora);
- bolečine v ledvicah.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila REYATAZ

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki, škatli ali pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo REYATAZ

- Učinkovina je atazanavir. Ena kapsula vsebuje 300 mg atazanavirja (v obliki sulfata).
- Druge sestavine zdravila so krosprovidon, laktoza monohidrat in magnezijev stearat. Ovojnica kapsule in tiskarsko črnilo vsebujeta želatino, šelak, amonijev hidroksid, simetikon, rdeči železov oksid, črni železov oksid, rumeni železov oksid, propilenglikol, indigotin (E132) in titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila REYATAZ in vsebina pakiranja

Ena kapsula zdravila REYATAZ 300 mg vsebuje 300 mg atazanavirja.

Neprozorna rdeča in modra kapsula, ki ima na eni strani odtisnjeno oznako "BMS 300 mg", na drugi pa "3622". Oznaki sta bele barve.

REYATAZ 300 mg trde kapsule so na voljo v platenkah s 30 kapsulami. Ena škatla vsebuje eno ali tri platenke s 30 trdimi kapsulami.

REYATAZ 300 mg trde kapsule so na voljo tudi v pretisnih omotih s 30 kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

REYATAZ 50 mg peroralni prašek atazanavir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo REYATAZ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo REYATAZ
3. Kako jemati zdravilo REYATAZ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila REYATAZ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo REYATAZ in za kaj ga uporabljamo

REYATAZ je zdravilo, ki deluje proti virusom (ali retrovirusom). Spada v skupino *zaviralcev proteaz*. To zdravilo deluje na okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) tako, da zavre proteine, ki jih HIV potrebuje za razmnoževanje. Zmanjša število virusov HIV v telesu in tako okrepi imunski sistem. Na ta način zdravilo REYATAZ zmanjša tveganje, da bi se razvile bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV.

Zdravilo REYATAZ peroralni prašek se lahko uporablja pri otrocih, starih najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg (glejte poglavje 3 Kako jemati zdravilo REYATAZ). Zdravnik vam je predpisal zdravilo REYATAZ, ker ste okuženi s HIV, ki povzroča sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS). Zdravilo je treba vedno jemati skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja in v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV. Z zdravnikom se posvetujte, kakšna kombinacija anti-HIV zdravil z zdravilom REYATAZ bi bila za vas najboljša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo REYATAZ

Ne jemljite zdravila REYATAZ

- če ste **alergični** na atazanavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate **zmerno do hudo okvaro jeter**. Zdravnik bo s preiskavami ovrednotil resnost jetrne bolezni in se tako prepričal, če je zdravljenje z zdravilom REYATAZ za vas primerno.
- če jemljete katero od naslednjih zdravil: glejte tudi *Druga zdravila in zdravilo REYATAZ*
 - rifampicin (antibiotik, s katerim zdravimo tuberkulozo),
 - astemizol ali terfenadin (z njima zdravimo simptome alergije in ju ponekod dobimo brez recepta); cisaprid (zdravilo za zdravljenje refluksa želodčne vsebine ali zgage); pimoizid (zdravilo za zdravljenje shizofrenije); kinidin ali bepridil (zdravila za uravnavanje srčnega ritma); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (zdravila za zdravljenje glavobolov); alfuzosin (uporabljamo ga za zdravljenje povečane prostate),

- kvetiapin (uporabljamo ga za zdravljenje shizofrenije, bipolarni motnje in velike depresije); lurasidon (uporabljamo ga za zdravljenje shizofrenije),
- pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora),
- triazolam in peroralne oblike (ki se jih jemlje skozi usta) midazolama (uporabljamo jih kot pomoč pri težavah s spanjem in/ali za ublažitev tesnobe),
- lomitapid, simvastatin in lovastatin (uporabljamo jih za zniževanje holesterola v krvi).
- zdravila, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir in fiksno kombinacijo glekaprevir/pibrentasvir (uporabljajo se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C),
- apalutamid (uporabljamo ga za zdravljenje raka prostate), enkorafenib (uporabljamo ga za zdravljenje raka) in ivozidenib (uporabljamo ga za zdravljenje raka),
- karbamazepin, fenobarbital in fenitoin (uporabljamo jih za zdravljenje epileptičnih napadov).

Med zdravljenjem z zdravilom REYATAZ ne smete uporabljati sildenafilila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije. Sildenafilil uporabljamo tudi za zdravljenje erektilne disfunkcije. Če sildenafilil uporabljate za zdravljenje erektilne disfunkcije, o tem obvestite zdravnika.

Takoj povejte zdravniku, če jemljete katero od naštetih zdravil.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo REYATAZ ne ozdravi okužbe s HIV. Kljub zdravljenju se lahko razvijejo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo s HIV.

Nekateri ljudje morajo biti posebej previdni pri jemanju zdravila REYATAZ. Pred začetkom jemanja zdravila REYATAZ se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom in se prepričajte, da vaš zdravnik ve:

- če imate hepatitis B ali C,
- če se pojavijo znaki ali simptomi žolčnih kamnov (bolečina v desnem predelu trebuha),
- če imate hemofilijo tipa A ali B,
- če se zdravite s hemodializo.

Zdravilo REYATAZ lahko vpliva na delovanje ledvic.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu ledvičnih kamnov. Če se pojavijo znaki ali simptomi ledvičnih kamnov (bolečina v ledvenem predelu, krvav urin, boleče uriniranje), o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, o tem takoj obvestite zdravnika. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje

imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu hiperbilirubinemije (zvišanje vrednosti bilirubina v krvi). Znak je lahko blago rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic. Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali o pojavu resnega kožnega izpuščaja, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom. V primeru pojava kožnega izpuščaja o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Če opazite spremembo srčnega utripa (spremembe srčnega ritma), o tem obvestite zdravnika. Pri otrocih, ki prejemajo zdravilo REYATAZ, bo morda treba spremljati delovanje srca, o čemer se bo odločil otrokov zdravnik.

Otroci

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, mlajšim od 3 mesecev in s telesno maso, manjšo od 5 kg. Uporabe zdravila REYATAZ pri otrocih, mlajših od 3 mesecev in s telesno maso, manjšo od 5 kg, zaradi tveganja za pojav resnih zapletov niso raziskovali.

Druga zdravila in zdravilo REYATAZ

Zdravila REYATAZ ne smete jemati z nekaterimi drugimi zdravili, ki so navedena na začetku poglavja 2 pod Ne jemljite zdravila REYATAZ.

So tudi druga zdravila, ki jih ne smete jemati v kombinaciji z zdravilom REYATAZ. Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- druga zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (npr. indinavir, nevirapin in efavirenz),
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (zdravila za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C),
- sildenafil, vardenafil ali tadalafil (zdravila za zdravljenje moške impotence (erektalna disfunkcija)),
- Če med zdravljenjem z zdravilom REYATAZ jemljete peroralne kontraceptive (“**tabletk**e”) za preprečevanje nosečnosti, jih morate jemati natančno po zdravnikovih navodilih. Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka.
- vsa zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje bolezni, povezanih z želodčno kislino (npr. antacidi, ki jih je treba jemati 1 uro pred zdravilom REYATAZ ali 2 uri po zdravilu REYATAZ, antagonisti histaminskih receptorjev H₂, kot je famotidin, in zaviralci protonske črpalke, kot je omeprazol),
- zdravila za znižanje zvišanega krvnega tlaka, za upočasnitev srčnega utripa ali za uravnavanje srčnega ritma (amiodaron, diltiazem, sistemski lidokain, verapamil),
- atorvastatin, pravastatin in fluvastatin (zdravila za zniževanje holesterola v krvi),
- salmeterol (zdravilo za zdravljenje astme),
- ciklosporin, takrolimus in sirolimus (zdravila, ki zavirajo imunski sistem),
- nekateri antibiotiki (rifabutin, klaritromicin),
- ketokonazol, itrakonazol in vorikonazol (antimikotiki),
- apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopido­grel, prasugrel in ticagrelor (zdravila za preprečevanje krvnih strdkov),
- lamotrigin (antiepileptik),
- irinotekan (zdravilo za zdravljenje raka),
- elagoliks (antagonist receptorjev za gonadotropin sproščajoči hormon, ki ga uporabljamo za zdravljenje hude bolečine pri endometriozii),

- fostamatinib (zdravilo za zdravljenje kronične imunske trombocitopenije),
- pomirjevala (npr. midazolam, ki ga uporabljamo v obliki injekcij),
- buprenorfin (uporabljamo ga za zdravljenje zasvojenosti z opiodi in lajšanje bolečine),
- kortikosteroidi (vse poti uporabe; vključno z deksametazonom).

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje ritonavirja, zdravila, ki se jemlje skupaj z zdravilom REYATAZ. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če uporabljate inhalacijski ali nazalni (ki ga dajemo v nos) kortikosteroid, vključno s flutikazonom ali budezonidom (za zdravljenje alergičnih simptomov ali astme).

Zdravilo REYATAZ skupaj s hrano in pijačo

Glejte poglavje 3 Kako jemati zdravilo REYATAZ.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Atazanavir, učinkovina zdravila REYATAZ, se izloča v materino mleko. Bolnice med zdravljenjem z zdravilom REYATAZ ne smejo dojiti.

Dojenje ***ni priporočljivo*** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, ***se glede tega čim prej pogovorite*** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če občutite omotico ali vrtoglavico, ne vozite vozil ali upravljajte strojev in se takoj posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo REYATAZ peroralni prašek vsebuje:

- 63 mg aspartama na vrečico. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko vam škoduje, če imate fenilketonurijo, redko genetsko bolezen pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.
- 1,3 g saharoze na vrečico. To je treba upoštevati pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Lahko škoduje zobem. Če vam je zdravnik povedal, da otrok ne prenaša nekaterih sladkorjev, se pred začetkom dajanja tega zdravila otroku posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo REYATAZ

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Tako ste lahko prepričani, da bo zdravilo najbolj učinkovalo in se boste izognili tveganju, da bi se med zdravljenjem razvila odpornost virusa.

Pri otrocih (starih najmanj 3 mesece in s telesno maso najmanj 5 kg) bo ustrezen odmerek določil otrokov zdravnik na osnovi telesne mase otroka. Odmerek zdravila REYATAZ peroralni prašek za otroke se izračuna na osnovi telesne mase in se ga jemlje enkrat na dan skupaj s hrano in z ritonavirjem, kot je prikazano v spodnji preglednici:

Telesna masa (kg)	Odmerek zdravila REYATAZ enkrat na dan (mg)	Odmerek ritonavirja enkrat na dan (mg)
najmanj 5 do manj kot 15	200 mg (4 vrečice ^a)	80 mg ^b
najmanj 15 do manj kot 35	250 mg (5 vrečic ^a)	80 mg ^b
najmanj 35	300 mg (6 vrečic ^a)	100 mg ^c

^aEna vrečica vsebuje 50 mg zdravila REYATAZ

^bRitonavir v obliki peroralne raztopine

^cRitonavir v obliki peroralne raztopine ali kapsule/tablete

Zdravilo REYATAZ je na voljo tudi v obliki kapsul za uporabo pri otrocih, starih najmanj 6 let in s telesno maso najmanj 15 kg, ki lahko pogoltnejo kapsule. Prehod z zdravljenja z zdravilom REYATAZ v obliki peroralnega praška na zdravljenje z zdravilom REYATAZ v obliki kapsul je priporočljiv takoj, ko lahko bolniki kapsule zanesljivo pogoltnejo.

Pri zamenjavi med peroralnim praškom in kapsulami se bo odmerek morda spremenil. Zdravnik bo ustrezen odmerek določil na osnovi telesne mase otroka.

Za otroke, mlajše od 3 mesecev, priporočila za odmerjanje zdravila REYATAZ niso na voljo.

Navodila za uporabo zdravila REYATAZ peroralni prašek:

- Otroci, ki lahko pijejo iz kozarca, morajo zdravilo REYATAZ peroralni prašek vzeti skupaj s hrano ali napitkom. Če se zdravilo REYATAZ peroralni prašek zmeša z vodo, mora otrok sočasno zaužiti tudi hrano.
- Otrokom, ki ne morejo uživati goste hrane ali piti iz kozarca, je treba zdravilo REYATAZ peroralni prašek zmešati z začetno formulo za dojenčke in dati s pomočjo brizge za peroralno dajanje. Glede brizge za peroralno dajanje se posvetujte s farmacevtom. Pri dajanju zdravila REYATAZ pomešanega z začetno formulo za dojenčke ne smete uporabiti stekleničke za hranjenje dojenčkov.
- Za pripravo in dajanje odmerka zdravila REYATAZ peroralni prašek glejte "Navodila za uporabo" na koncu tega navodila.
- Zdravilo REYATAZ peroralni prašek morate otroku dati v 60 minutah po pripravi mešanice.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila REYATAZ, kot bi smeli

Če ste vzeli ali je otrok vzel prevelik odmerek zdravila REYATAZ, se lahko pojavi rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic (zlatenica) in nepravilen srčni utrip (podaljšanje intervala QTc).

Če ste po nesreči vzeli ali dali prevelik odmerek zdravila REYATAZ, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo REYATAZ

Če ste pozabili vzeti odmerek ali ste otroku pozabili dati odmerek, pozabljeni odmerek vzemite ali dajte čimprej skupaj s hrano in nato vzemite ali dajte naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne vzemite ali dajte pozabljenega odmerka. Počakajte in vzemite ali dajte naslednji odmerek ob običajnem času. **Ne vzemite ali dajte dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti ali dati prejšnji odmerek.**

Če ste prenehali jemati zdravilo REYATAZ

Zdravila REYATAZ ne smete prenehati jemati, dokler se ne posvetujete z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe s HIV ni vedno lahko ugotoviti ali so neželeni učinki posledica jemanja zdravila REYATAZ ali drugih zdravil, ki jih jemljete, ali so posledica okužbe s HIV. Povejte zdravniku, če ste opazili kar koli neobičajnega.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, o tem nemudoma obvestite zdravnika:

- Poročali so o kožnem izpuščaju in srbenju, ki je včasih lahko hudo. Izpuščaj običajno izzveni v 2 tednih brez kakršne koli spremembe zdravljenja z zdravilom REYATAZ. Hud kožni izpuščaj se lahko pojavi v povezavi z drugimi simptomi, ki so lahko resni. Če opazite hud izpuščaj ali izpuščaj, ki ga spremljajo simptomi, podobni gripi, mehurji, zvišana telesna temperatura, razjede v ustih, bolečina v mišicah ali sklepih, otekanje obraza, vnetje oči s posledično rdečino oči (konjunktivitis), boleči, topli ali rdeči vozlički (noduli), zdravilo REYATAZ takoj prenehajte jemati in se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Pogosto so poročali o rumenem obarvanju kože ali očesnih beločnic, ki je posledica visokih vrednosti bilirubina v krvi. Ta neželeni učinek pri odraslih in dojenčkih, starejših od 3 mesecev, običajno ni nevaren, vendar pa je lahko simptom resne težave. Če opazite rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Občasno lahko pride do sprememb srčnega utripa (sprememba srčnega ritma). V primeru omotice, vrtoglavice ali nenadne omedlevice, o tem nemudoma obvestite zdravnika. To so lahko simptomi resnih težav s srcem.
- Občasno lahko pride do težav z jetri. Zdravnik mora pred začetkom zdravljenja z zdravilom REYATAZ in med zdravljenjem opravljati krvne preiskave. Če imate težave z jetri, vključno z hepatitisom B ali C, se težave z jetri lahko poslabšajo. V primeru temnega urina (barva čaja), srbenja, rumenega obarvanja kože ali očesnih beločnic, bolečine v trebuhu, svetlega blata ali siljenja na bruhanje, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Pri osebah, ki jemljejo zdravilo REYATAZ, se občasno lahko pojavijo težave z žolčnikom. Simptomi težav z žolčnikom lahko vključujejo bolečino v desnem ali srednjem predelu trebuha, siljenje na bruhanje, bruhanje, zvišano telesno temperaturo ali rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic.
- Zdravilo REYATAZ lahko vpliva na delovanje ledvic.
- Pri osebah, ki jemljejo zdravilo REYATAZ, se občasno lahko pojavijo ledvični kamni. V primeru pojava simptomov ledvičnih kamnov, ki lahko vključujejo bolečino v spodnjem delu hrbta ali spodnjem predelu trebuha, kri v urinu ali bolečino pri uriniranju, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom REYATAZ, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol;

- bruhanje, driska, bolečine v trebuhu (bolečine ali neugodje v želodcu), siljenje na bruhanje, dispepsija (prebavne motnje);
- izčrpanost (močna utrujenost).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- periferna nevropatija (odrevenelost, oslabeledost, zbadanje ali bolečina v rokah ali nogah);
- preobčutljivost (alergijska reakcija);
- astenija (neobičajna utrujenost ali slabotnost);
- zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, anoreksija (izguba apetita), povečanje apetita;
- depresija, tesnoba, motnje spanja;
- dezorientiranost, amnezija (izguba spomina), omotica, somnolenca (zaspanost), neobičajne sanje;
- sinkopa (omedlevica), hipertenzija (visok krvni tlak);
- dispneja (oteženo dihanje);
- pankreatitis (vnetje trebušne slinavke), gastritis (vnetje želodca), aftozni stomatitis (razjede in vnetje v ustih), paragevzija (motnje okusa), flatulenca (vetrovi), suha usta, napet trebuh;
- angioedem (hudo otekanje kože in drugih tkiv, najpogostejše ustnic ali oči);
- alopecija (neobičajno izpadanje ali redčenje las), pruritus (srbenje);
- atrofija mišic (zmanjšanje mišične mase), artralgijska (bolečina v sklepu), mialgija (bolečine v mišicah);
- intersticijski nefritis (vnetje ledvic), hematurija (kri v urinu), proteinurija (presežek beljakovin v urinu), polakisurija (pogostejše uriniranje);
- ginekomastija (povečanje dojk pri moških);
- bolečine v prsih, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura;
- insomnia (nespečnost);

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- motnje hoje (nenormalen način hoje);
- edem (oteklina);
- hepatosplenomegalija (povečanje jeter in vranice);
- miopatija (bolečina, občutljivost ali slabost mišic, ki ni posledica telesnega napora);
- bolečine v ledvicah.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila REYATAZ

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali vrečki. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Vrečice ne odpirajte, dokler niste pripravljeni na uporabo.

Ko peroralni prašek zmešate s hrano ali napitkom, lahko mešanico shranite pri sobni temperaturi (do 30 °C) za največ 1 uro.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo REYATAZ

- Učinkovina je atazanavir. Ena vrečica vsebuje 50 mg atazanavirja (v obliki sulfata).
- Druge sestavine zdravila so aspartam (E951), saharoza in aroma pomaranče ter vanilije.

Izgled zdravila REYATAZ in vsebina pakiranja

Ena vrečica zdravila REYATAZ 50 mg peroralni prašek vsebuje 50 mg atazanavirja.

Na voljo je ena velikost pakiranja: 1 škatla s 30 vrečicami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

Navodila za uporabo

Naslednja navodila pojasnjujejo kako pripraviti in dati odmerek zdravila REYATAZ v obliki peroralnega praška. Navodila natančno preberite preden začnete to zdravilo dajati otroku. Ustrezen odmerek zdravila bo določil otrokov zdravnik na osnovi starosti in telesne mase otroka.

Zdravilo dajte otroku v 60 minutah po pripravi mešanice.

Pred dajanjem zdravila

1. Določite odmerek in število potrebnih vrečic zdravila REYATAZ peroralni prašek (glejte poglavje 3 Kako jemati zdravilo REYATAZ).
2. Pred uporabo vrečico stresite. Vsako vrečico prerežite vzdolž črtkane linije.
3. Izberite enega od v nadaljevanju navedenih načinov dajanja zdravila REYATAZ peroralni prašek, ki ustreza otroku. Uporabite lahko večje volumne ali količine začetne tekoče formule za dojenčke, napitka ali hrane. Poskrbite, da bo otrok zaužil celotno količino začetne tekoče formule za dojenčke, napitka ali hrane, ki vsebuje zdravilo.

Priprava in dajanje zdravila z začetno tekočo formulo za dojenčke z uporabo merice za odmerjanje zdravil ali manjše posodice in brizge za peroralno dajanje (glede brizge za peroralno dajanje se posvetujte s farmacevtom):

1. Vsebinske vrečice stresite v merico za odmerjanje zdravil ali manjšo posodico.
2. Dodajte 10 ml pripravljene začetne tekoče formule za dojenčke in zmešajte z žlico.
3. Konico brizge za peroralno dajanje namestite v mešanico in bat vlecite nazaj, dokler v brizgo ne izvlečete celotno količino začetne formule za dojenčke.
4. Brizgo namestite otroku v usta in jo usmerite proti licu ter s pritiskom na bat iztisnite zdravilo.
5. V merico ali vsebnik dajte še dodatnih 10 ml pripravljene začetne formule za dojenčke in izplaknite preostali peroralni prašek v merici ali posodici.
6. Konico brizge namestite v mešanico in bat vlecite nazaj, dokler v brizgo ne izvlečete celotno količino začetne formule za dojenčke.
7. Brizgo namestite otroku v usta in jo usmerite proti licu ter s pritiskom na bat iztisnite zdravilo.
8. Otroku takoj po zdravilu REYATAZ peroralni prašek dajte še priporočeni odmerek ritonavirja.

Priprava in dajanje zdravila z napitkom

1. Vsebinske vrečice stresite v manjši kozarec.
2. Dodajte 30 ml napitka in zmešajte z žlico.
3. Otroku naj pripravljeno mešanico izpije.
4. Dodajte še dodatnih 15 ml napitka in premešajte, otrok pa naj mešanico izpije.
5. Če uporabite vodo, mora otrok sočasno zaužiti tudi hrano.

Priprava in dajanje zdravila s hrano

1. Vsebinske vrečice stresite v manjšo posodico.
2. Dodajte vsaj eno jedilno žlico hrane in premešajte.
3. Mešanico dajte otroku, da jo zaužije.
4. V posodico dodajte še eno jedilno žlico in premešajte, otrok pa naj zaužije tudi to mešanico.

Če imate glede priprave ali dajanja zdravila REYATAZ peroralni prašek kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.