

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REYATAZ 100 mg kõvakapslid  
REYATAZ 150 mg kõvakapslid  
REYATAZ 200 mg kõvakapslid  
REYATAZ 300 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### REYATAZ 100 mg kõvakapslid

Iga kapsel sisaldab 100 mg atasanaviiri (sulfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: 54,79 mg laktoosi kapsli kohta.

### REYATAZ 150 mg kõvakapslid

Iga kapsel sisaldab 150 mg atasanaviiri (sulfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: 82,18 mg laktoosi kapsli kohta.

### REYATAZ 200 mg kõvakapslid

Iga kapsel sisaldab 200 mg atasanaviiri (sulfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: 109,57 mg laktoosi kapsli kohta.

### REYATAZ 300 mg kõvakapslid

Iga kapsel sisaldab 300 mg atasanaviiri (sulfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: 164,36 mg laktoosi kapsli kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

### REYATAZ 100 mg kõvakapslid

Kapslid on läbipaistmatud, sinised ja valged. Valge ja sinise toiduvärviga on ühele poole trükitud "BMS 100 mg" ja teisele poole "3623".

### REYATAZ 150 mg kõvakapslid

Kapslid on läbipaistmatud, sinised ja kahvatusinised. Valge ja sinise toiduvärviga on ühele poole trükitud "BMS 150 mg" ja teisele poole "3624".

### REYATAZ 200 mg kõvakapslid

Kapslid on läbipaistmatud sinised. Valge toiduvärviga on ühele poole trükitud "BMS 200 mg" ja teisele poole "3631".

## REYATAZ 300 mg kõvakapslid

Kapslid on läbipaistmatud punased ja sinised. Valge toiduvärviga on ühele poole trükitud "BMS 300 mg" ja teisele poole "3622".

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

REYATAZ'i kapslid manustatuna koos väikeses annuses ritonaviiriga on näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega HIV-1-nakkuse raviks täiskasvanutele ja lastele alates 6 aasta vanusest (vt lõik 4.2).

Täiskasvanud patsientidelt saadud viroloogiliste ja kliiniliste andmete alusel ei ole eeldatavasti kasu mitmele proteaasi inhibiitorile ( $\geq 4$  PI mutatsioonid) resistentsete viirusetüvedega patsientidele.

Otsus REYATAZ'i valikuks peab põhinema eelnevalt retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanute ja laste viirusresistentsuse määramisel ja varasemal ravil (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada vaid HIV-infektsiooni ravi alal kogenud arst.

##### Annustamine

###### *Täiskasvanud*

REYATAZ'i kapslite soovitatav annus on 300 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas ning koos söögiga. Ritonaviiri kasutatakse atasanaviiri farmakokineetika mõjutamiseks (vt lõigud 4.5 ja 5.1). (Vt ka lõik 4.4 „Ritonaviiri ärajätmine ainult piiravatel tingimustel“)

###### *Lapsed (vanuses 6 aastat kuni 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15 kg)*

Atasanaviiri kapslite annus lastele sõltub kehakaalust nagu toodud Tabelis 1 ja ei tohi ületada täiskasvanutele soovitatud annust. REYATAZ'i kapsleid peab võtma koos ritonaviiriga ning neid tuleb manustada koos toiduga.

**Tabel 1: REYATAZ'i kapslite ja ritonaviiri annused lastele (vanuses 6 aastat kuni 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15 kg)**

Kehakaal (kg)	REYATAZ'i üks kord ööpäevas manustatav annus	ritonaviiri ööpäevane annus <sup>a</sup>
15...35	200 mg	100 mg
rohkem kui 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Ritonaviiri kapslid, tabletid või suukaudne lahus.

*Lapsed (vähemalt 3 kuu vanused ja kehakaaluga vähemalt 5 kg):* vähemalt 3 kuu vanuste ja vähemalt 5 kg kaaluvate laste jaoks on saadaval REYATAZ'i suukaudne pulber (vt REYATAZ'i suukaudse pulbri ravimi omaduste kokkuvõte). REYATAZ'i suukaudselt pulbrilt on soovitatav REYATAZ'i kapslitele üle minna niipea, kui patsiendid on võimelised järjepidevalt kapsleid neelama.

Ravimvormide vahetamisel võib olla vaja muuta annust. Tutvuge vastava ravimvormi annustamistabeliga (vt REYATAZ'i suukaudse pulbri ravimi omaduste kokkuvõte).

## *Patsientide erirühmad*

### *Neerukahjustus*

Annus ei vaja kohandamist. Hemodialüüsi saavatele patsientidele ei ole REYATAZ koos ritonaviiriga soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Maksakahjustus*

REYATAZ'i kasutamist koos ritonaviiriga maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. REYATAZ'i koos ritonaviiriga kasutamine kerge maksakahjustusega patsientidel nõuab ettevaatust. REYATAZ'i koos ritonaviiriga ei tohi kasutada keskmise ja raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Kui ritonaviir jäetakse ära esialgsest soovitatud ritonaviiriga võimendatud raviskeemist (vt lõik 4.4), võib võimendamata REYATAZ'i kerge maksakahjustuse korral kasutada annuses 400 mg, ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel vähendatud annuses 300 mg üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.2). Võimendamata REYATAZ'i ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel.

### *Rasedus ja sünnitusjärgne periood*

Raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal:

REYATAZ 300 mg koos ritonaviiriga 100 mg ei pruugi tagada atasanaviiri piisavat ekspositsiooni, eriti kui atasanaviiri või kogu raviskeemi efektiivsus on vähenenud resistentsuse tõttu. Piiratud hulga andmete ning patsientidevaheliste erinevuste tõttu raseduse ajal tuleb adekvaatse ekspositsiooni tagamiseks rakendada terapeutilist ravimimonitooringut (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*).

Atasanaviiri ekspositsiooni edasise vähenemise risk võib esineda siis, kui atasanaviiri manustatakse koos ravimitega, mis teadaolevalt võivad vähendada ekspositsiooni (nt tenofoviirdisoproksiil või H<sub>2</sub>-retseptorite antagonist).

- Kui tenofoviirdisoproksiili või H<sub>2</sub>-retseptorite antagonisti kasutamine on vajalik, tuleb kaaluda REYATAZ 400 mg ja ritonaviir 100 mg annuse suurendamist koos TDM rakendamisega (vt lõigud 4.6 ja 5.2).
- REYATAZ'i ritonaviiriga kasutamine ei ole soovitatav rasedatel patsientidel, kes saavad nii tenofoviirdisoproksiili kui ka H<sub>2</sub>-retseptorite antagonisti.

(Vt lõik 4.4 „Ritonaviiri ärajätmine ainult piiravatel tingimustel“)

### *Sünnitusjärgne periood:*

Raseduse teise ja kolmanda trimestri aegse atasanaviiri ekspositsiooni võimaliku vähenemise järgselt võib see pärast sünnitust suurened kahe kuu jooksul (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb patsiente sünnitusjärgselt hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete esinemise suhtes.

- Selle aja jooksul peavad sünnitusjärgsed patsiendid järgima neidsamu annustamissoovitusi nagu mitterasedad patsiendid, kaasa arvatud soovitusel teadaolevalt atasanaviiri ekspositsiooni mõjutavate ravimite samaaegseks kasutamiseks (vt lõik 4.5).

### *Lapsed (alla 3 kuu vanused)*

Ohutusega seotud põhjustel ei tohi REYATAZ'i kasutada lastel vanuses alla 3 kuud, võttes arvesse võimalikku kernikeruse riski.

### Manustamisviis

Suukaudne. Kapslid tuleb neelata tervena.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

REYATAZ on vastunäidustatud raske maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). REYATAZ koos ritonaviiriga on vastunäidustatud mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

Samaaegne kasutamine koos simvastatiini või lovastatiiniga (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos rifampitsiiniga (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos PDE5 inhibiitori sildenafiliga, kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks (vt lõik 4.5). Manustamine koos sildenafiliga kasutamisel erektsioonihäirete raviks vt lõigud 4.4 ja 4.5.

Kasutamine koos ravimitega, mis on kitsa terapeutilise ulatusega ning tsütokroom P450 CYP3A4 isovormi substraadid (nt kvetiapiin, lurasidoon, alfusosiin, astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil, triasolaam, suukaudselt manustatav midasolaam (hoiatust parenteraalselt manustatava midasolaami osas vt lõik 4.5), lomitapiid ning tungaltera alkaloidid, eeskätt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin) (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos grasopreviiri sisaldavate ravimitega, sealhulgas elbasviiri/grasopreviiri fikseeritud annuses kombinatsiooniga (vt lõik 4.5).

*Kasutamine koos glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuses kombinatsiooniga (vt lõik 4.5).*

Kasutamine koos preparaatidega, mis sisaldavad lihtnaistepuna ürtil (*Hypericum perforatum*) (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos apalutamiidiga (vt lõik 4.5).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

REYATAZ'i koosmanustamist ritonaviiriga annustes üle 100 mg üks kord ööpäevas ei ole kliiniliselt uuritud. Suuremate ritonaviiri annuste kasutamine võib mõjutada atasanaviiri ohutusprofiili (kardiaalsed kõrvalnähud, hüperbilirubineemia) ega ole soovitatav. Ainult siis, kui atasanaviiri koos ritonaviiriga manustatakse samaaegselt koos efavirensiga, võib kaaluda ritonaviiri annuse suurendamist kuni annuseni 200 mg üks kord ööpäevas. Sel juhul peab olema tagatud põhjalik kliiniline jälgimine (vt allpool Koostoimed teiste ravimitega).

##### Kaasnevad haigused

Maksakahjustus: atasanaviir metaboliseerub peamiselt maksas ning maksakahjustusega patsientidel on täheldatud selle plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt lõigud 4.2 ja 4.3). REYATAZ'i efektiivsust ja ohutust olulise kaasneva maksahaigusega patsientidel ei ole uuritud. Kombineeritud iretroviirusvastast ravi saavatel kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksakõrvaltoimete tekkeks. B- või C-hepatiidi korral kasutatavate viirusvastaste ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb tutvuda nende omaduste kokkuvõtetega (vt lõik 4.8).

Maksatalitluse häirete võimalus on suurem olemasoleva maksafunktsiooni häirega, sealhulgas aktiivse kroonilise hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud retroviirusvastast ravi ning neid tuleb jälgida vastavalt ravistandarditele. Kui ilmnevad maksahaiguse süvenemise tundemärgid, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Neerukahjustus: neerukahjustusega patsientidele ei ole annuse kohandamine vajalik. Hemodialüüsi saavatele patsientidele ei ole REYATAZ soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

QT-intervalli pikenemine: kliinilistes uuringutes REYATAZ'iga on täheldatud asümptomaatilist PR-intervalli pikenemist. PR intervalli pikenemist indutseerivate ravimite kasutamine nõuab ettevaatust. Teadaoleva juhtehäirega (teise astme või raskem atrioventrikulaarblokaad või Hisi kimbu

blokaad) patsientidel nõuab REYATAZ'i kasutamine ettevaatust ning seda võib määrata ainult siis, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõik 5.1). Ettevaatus on vajalik, kui REYATAZ'i manustatakse koos ravimitega, mis potentsiaalselt pikendavad QT-intervalli ja/või manustatakse patsientidele, kellel esinevad riskifaktorid (bradükardia, kaasasündinud pikenenud QT, elektrolüütide tasakaalu häired (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Hemofiilia patsiendid: proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiilia patsientidel on teatatud verejooksude sagenemisest, sealhulgas spontaansetest nahaalustest hematoomidest ja hemartroosidest. Osale patsientidest manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel kirjeldatud juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või taasalusitati see pärast katkestamist. Arvatavalt on tegemist põhjusliku seosega, kuigi täpne toimemehhanism ei ole kindlaks tehtud. Hemofiiliaga patsiente tuleb teavitada suurenenud verejooksu võimalusest.

### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Kliinilistes uuringutes on näidatud, et REYATAZ (koos ritonaviiriga või ilma) põhjustab vähem düslipideemiat kui võrdlusravimid.

### Hüperbilirubineemia

REYATAZ'i saanud patsientidel on esinenud UDP-glükuronosültransferaasi (UGT) inhibeerimisest tingitud kaudse (mittekonjugeeritud) bilirubiini sisalduse pöörduv suurenemine (vt lõik 4.8). REYATAZ'i saavatel patsientidel peab kaaluma bilirubiinisalduse suurenemisega koos ilmneva maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu korral nende alternatiivseid etioloogiaid. Kui ikterus või skleerade kollasus on patsiendile vastuvõetamatu, võib REYATAZ'i asemel kaaluda alternatiivset retroviirusvastast ravi. Atasanaviiri annuse vähendamine ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada ravitoime vähenemist ning resistentsuse tekkimist.

Ka indinaviir on seotud UGT inhibeerimisest tingitud kaudse (mittekonjugeeritud) hüperbilirubineemiaga. REYATAZ'i ja indinaviiri kombineerimist ei ole uuritud ja nende samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

### Ritonaviiri ärajätmine ainult piiravatel tingimustel

Soovitatav standardravi on ritonaviiriga võimendatud REYATAZ, mis tagab optimaalsed farmakokineetilised näitajad ja virooloogilise supressiooni taseme.

Ritonaviiri ärajätmine REYATAZ'i võimendatud raviskeemist ei ole soovitatav, kuid seda võib kaaluda täiskasvanud patsientidel, kes kasutavad REYATAZ'i annuses 400 mg üks kord ööpäevas koos toiduga, järgmistel kombineeritud piiravatel tingimustel:

- eelneva virooloogilise ebaõnnestumise puudumine;
- mitteraamatav viiruse hulk viimase 6 kuu jooksul praeguse raviskeemi kasutamisel;
- viiruse tüved ei sisalda HIV resistentsusega seotud mutatsioone praeguse raviskeemi suhtes.

REYATAZ'i manustamist ilma ritonaviirita ei tohi kaaluda patsientidel, kes saavad tenofoviirdisoproksiili sisaldavat foonravi ja teisi samaaegselt kasutatavaid ravimeid, mis vähendavad atasanaviiri biosaadavust (vt lõik 4.5 „Ritonaviiri ärajätmine soovitatavast atasanaviiri võimendatud raviskeemist“), või kui esineb probleeme ravijärgimusega.

REYATAZ'i ilma ritonaviirita ei tohi kasutada rasedatel patsientidel, sest selle tagajärjel ei pruugi ravimi ekspositsioon olla optimaalne, tuues kaasa ema infektsiooni ebapiisava ravi ja vertikaalse ülekande.

### Kolelitiias

REYATAZ'i kasutataval patsientidel on kirjeldatud kolelitiiaasi (vt lõik 4.8). Mõni patsient on vajanud hospitaliseerimist täiendavateks protseduurideks ning mõnel patsiendil on esinenud komplikatsioonid. Kolelitiiaasi tunnuste või sümptomite esinemisel võib kaaluda kas ravi katkestamist mõneks ajaks või lõpetamist.

### Krooniline neeruhaigus

Turuletulekujärgselt on HIV infektsiooniga patsientidel, keda raviti atasanaviiriga, koos ritonaviiriga või ilma, teatatud kroonilisest neeruhaigusest. Suures prospektiivses jälgimisuuringus leiti seos kroonilise neeruhaiguse esinemissageduse suurenemise ja atasanaviir/ritonaviiri sisaldava raviskeemi kumulatiivse kasutamise vahel esialgselt normaalse neerufunktsiooniga HIV-infektsiooniga patsientidel. Seda seost täheldati sõltumatult tenofoviirdisoproksiili manustamisest. Kogu ravi vältel tuleb patsientide neerufunktsiooni regulaarselt jälgida (vt lõik 4.8).

### Nefrolitiias

REYATAZ'i kasutataval patsientidel on kirjeldatud nefrolitiiaasi (vt lõik 4.8). Mõni patsient on vajanud hospitaliseerimist täiendavateks protseduurideks ning mõnel patsiendil on esinenud komplikatsioonid. Mõnel juhul on nefrolitiiaasi seostatud ägeda neerukahjustuse või neerupuudulikkusega. Nefrolitiiaasi tunnuste või sümptomite esinemisel võib kaaluda kas ravi katkestamist mõneks ajaks või lõpetamist.

### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

### Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskõhased.

### Lööve ja sellega seotud sündroomid

Lööbeid esineb tavaliselt kuni mõõduka makulopapuloosse nahalööbena, mis tekib REYATAZ'iga ravi esimese kolme nädala jooksul.

Teatatud on Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), multiformse erüteemi, toksiliste nahalöövete ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööbe sündroomi (DRESS) sündroomi tekkest REYATAZ'i kasutanud patsientidel. Patsientidele tuleb selgitada, et nad jälgiksid hoolikalt

nahareaktsioonide tunnuste ja sümptomite teket. Raske lööbe korral tuleb REYATAZ'i kasutamine lõpetada.

Parimaid tulemusi nende juhtude käsitlemisel on andnud varane diagnoosimine ja kahtlusaluse ravimi kasutamise kiire lõpetamine. Kui patsiendil on REYATAZ'i kasutamisel välja kujunenud SJS või DRESS, ei tohi REYATAZ'i kasutamist uuesti alustada.

#### Koostoimed teiste ravimitega

REYATAZ'i ja atorvastatiini kombinatsiooni kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

REYATAZ'i kasutamine koos nevirapiini ja efavirensiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui REYATAZ'i kasutamine koos NNRTI-ga osutub vajalikuks, tuleks REYATAZ'i ja ritonaviiri annust suurendada vastavalt annuseni 400 mg ja 200 mg kombinatsioonis koos efavirensiga ning vajalik on hoolikas kliiniline monitooring.

Atasanaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A4 kaudu. REYATAZ'i manustamine koos CYP3A4 indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Erektsioonihäirete raviks kasutatavad PDE5 inhibiitorid: eriline ettevaatus on vajalik PDE5 inhibiitorite (sildenafil, tadalafil või vardenafil) määramisel erektsioonihäirete raviks patsientidele, kes saavad REYATAZ'i. REYATAZ'i manustamisel koos nende ravimitega võib nende kontsentratsioon oluliselt suureneja ja põhjustada PDE5-ga seotud kõrvaltoimeid, nagu hüpotensioon, nägemise muutused ja priapism (vt lõik 4.5).

Vorikonasooli kasutamine koos REYATAZ'i ja ritonaviiriga ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasu/riski suhte hindamisel osutub vorikonasooli kasutamine otstarbekaks.

Enamusel patsientidest võib eeldada nii vorikonasooli kui ka atasanaviiri ekspositsiooni vähenemist. Vähestel, ilma funktsionaalse CYP2C19 alleelita, patsientidel võib eeldada vorikonasooli ekspositsiooni olulist suurenemist (vt lõik 4.5).

REYATAZ'i/ritonaviiri ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushing'i sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

Salmeterooli ja REYATAZ'i samaaegsel kasutamisel võivad sagedena salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed. Salmeterooli kasutamine koos REYATAZ'iga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Atasanaviiri imendumine võib väheneda juhul, kui mao pH on tõusnud, põhjusest olenemata.

REYATAZ'i manustamine koos prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui REYATAZ'i manustamine koos prootonpumba inhibiitoriga osutub vältimatuks, tuleb lisaks soovitatavale kliinilisele jälgimisele suurendada REYATAZ'i annust kuni 400 milligrammini koos 100 mg ritonaviiriga; samuti ei tohi ületada omeprasooli 20 mg annusele vastavat prootonpumba inhibiitori annust.

REYATAZ'i kombinatsiooni samaaegset kasutamist koos teiste hormonaalsete kontratseptiividega või norgestimaadi või noretindrooni asemel muud progestoogeni sisaldava suukaudse kontratseptiiviga ei ole uuritud ning seetõttu tuleks neist hoiduda (vt lõik 4.5).



## Lapsed

### *Ohutus*

Lastel on võrrelduna täiskasvanutega täheldatud sagedasemat asümptomaatilist PR intervalli pikenedamist. Lastel on teatatud asümptomaatilises esimese ja teise astme AV-blokaadist (vt lõik 4.8). PR intervalli pikenedamist indutseerida võivate ravimite kasutamisel on vajalik ettevaatus. Varasemalt olemasolevate juhtehäirete (teise või kõrgema astme atrioventrikulaarne või Hisi kimbu blokaad) korral võib REYATAZ'i kasutada ettevaatusega vaid siis, kui eeldatav kasu on suurem riskist. Kliiniliste leidude (nt bradükardia) korral on soovitatav kardiaalsete monitoriing.

### *Efektiivsus*

Atasanaviir/ritonaviir ei ole efektiivne mitmete resistentsust põhjustavate mutatsioonidega viirustüvede suhtes.

## Abiained

### *Laktoos*

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kuna ritonaviir on tugevam CYP3A4 inhibiitor kui atasanaviir, domineerib ravimite metaboolsetes koostoimetes ritonaviiri profiil, kui seda manustatakse koos REYATAZ'iga. Enne ravi alustamist REYATAZ'i ja ritonaviiriga tuleb tutvuda ritonaviiri omaduste kokkuvõttega.

Atasanaviir metaboliseerub maksas CYP3A4 vahendusel. Ta on CYP3A4 inhibiitor. Seega on REYATAZ vastunäidustatud koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ning kitsa terapeutilise indeksiga nagu kvetiapiin, lurasidoon, alfososiin, astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil, triasolaam, suukaudselt manustatav midasolaam, lomitapiid ning tungaltera alkaloidid, eeskätt ergotamiin ja dihidroergotamiin (vt lõik 4.3).

REYATAZ'i manustamine koos grasopreviiri sisaldavate ravimitega, sealhulgas elbasviiri/grasopreviiri fikseeritud annuses kombinatsiooniga on vastunäidustatud, kuna grasopreviiri ja elbasviiri plasmakontsentratsioonid suurenevad ning grasopreviiri kontsentratsiooni suurenemise tõttu võib suureneda ALAT-i tõusu risk (vt lõik 4.3). REYATAZ'i manustamine koos glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuses kombinatsiooniga on vastunäidustatud, kuna võib suureneda ALAT-i tõusu risk glekapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioonide märkimisväärse suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).

### *Muud koostoimed*

Koostoimed atasanaviiri ja teiste ravimite vahel on toodud allolevas tabelis (suurenemine on näidatud noolega "↑", vähenemine "↓", muutuseta "↔"). Teadaolev 90% usaldusvahemik (CI) on toodud sulgudes. Tabelis 2 toodud andmed on saadud tervetel katsealustel, kui ei ole märgitud teisiti. Oluline on märkida, et paljud uuringud on läbi viidud võimendamata atasanaviiriga, mis ei ole soovitatav atasanaviiri raviskeem (vt lõik 4.4).

Kui ritonaviiri ärajätmine on piiratud juhtudel meditsiiniliselt näidustatud (vt lõik 4.4), tuleb erilist tähelepanu pöörata atasanaviiri koostoimetele, mis võivad ritonaviiri puudumisel olla erinevad (vt pärast tabelit 2 toodud teavet).

**Tabel 2: REYATAZ'i ja teiste ravimite vahelised koostoimed**

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>HCV-VIIRUSE VASTASED RAVIMID</b>		
<p><b>Grasopreviir 200 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atasanaviir AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↑12% (↑1% ↑24%) Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grasopreviir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grasopreviir C<sub>max</sub>: ↑524% (↑342% ↑781%) Grasopreviir C<sub>min</sub>: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Grasopreviiri kontsentratsioonid suurenesid atasanaviir/ritonaviiriga koosmanustamisel märkimisväärselt.</p>	<p>REYATAZ'i manustamine koos elbasviir/grasopreviiriga on vastunäidustatud, kuna on oodata grasopreviiri plasmakontsentratsiooni märkimisväärset suurenemist ning sellest tulenevalt võib suurenda ALAT tõusu risk (vt lõik 4.3).</p>
<p><b>Elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atasanaviir AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↑2% (↓4% ↑8%) Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasviir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasviir C<sub>max</sub>: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasviir C<sub>min</sub>: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Elbasviiri kontsentratsioonid suurenesid atasanaviir/ritonaviiriga koosmanustamisel märkimisväärselt.</p>	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<p><b>Sofosbuviir 400 mg/ velpatasviir 100 mg /voksilapreviir 100 mg ühekordne annus*</b> (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Sofosbuviir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuviir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasviir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasviir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voksilapreviir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voksilapreviir C<sub>max</sub>: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Farmakokineetiliste koostoimete puudumise piirväärtused 70...143%</p> <p>Toimet atasanaviiri ja ritonaviiri manustamisele ei ole uuritud. Oodatav: ↔ Atasanaviir ↔ Ritonaviir</p> <p>REYATAZ/ritonaviiri ja sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviiri vaheline koostoime mehhanism on OATP1B, P-gp ja CYP3A inhibeerimine.</p>	<p>REYATAZ'i manustamisel koos voksilapreviiri sisaldavate ravimitega on oodata voksilapreviiri kontsentratsiooni suurenemist. REYATAZ'i manustamine koos voksilapreviiri sisaldavate raviskeemidega ei ole soovitatav.</p>
<p><b>Glekapreviir 300 mg/ pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas*)</p>	<p>Glekapreviir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glekapreviir C<sub>max</sub>: ↑306% (↑215% ↑423%) Glekapreviir C<sub>min</sub>: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasviir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasviir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasviir C<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>*On teatatud atasanaviiri ja ritonaviiri toimest glekapreviiri ja pibrentasviiri esimesele annusele.</p>	<p>REYATAZ'i manustamine koos glekapreviir/pibrentasviiriga on vastunäidustatud, kuna võib suurendada ALAT tõusu risk glekapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioonide märkimisväärse suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).</p>

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>ANTIAGREGANDID</b>		
<b>Tikagreloor</b>	Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	REYATAZ'i manustamine koos tikagrelooriga ei ole soovitatav, kuna see võib suurendada tikagreloori trombotsüütide agregatsiooni pärssivat toimet.
<b>Klopidogreel</b>	Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Manustamine koos klopidogreeliga ei ole soovitatav, kuna see võib vähendada klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni pärssivat toimet.
<b>Prasugreel</b>	Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Prasugreeli manustamisel koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) ei ole annuse kohandamine vajalik.
<b>RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID</b>		
<i>Proteaasi inhibiitorid:</i> REYATAZ'i/ritonaviiri ja teiste proteaasi inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole uuritud, kuid võib eeldada teiste proteaasi inhibiitorite ekspositsiooni suurenemist. Seetõttu ei ole nende samaaegne manustamine soovitatav.		
<b>Ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas)  Uuringud HIV-infektsiooniga patsientidel.	Atasanaviir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↑713% (↑359% ↑1339%)*  *Atasanaviiri 300 mg ja ritonaviiri 100 mg (n = 33) võrreldi koondanalüüsis atasanaviiriga 400 mg ilma ritonaviirita (n = 28).  Atasanaviiri ja ritonaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine.	Ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas on atasanaviiri farmakokineetika võimendamiseks.
<b>Indinaviir</b>	Indinaviir on seotud UGT inhibeerimisest tingitud kaudse (mittekonjugeeritud) hüperbilirubineemiaga.	REYATAZ'i samaaegne kasutamine koos indinaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
<i>Nukleosiidsed/nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTId)</i>		
<b>Lamivudiin 150 mg kaks korda ööpäevas + zidovudiin 300 mg kaks korda ööpäevas</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Ei täheldatud olulist mõju lamivudiini ja zidovudiini kontsentratsioonile.	Arvestades neid andmeid ning kuna ritonaviir ei mõjuta arvatavasti oluliselt NRTI'de farmakokineetikat, ei tohiks nimetatud ravimite ja REYATAZ'i koosmanustamine muuta oluliselt nende samaaegselt manustatavate ravimite ekspositsiooni.
<b>Abakaviir</b>	Abakaviiri ja REYATAZ'i koosmanustamine ei muuda oluliselt abakaviiri ekspositsiooni.	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<p><b>Didanosiin (puhverdatud tabletid) 200 mg/stavudiin 40 mg, mõlemad üksikannusena</b> (ataseanaviir 400 mg ühekordne annus)</p>	<p>Ataseanaviir, manustatud samaaegselt koos ddI + d4T (tühja kõhuga) Ataseanaviir AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Ataseanaviir C<sub>max</sub>: ↓89% (↓94% ↓82%) Ataseanaviir C<sub>min</sub>: ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Ataseanaviir, manustatud 1 tund pärast ddI + d4T (tühja kõhuga) Ataseanaviir AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Ataseanaviir C<sub>max</sub>: ↑12% (↓33% ↑18%) Ataseanaviir C<sub>min</sub>: ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Ataseanaviiri kontsentratsioon vähenes oluliselt manustamisel koos didanosiiini (puhverdatud tabletid) ja stavudiiniga. Koostoime mehhanismiks on ataseanaviiri lahustuvuse vähenemine seoses pH väärtuse suurenemisega didanosiiini puhverdatud tablettides olevate hapet neutraliseerivate komponentide toimel.</p> <p>Olulist mõju didanosiiini ja stavudiini kontsentratsioonile ei täheldatud.</p>	<p>Didanosiiini tuleb võtta tühja kõhuga 2 tundi pärast koos toiduga võetud REYATAZ'i. Stavudiini ja REYATAZ'i kooskasutamine ei muuda arvatavalt oluliselt stavudiini ekspositsiooni.</p>
<p><b>Didanosiin (gastroresistentne kapsel) 400 mg ühekordne annus</b> (ataseanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Didanosiin (koos toiduga) Didanosiin AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosiin C<sub>max</sub>: ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosiin C<sub>min</sub>: ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Manustamisel koos didanosiiini gastroresistentse kapsliga ei täheldatud olulist mõju ataseanaviiri kontsentratsioonile, kuid manustamine koos toiduga vähendas didanosiiini kontsentratsiooni.</p>	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<p><b>Tenofoviir-disoproksiilfumaraat 300 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraati vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile.</p> <p>Uuringud HIV-infektsiooniga patsientidel.</p>	<p>Atasanaviir AUC: ↓22% (↓35% ↓6%)* Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↓16% (↓30% ↔0%)* Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>* Atasanaviiri/ritonaviiri 300/100 mg manustatuna koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg (n = 39) võrreldi erinevate kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsil atasanaviiri/ritonaviiriga 300/100 mg (n = 33).</p> <p>REYATAZ'i/ritonaviiri efektiivsus kombinatsioonis koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga eelnevalt ravi saanud patsientidel selgus kliinilisest uuringust 045 ja eelnevat ravi mittesaanud patsientidel kliinilisest uuringust 138 (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Atasanaviiri ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi koostoime mehhanism ei ole teada.</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga koosmanustamisel on soovitatav manustada 300 mg REYATAZ'i koos 100 mg ritonaviiri ja 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga (kõik ühekordse annusena koos toiduga).</p>
<p><b>Tenofoviir-disoproksiilfumaraat 300 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraati vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile.</p>	<p>Tenofoviir disoproksiilfumaraat AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofoviir disoproksiilfumaraat C<sub>max</sub>: ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofoviir disoproksiilfumaraat C<sub>min</sub>: ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Patsiente tuleb hoolikalt jälgida tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga seotud kõrvaltoimete suhtes, sealhulgas neerukahjustuse suhtes.</p>
<i>Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId)</i>		
<p><b>Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atasanaviir (õhtul): kõik manustatud koos toiduga Atasanaviir AUC: ↔0% (↓9% ↑10%)* Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↑17% (↑8% ↑27%)* Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Efavirensi manustamine koos REYATAZ'iga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).</p>

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 200 mg üks kord ööpäevas)	Atasanaviir (õhtul): kõik manustatud koos toiduga Atasanaviir AUC: ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↔12% (↓16% ↑49%)*/** *Kui võrreldi REYATAZ'i 300 mg/ritonaviiri 100 mg üks kord ööpäevas manustatuna õhtul ilma efavirensita. Atasanaviiri C <sub>min</sub> vähenemine võib olla negatiivse mõjuga atasanaviiri efektiivsusele. Efavirensi/atasanaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 induktsioon.  **varasema võrdluse põhjal.	
<b>Nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)  Uuring HIV-infektsiooniga patsientidel.	Nevirapiin AUC: ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapiin C <sub>max</sub> : ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapiin C <sub>min</sub> : ↑35% (↑25% ↑47%)  Atasanaviir AUC: ↓19% (↓35% ↑2%)* Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↔2% (↓15% ↑24%)* Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↓59% (↓73% ↓40%)*  *Kui võrreldi REYATAZ'i 300 mg ja ritonaviiri 100 mg ilma nevirapiiniga. Atasanaviiri C <sub>min</sub> vähenemine võib olla negatiivse mõjuga atasanaviiri efektiivsusele. Nevirapiini/atasanaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 induktsioon.	Nevirapiini manustamine koos REYATAZ'iga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
<i>Integraasi inhibiitorid</i>		
<b>Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas</b> (atasanaviir/ritonaviir)	Raltegraviir AUC: ↑41% Raltegraviir C <sub>max</sub> : ↑24% Raltegraviir C <sub>12hr</sub> : ↑77%  Toimemehhanismiks on UGT1A1 inhibeerimine	Raltegraviiri annust ei ole vaja muuta.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>ANTIBIOOTIKUMID</b>		
<b>Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	<p>Klaritromütsiin AUC: ↑94% (↑75% ↑116%)  Klaritromütsiin C<sub>max</sub>: ↑50% (↑32% ↑71%)  Klaritromütsiin C<sub>min</sub>: ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klaritromütsiin  14-OH klaritromütsiin AUC: ↓70% (↓74% ↓66%)  14-OH klaritromütsiin C<sub>max</sub>: ↓72% (↓76% ↓67%)  14-OH klaritromütsiin C<sub>min</sub>: ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atasanaviir AUC: ↑28% (↑16% ↑43%)  Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↔6% (↓7% ↑20%)  Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Klaritromütsiini annuse vähendamisel võib 14-OH klaritromütsiini kontsentratsioon langeda alla terapeutilist taset.</p> <p>Klaritromütsiini/atasanaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine.</p>	Annuse vähendamine ei ole soovitatav; seetõttu on vajalik ettevaatus REYATAZ'i manustamisel koos klaritromütsiiniga.
<b>SEENTEVASTASED AINED</b>		
<b>Ketokonasool 200 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Ei täheldatud olulist mõju atasanaviiri kontsentratsioonile.	Ketokonasooli ja itrakonasooli tuleb koos REYATAZ'i/ritonaviiriga kasutada ettevaatusega; ketokonasooli ja itrakonasooli suured annused (> 200 mg/ööpäevas) ei ole soovitatavad.
<b>Itrakonasool</b>	Itrakonasool, nagu ka ketokonasool, on CYP3A4 tugev inhibiitor ning substraat.	
	Teiste võimendatud PI-de ja ketokonasooli kohta saadud andmete alusel, kus ketokonasooli AUC suurenes 3 korda, võib eeldada, et REYATAZ/ritonaviir suurendavad ketokonasooli või itrakonasooli kontsentratsiooni.	



Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<p><b>Vorikonasool 200 mg kaks korda ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>Vähemalt ühe funktsionaalse CYP2C19 alleeliga isikud.</p>	<p>Vorikonasool AUC: ↓33% (↓42% ↓22%)  Vorikonasool C<sub>max</sub>: ↓10% (↓22% ↓4%)  Vorikonasool C<sub>min</sub>: ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atasanaviir AUC: ↓12% (↓18% ↓5%)  Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↓13% (↓20% ↓4%)  Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonaviir AUC: ↓12% (↓17% ↓7%)  Ritonaviir C<sub>max</sub>: ↓9% (↓17% ↔0%)  Ritonaviir C<sub>min</sub>: ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Enamusel vähemalt ühe funktsionaalse CYP2C19 alleeliga patsientidest võib eeldada nii vorikonasooli kui ka atasanaviiri ekspositsiooni vähenemist.</p>	<p>Vorikonasooli ja REYATAZ'i koos ritonaviiriga samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, kui kasu/riski suhte põhjal ei ole vorikonasooli kasutamine vajalik (vt lõik 4.4).</p> <p>Kui patsient vajab ravi vorikonasooliga tuleks võimalusel määrata CYP2C19 genotüüp.</p> <p>Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vältimatu, tuleb vastavalt CYP2C19 staatusele arvestada järgnevaid soovitusi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vähemalt ühe funktsionaalse CYP2C19 alleeliga patsientidel, nii vorikonasooli (kliinilised nähud) kui ka atasanaviiri (viroloogiline ravivastus) efektiivsuse vähenemise hoolikas kliiniline jälgimine.</li> <li>- ilma funktsionaalse CYP2C19 alleelita patsiendid, soovitatav on vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete hoolikas kliiniline jälgimine.</li> </ul>
<p><b>Vorikonasool 50 mg kaks korda ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>Funktsionaalse CYP2C19 alleelita isikud.</p>	<p>Vorikonasool AUC: ↑561% (↑451% ↑699%)  Vorikonasool C<sub>max</sub>: ↑438% (↑355% ↑539%)  Vorikonasool C<sub>min</sub>: ↑765% (↑571% ↑1020%)</p> <p>Atasanaviir AUC: ↓20% (↓35% ↓3%)  Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↓19% (↓34% ↔0,2%)  Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonaviir AUC: ↓11% (↓20% ↓1%)  Ritonaviir C<sub>max</sub>: ↓11% (↓24% ↑4%)  Ritonaviir C<sub>min</sub>: ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Vähemal ilma funktsionaalse CYP2C19 alleelita patsientidel võib eeldada vorikonasooli ekspositsiooni olulist suurenemist.</p>	<p>Kui genotüüpiseerimine ei ole võimalik, tuleb teostada täielik ohutuse ja efektiivsuse järelevalve.</p>
<p><b>Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>REYATAZ'i/ritonaviiri samaaegne manustamine koos flukonasooliga ei mõjutanud oluliselt atasanaviiri ja flukonasooli kontsentratsioone.</p>	<p>Flukonasooli ja REYATAZ'i annuseid ei ole vaja kohandada.</p>

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>MÜKOBAKTERITE VASTASED RAVIMID</b>		
<b>Rifabutiin 150 mg kaks korda nädalas</b> (ataseaviir 300 mg ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)	<p>Rifabutiin AUC: ↑48% (↑19% ↑84%)**</p> <p>Rifabutiin C<sub>max</sub>: ↑149% (↑103% ↑206%)**</p> <p>Rifabutiin C<sub>min</sub>: ↑40% (↑5% ↑87%)**</p> <p>25-O-desatsetüül-rifabutiin AUC: ↑990% (↑714% ↑1361%)**</p> <p>25-O-desatsetüül-rifabutiin C<sub>max</sub>: ↑677% (↑513% ↑883%)**</p> <p>25-O-desatsetüül-rifabutiin C<sub>min</sub>: ↑1045% (↑715% ↑1510%)**</p> <p>**Võrrelduna vaid rifabutiiniga 150 mg üks kord ööpäevas. Kogu rifabutiin ja 25-O-desatsetüül-rifabutiin AUC: ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Varasemates uuringutes rifabutiin ei mõjutanud ataseaviiri farmakokineetikat.</p>	<p>Kasutamisel koos REYATAZ'iga on rifabutiini soovitatavaks annuseks 150 mg 3 korda nädalas kindlatel nädalapäevadel (näiteks esmaspäeval, kolmapäeval, reedel). Rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, kaasa arvatud neutropeenia ja uveiit, täpsema jälgimise vajadus on seotud rifabutiini ekspositsiooni arvatava suurenemisega. Edasine rifabutiini annuse vähendamine kuni annuseni 150 mg kaks korda nädalas kindlatel nädalapäevadel on soovitatav, kui patsient ei talu annust 150 mg 3 korda nädalas. Tuleb silmas pidada, et annus 150 mg kaks korda nädalas ei pruugi tagada rifabutiini optimaalset ekspositsiooni, mistõttu on risk resistentsusele rifabutiini suhtes ja ravi ebaõnnestumisele. REYATAZ'i annuse kohandamine ei ole vajalik.</p>
<b>Rifampitsiin</b>	<p>Rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija ja põhjustab ataseaviiri AUC vähenemise 72%, mille tulemusena võib tekkida ravi viroloogiline ebaõnnestumine ja resistentsus. Vähenenud ekspositsiooni kompenseerimisel REYATAZ'i või teiste proteaasi inhibiitorite ja ritonaviiri annuste suurendamisega on täheldatud maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.</p>	<p>Rifampitsiini ja REYATAZ'i kombinatsiooni kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<b>ANTIPSÜHHOOTILISED AINED</b>		
<b>Kvetiapiin</b>	<p>Kvetiapiini kontsentratsioon suureneb CYP3A4 inhibeerimise tõttu REYATAZ'i poolt.</p>	<p>Kvetiapiini manustamine koos REYATAZ'iga on vastunäidustatud, sest REYATAZ'i toime võib suurendada kvetiapiiniga seotud toksilisust. Kvetiapiini plasmakontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada kooma (vt lõik 4.3).</p>
<b>Lurasidoon</b>	<p>REYATAZ tõstab eeldatavasti lurasidooni plasmataset CYP3A4 inhibeerimise tõttu.</p>	<p>Lurasidooni manustamine koos REYATAZ'iga on vastunäidustatud, kuna sel juhul võib suurendada lurasidooniga seotud toksilisust (vt lõik 4.3).</p>

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>MAO HAPPESEKRETSIOONI VÄHENDAVID RAVIMID</b>		
<i>H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid</i>		
<b>Ilma tenofoviirita</b>		
Atasanaviiri/ritonaviiri soovitatav annus 300/100 mg üks kord ööpäevas HIV-infektsiooniga patsientidel		<b>Patsientidel, kes ei kasuta tenofoviiri, tuleb REYATAZ'i 300 mg ja ritonaviiri 100 mg kombinatsiooni manustamisel koos H<sub>2</sub>-retseptori antagonistiga jälgida, et ei ületataks 20 mg kaks korda ööpäevas famotidiini või sellega ekvivalentset annust. Kui suurema H<sub>2</sub>-retseptori antagonistide annuse (nt famotidiini 40 mg kaks korda ööpäevas või sellega ekvivalentne annus) kasutamine on vajalik, tuleb kaaluda 300/100 mg REYATAZ'i/ritonaviiri annuse suurendamist kuni 400/100 mg.</b>
<b>Famotidiin 20 mg kaks korda ööpäevas</b>	Atasanaviir AUC: ↓18% (↓25% ↑1%) Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↓20% (↓32% ↓7%) Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas</b>	Atasanaviir AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↓23% (↓33% ↓12%) Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↓20% (↓31% ↓8%)	
Atasanaviiri/ritonaviiri suurendatud annus 400/100 mg üks kord ööpäevas tervetel vabatahtlikel		
<b>Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas</b>	Atasanaviir AUC: ↔3% (↓14% ↑22%) Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↔2% (↓13% ↑8%) Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>Koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg üks kord ööpäevas (mis vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile)</b>		
HIV-infektsiooniga patsientidel soovitatavas annuses 300/100 mg atasanaviiri/ritonaviiri ÜKS KORD ÖÖPÄEVAS		<b>Patsientidel, kes kasutavad tenofoviirdisoproksiilfumaraati kui REYATAZ'i/ritonaviiri kombinatsiooni manustamist koos nii tenofoviirdisoproksiilfumaraadi kui ka H<sub>2</sub>-retseptori antagonistiga peetakse mõõdapääsmatuks, on soovitatav REYATAZ'i/ritonaviiri annuse suurendamine kuni 400/100 mg. Famotidiini annusele 40 mg kaks korda ööpäevas ekvivalentset annust ei tohi ületada.</b>
<b>Famotidiin 20 mg kaks korda ööpäevas</b>	Atasanaviir AUC: ↓21% (↓34% ↓4%)* Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↓21% (↓36% ↓4%)* Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↓19% (↓37% ↑5%)*	
<b>Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas</b>	Atasanaviir AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↓23% (↓36% ↓8%)* Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↓25% (↓47% ↑7%)*	
HIV-infektsiooniga patsientidel suurendatud annuses 400/100 mg atasanaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas		
<b>Famotidiin 20 mg kaks korda ööpäevas</b>	Atasanaviir AUC: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↑24% (↑10% ↑39%)*	
<b>Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas</b>	Atasanaviir AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
	<p>*Ühekordne annus koos söögiga võrreldes atasanaviiriga 300 mg üks kord ööpäevas koos ritonaviiri 100 mg üks kord ööpäevas ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg. Kui võrrelda atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos ritonaviiriga 100 mg üks kord ööpäevas <i>ilma tenofoviirdisoproksiilfumaraadita</i> võib eeldada atasanaviiri kontsentratsiooni täiendavat umbes 20% langust.</p> <p>Koostoime mehhanismiks on atasanaviiri lahustuvuse vähenemine mao pH suurenemise tõttu H<sub>2</sub> blokaatorite toimel.</p>	
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>		
<p><b>Omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atasanaviir (hommikul): 2 tundi pärast omeprasooli Atasanaviir AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↓66% (↓62% ↓49%) Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>REYATAZ'i manustamine koos ritonaviiri ja prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav. Kui see on vältimatu, on soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine koos annuse suurendamisega REYATAZ'i kuni 400 mg koos 100 mg ritonaviiriga; 20 mg omeprasoolile vastavat prootonpumba inhibiitori annust ei tohi ületada (vt lõik 4.4).</p>
<p><b>Omeprasool 20 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atasanaviir (hommikul): 1 tund pärast omeprasooli Atasanaviir AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)* Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↓31% (↓42% ↓17%)* Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↓31% (↓46% ↓12%)*</p> <p>*Kui võrreldi atasanaviiri 300 mg üks kord ööpäevas koos ritonaviiriga 100 mg üks kord ööpäevas.</p> <p>AUC, C<sub>max</sub>, ja C<sub>min</sub> vähenemine ei muutunud, kui REYATAZ/ritonaviiri suurendatud annuse manustamine (400/100 mg üks kord ööpäevas) eraldati omeprasoolist ajaliselt 12 tundi. Kuigi vastavad uuringud puuduvad, võib eeldada sama ka teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel. See atasanaviiri ekspositsiooni vähenemine võib olla negatiivse mõjuga atasanaviiri efektiivsusele. Koostoime mehhanismiks on atasanaviiri lahustuvuse vähenemine mao sisu pH suurenemisel prootonpumba inhibiitori toimel.</p>	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<i>Antatsiidid</i>		
<b>Antatsiidid ja puhvreid sisaldavad ravimid</b>	Atasnaviiri vähenenud plasmakontsentratsioon võib olla tingitud mao sisu pH suuremisest, kui samaaegselt REYATAZ'iga manustati antatsiidide või muid puhverdatud ravimeid.	REYATAZ'i tuleb manustada 2 tundi enne või 1 tund pärast antatsiide või puhvrit sisaldavat ravimit.
<b>ALFA 1-ADRENORETSEPTORITE ANTAGONISTID</b>		
<b>Alfusiin</b>	Alfusiini kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mis võib põhjustada hüpotensiooni. Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine REYATAZ'i ja/või ritonaviiri poolt.	Alfusiini kasutamine koos REYATAZ'iga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
<b>ANTIKOAGULANDID</b>		
<i>Otsese toimega antikoagulandid (DOAC)</i>		
<b>Apiksabaan Rivaroksabaan</b>	Apiksabaani ja rivaroksabaani kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mille tulemusena võib suurendada veritsusohu (verejooksu risk).  Koostoime mehhanism on CYP3A4 ja P-gp inhibeerimine REYATAZ'i/ritonaviiri poolt.  Ritonaviir on tugev CYP3A4 ja P-gp inhibiitor.  REYATAZ on CYP3A4 inhibiitor. Võimalik P-gp inhibeerimine REYATAZ'i poolt on teadmata ja seda ei saa välistada.	Apiksabaani või rivaroksabaani ja REYATAZ'i koos ritonaviiriga manustamine ei ole soovitatav.
<b>Dabigatraan</b>	Dabigatraani kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mille tulemusena võib suurendada veritsusohu (verejooksu risk). Koostoime mehhanism on P-gp inhibeerimine.  Ritonaviir on tugev P-gp inhibiitor.  Võimalik P-gp inhibeerimine REYATAZ'i poolt on teadmata ja seda ei saa välistada.	Dabigatraani ja REYATAZ'i koos ritonaviiriga koosmanustamine ei ole soovitatav.

<b>Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale</b>	<b>Koostoime</b>	<b>Soovitused seoses samaaegse manustamisega</b>
<b>Edoksabaan</b>	Edoksabaani kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mille tulemusena võib suurened veritsusohk (verejooksu risk). Koostoime mehhanism on CYP3A4 ja P-gp inhibeerimine REYATAZ'i/ritonaviiri poolt.  Ritonaviir on tugev P-gp inhibiitor.  Võimalik P-gp inhibeerimine REYATAZ'i poolt on teadmata ja seda ei saa välistada.	Edoksabaani kasutamisel koos REYATAZ'iga tuleb olla ettevaatlik.  Edoksabaani sobivate annustamissoovituste kohta edoksabaani ja P-gp inhibiitorite koos manustamisel, tutvuge palun edoksabaani ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudega 4.2 ja 4.5.
<i>K-vitamiini antagonistid</i>		
<b>Varfariin</b>	REYATAZ'i samaaegsel kasutamisel võib tekkida varfariini kontsentratsiooni suurenemine või vähenemine.	REYATAZ-ravi ajal on soovitatav hoolikalt jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtusi, eriti ravi alguses.
<b>EPILEPSIAVASTASED AINED</b>		
<b>Karbamasepiin</b>	REYATAZ võib karbamasepiini plasmataset tõsta CYP3A4 inhibeerimise tõttu.  Karbamasepiini indutseeriva toime tõttu ei saa välistada REYATAZ'i ekspositsiooni vähenemist.	Ettevaatus on vajalik karbamasepiini kasutamisel koos REYATAZ'iga. Vajadusel tuleb jälgida karbamasepiini kontsentratsiooni seerumis ning annust vastavalt kohandada. Tuleb hoolikalt jälgida patsiendi viroloogilist ravivastust.
<b>Fenütoiin, fenobarbitaal</b>	CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerimise tõttu võib ritonaviir vähendada fenütoiini ja/või fenobarbitaali plasmataset.  Fenütoiini/fenobarbitaali indutseeriva toime tõttu ei saa välistada REYATAZ'i ekspositsiooni vähenemist.	Ettevaatus on vajalik fenobarbitaali ja fenütoiini kasutamisel koos REYATAZ'i/ritonaviiriga.  Kui REYATAZ'i/ritonaviiri manustatakse koos fenütoiini või fenobarbitaaliga, tuleb fenütoiini või fenobarbitaali annust kohandada.  Tuleb hoolikalt jälgida patsiendi viroloogilist ravivastust.
<b>Lamotrigiin</b>	UGT1A4 induksiooni tõttu võib lamotrigiini ja REYATAZ'i/ritonaviiri samaaegsel manustamisel väheneda lamotrigiini plasmakontsentratsioon.	Ettevaatus on vajalik lamotrigiini kasutamisel koos REYATAZ'i/ritonaviiriga.  Vajadusel tuleb jälgida lamotrigiini kontsentratsiooni ning annust vastavalt kohandada.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>KASVAJATEVASTASED RAVIMID JA IMMUNOSUPRESSANDID</b>		
<i>Kasvajatevastased ravimid</i>		
<b>Apalutamiid</b>	Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 indutseerimine apalutamiidi poolt ja CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri/ritonaviiri poolt.	Manustamine koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) on vastunäidustatud, sest sellisel juhul võib atasanaviiri ja ritonaviiri plasmakontsentratsioon väheneda, mis võib põhjustada viroloogilise ravivastuse vähenemist ja võimalikku resistentsust proteaasi inhibiitorite rühmale (vt lõik 4.3). Kui apalutamiidi manustatakse koos atasanaviiri/ritonaviiriga, võib lisaks suurenda apalutamiidi kontsentratsioon seerumis, mis tekitab tõsiste kõrvaltoimete, sh krambihoo riski.
<b>Enkorafeniib</b>	Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Vältida enkorafeniibi manustamist koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma), sest sellisel juhul võib suurenda enkorafeniibi plasmakontsentratsioon ja seetõttu tõsiste kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikenemise risk. Kui enkorafeniibi manustamist koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) ei saa vältida, siis kohandada enkorafeniibi annust vastavalt enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud soovitudele manustamise kohta koos tugevate ja mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega.
<b>Ivosideniib</b>	Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Vältida ivosideniibi manustamist koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma), sest sellisel juhul võib suurenda ivosideniibi plasmakontsentratsioon ja seetõttu tõsiste kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikenemise risk. Kui ivosideniibi manustamist koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) ei saa vältida, siis kohandada ivosideniibi annust vastavalt ivosideniibi ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud soovitudele manustamise kohta koos tugevate ja mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega.
<b>Irinotekaan</b>	Atasanaviir inhibeerib UGT-d ja võib mõjutada irinotekaani metabolismi, see võib suurenda irinotekaani toksilisust.	REYATAZ'i kasutamisel koos irinotekaaniga tuleb patsienti hoolikalt jälgida irinotekaaniga seotud kõrvaltoimete osas.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<i>Immunosuppressandid</i>		
<b>Tsüklosporiin</b> <b>Takroliimus</b> <b>Siroliimus</b>	Nende immunosuppressantide kontsentratsioonid võivad suureneada manustamisel koos REYATAZ'iga CYP3A4 inhibeerimise tõttu.	Soovitatav on nende ravimite terapeutilise kontsentratsiooni sagedasem jälgimine kuni nende tase plasmas stabiliseerub.
<b>KARDIOVASKULAARSED RAVIMID</b>		
<i>Antiarütmikumid</i>		
<b>Amiodaroon,</b> <b>süsteemselt manustatud</b> <b>lidokaiin,</b> <b>kinidiin</b>	Antiarütmikumide kontsentratsioon võib suureneada, kui neid manustatakse koos REYATAZ'iga. Amiodarooni või süsteemselt manustatud lidokaiini/atasanaviiri koostoime mehhanism on CYP3A inhibeerimine. Kinidiinil on kitsas terapeutiline ulatus ning REYATAZ'i võimaliku CYP3A inhibeerimise tõttu on selle kasutamine vastunäidustatud.	Ettevaatus on vajalik ning võimaluse korral on soovitatav terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine. Kinidiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud. (vt lõik 4.3).
<i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i>		
<b>Bepridiil</b>	REYATAZ'i ei tohi kasutada koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ning millel on kitsas terapeutiline indeks.	Kasutamine koos bepridiiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
<b>Diltiaseem 180 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Diltiaseem AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiaseem C <sub>max</sub> : ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiaseem C <sub>min</sub> : ↑142% (↑114% ↑173%)  Desatsetüül-diltiaseem AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Desatsetüül-diltiaseem C <sub>max</sub> : ↑172% (↑144% ↑203%) Desatsetüül-diltiaseem C <sub>min</sub> : ↑121% (↑102% ↑142%)  Olulist toimet atasanaviiri kontsentratsioonile ei täheldatud. Võrreldes ainult atasanaviiri kasutamisega esines PR intervalli maksimumi suurenemine. REYATAZ'i/ritonaviiri samaaegset kasutamist ei ole uuritud.  Diltiaseemi/atasanaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine.	Soovitatav on diltiaseemi algannuse vähendamine 50% koos hilisema tiitrimisega vastavalt EKG monitooringule.
<b>Verapamiil</b>	Verapamiili kontsentratsioon seerumis võib suureneada REYATAZ'i toimele CYP3A4 inhibeerimise tõttu.	Ettevaatus on vajalik verapamiili samaaegsel kasutamisel koos REYATAZ'iga.



Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>KORTIKOSTEROIDID</b>		
<p><b>Deksametasoon ja teised kortikosteroidid</b> (kõik manustamisteed)</p>	<p>Manustamine koos deksametasooni või teiste kortikosteroididega, mis indutseerivad CYP3A-d, võib põhjustada REYATAZ'i ravitoime vähenemist ning resistentsuse teket atasanaviiri ja/või ritonaviiri suhtes. Kaaluda tuleb alternatiivsete kortikosteroidide kasutamist.</p> <p>Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 indutseerimine deksametasooni poolt ja CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.</p>	<p>Manustamine koos kortikosteroididega (kõik manustamisteed), mida metaboliseeritakse CYP3A vahendusel võib, eriti pikaajalisel kasutamisel, suurendada kortikosteroidi süsteemse toime, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste supressioon, tekke riski. Kaaluda tuleb võimalikku ravist saadavat kasu võrreldes kortikosteroidide süsteemsete toimete tekke riskiga.</p> <p>Manustamisel koos kutaansete kortikosteroididega, mis on CYP3A inhibitsiooni suhtes tundlikud, lugeda kortikosteroidi ravimi omaduste kokkuvõttest seisundite või kasutusviiside kohta, mis selle süsteemset imendumist suurendavad.</p>
<p><b>Flutikasoonpropionaat intranasaalselt 50 µg 4 korda ööpäevas 7 päeva jooksul</b> (ritonaviir 100 mg kapslid kaks korda ööpäevas)</p> <p>ja</p> <p><b>inhaleeritavad/nasaalsed kortikosteroidid</b></p>	<p>Flutikasoonpropionaadi tase plasmas suureneb oluliselt, kusjuures endogeense kortisooli tase väheneb ligikaudu 86% (90% usaldusvahemik 82...89%). Flutikasoonpropionaadi inhaleerimisel võib eeldada tugevamat toimet. Süsteemseid kortikosteroidide toimeid, sealhulgas Cushing'i sündroomi ja neerupealiste supressiooni on kirjeldatud ritonaviiri ja inhaleeritavat või intranasaalselt manustatavat flutikasoonpropionaati saanud patsientidel; seda võib esineda ka teiste P450 3A raja kaudu metaboliseeruvate kortikosteroidide, nt budesoniidi puhul. Flutikasooni kõrge süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri plasmatasemele on siiani teadmata. Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine.</p> <p>REYATAZ'i (koos ritonaviiriga või ilma) kasutamine koos teiste inhaleeritavate/nasaalsete kortikosteroididega annab eeldatavalt sama toime.</p>	<p>REYATAZ'i/ritonaviiri ning nende CYP3A4 poolt metaboliseeritavate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, kui eeldatav kasu ravist ei ületa kortikosteroidide võimalikku süsteemsete toimete riski. (vt lõik 4.4).</p> <p>Tuleb kaaluda glükokortikoidide annuse vähendamist koos paiksete ja süsteemsete toimete hoolika jälgimisega või kasutada glükokortikoide, mis ei ole CYP3A4 substraadid (nt beklometasoon). Lisaks sellele tuleb glükokortikoidide ärajätmisel vähendada annust astmeliselt pika aja jooksul.</p> <p>Inhaleeritavate/nasaalsete kortikosteroidide kasutamine koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) võib suurendada inhaleeritavate/nasaalsete kortikosteroidide plasmakontsentratsiooni. Kasutada ettevaatusega. Kaaluda inhaleeritavate/nasaalsete kortikosteroidide alternatiive, eriti pikaajalisel kasutamisel.</p>

<b>Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale</b>	<b>Koostoime</b>	<b>Soovitused seoses samaaegse manustamisega</b>
<b>EREKTSIOONIHÄIRETE RAVIMID</b>		
<i>PDE5 inhibiitorid</i>		
<b>Sildenafil, tadalafil, vardenafiil</b>	Sildenafil, tadalafil ja vardenafiil metaboliseeritakse CYP3A4 kaudu. Samaaegsel kasutamisel koos REYATAZ'iga võib suurendada PDE5 inhibiitori kontsentratsioon ja sagedana PDE5-seotud kõrvaltoimed, sealhulgas hüpotensioon, nägemise muutused ja priapism. Selle koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine.	Patsiente tuleb teavitada nende võimalike kõrvaltoimete tekkest, kui PDE5 inhibiitoreid kasutatakse erektsioonihäirete raviks koos REYATAZ'iga (vt lõik 4.4). Vt ka PULMONAALNE ARTERIAALNE HÜPERTENSIOON selles tabelis täiendavaks informatsiooniks REYATAZ'i samaaegseks kasutamiseks koos sildenafiliga.
<b>GONADOTROPIINI VABASTAVA HORMOONI (GnRH) RETSEPTORI ANTAGONISTID</b>		
<b>Elagoliks</b>	Koostoime mehhanismiks on elagoliksi ekspositsiooni eeldatav suurendamine atasanaviiri ja/või ritonaviiri põhjustatud CYP3A4 inhibitsiooni korral.	Elagoliksi 200 mg manustamine kaks korda ööpäevas koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) kauem kui 1 kuu jooksul ei ole soovitatav võimalike kõrvaltoimete, nt luukao ja maksa transaminaaside aktiivsuse suurendamise riski tõttu. Mitte kasutada elagoliksi 150 mg üks kord ööpäevas koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) kauem kui 6 kuud.
<b>KINAASI INHIBIITORID</b>		
<b>Fostamatiinib</b>	Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Fostamatiinibi kasutamine koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) võib suurendada fostamatiinibi aktiivse metaboliidi R406 plasmakontsentratsiooni. Jälgida R406 ekspositsiooni toksilisuse suhtes, mis põhjustab annusega seotud kõrvaltoimeid, nt hepatotoksilisus ja neutropeenia. Vajalik võib olla fostamatiinibi annuse vähendamine.
<b>TAIMSED PRODUKTID</b>		
<b>Naistepuna (Hypericum perforatum)</b>	Naistepuna kasutamine samaaegselt koos REYATAZ'iga võib põhjustada atasanaviiri taseme olulise vähenemise plasmas. Selle põhjuseks võib olla CYP3A4 induktsioon. Terapeutilise toime kadumise oht ja resistentsuse tekkerisk (vt lõik 4.3).	REYATAZ'i samaaegne kasutamine koos naistepuna preparaatidega on vastunäidustatud.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>HORMONAALSED RASESTUMISVASTASED VAHENDID</b>		
<b>Etinüülöstradiol 25 µg + norgestimaat</b> (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)	Etinüülöstradiool AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Etinüülöstradiool C <sub>max</sub> : ↓16% (↓26% ↓5%) Etinüülöstradiool C <sub>min</sub> : ↓37% (↓45% ↓29%)  Norgestimaat AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimaat C <sub>max</sub> : ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimaat C <sub>min</sub> : ↑102% (↑77% ↑131%)  Kuigi vaid atasanaviiri kasutamisel suurenes etinüülöstradioli kontsentratsioon nii UGT kui ka CYP3A4 inhibeerimise tõttu, põhjustas atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamine etinüülöstradioli taseme vähenemist ritonaviiri indutseeriva toime tõttu.  Progestiini ekspositsiooni suurenemine võib viia sellega seotud kõrvaltoimeteni (nt insuliiniresistentsus, düslipideemia, akne ja määrimine) ning mõjutada ravisoostumust.	Kui suukaudselt manustatavaid kontratseptiive kasutatakse samaaegselt koos REYATAZ'i/ritonaviiriga, peaks suukaudne kontratseptiiv sisaldama soovitatavalt vähemalt 30 mikrogrammi etinüülöstradioli ning patsiendile tuleb selgitada kontratseptiivi selle annuse täpse järgimise vajalikkust. REYATAZ'i/ritonaviiri kombinatsiooni samaaegset kasutamist koos teiste hormonaalsete kontratseptiividega või norgestimaadi asemel teist progestogeeni sisaldava suukaudse kontratseptiiviga ei ole uuritud ning seetõttu tuleb neist hoiduda. Soovitatav on kasutada teisi usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.
<b>Etinüülöstradiol 35 µg + noretindroon</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Etinüülöstradioli AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Etinüülöstradioli C <sub>max</sub> : ↑15% (↓1% ↑32%) Etinüülöstradioli C <sub>min</sub> : ↑91% (↑57% ↑133%)  Noretindrooni AUC: ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindrooni C <sub>max</sub> : ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindrooni C <sub>min</sub> : ↑262% (↑157% ↑409%)  Progestiini ekspositsiooni suurenemine võib viia sellega seotud kõrvaltoimete tekkeni (nt insuliiniresistentsus, düslipideemia, akne ja määrimine) ning mõjutada seeläbi ravisoostumust.	
<b>LIPIIDISALDUST MUUTVAD AINED</b>		
<i>HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid</i>		
<b>Simvastatiin</b> <b>Lovastatiin</b>	Simvastatiini ja lovastatiini metabolism on väga CYP3A4 sõltuv ning manustamine koos REYATAZ'iga võib põhjustada nende kontsentratsiooni suurenemist.	Simvastatiini või lovastatiini samaaegne kasutamine koos REYATAZ'iga on vastunäidustatud müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi tekkeriski suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).

<b>Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale</b>	<b>Koostoime</b>	<b>Soovitused seoses samaaegse manustamisega</b>
<b>Atorvastatiin</b>	Müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi tekkeriski suurenemine on võimalik atorvastatiini kasutamisel, mis metaboliseerub CYP3A4 kaudu.	Atorvastatiini samaaegne kasutamine koos REYATAZ'iga ei ole soovitatav. Kui atorvastatiini kasutamine osutub hädavajalikuks, tuleb kasutada atorvastatiini võimalikult väikest annust koos ohutuse hoolika jälgimisega (vt lõik 4.4).
<b>Pravastatiin Fluvastatiin</b>	Kuigi uuringud puuduvad, võib eeldada pravastatiini või fluvastatiini ekspositsiooni suurenemist kasutamisel koos proteaasi inhibiitoriga. Pravastatiin ei metaboliseeru CYP3A4 kaudu. Fluvastatiin metaboliseerub osaliselt CYP2C9 kaudu.	Vajalik on ettevaatus.
<i>Teised lipiidisisaldust muutvad ained</i>		
<b>Lomitapiid</b>	Lomitapiid on väga CYP3A4 metabolismist sõltuv ja REYATAZ'i koos ritonaviiriga koosmanustamisel võib kontsentratsioon suurenedada.	Lomitapiidi ja REYATAZ'i koos ritonaviiriga koosmanustamine on vastunäidustatud võimaliku transaminaaside aktiivsuse olulise tõusu ja hepatotoksilisuse tõttu (vt lõik 4.3).
<b>INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID</b>		
<b>Salmeterool</b>	Kasutamisel koos REYATAZ'iga võib suurenedada salmeterooli kontsentratsioon ja sageneda salmeterooliga seotud kõrvaltoimed.  Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Salmeterooli kasutamine koos REYATAZ'iga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
<b>OPIOIDID</b>		
<b>Buprenorfiin, üks kord ööpäevas, püsiv säilitusannus</b> (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)	Buprenorfiin AUC: ↑67% Buprenorfiin C <sub>max</sub> : ↑37% Buprenorfiin C <sub>min</sub> : ↑69%  Norbuprenorfiin AUC: ↑105% Norbuprenorfiin C <sub>max</sub> : ↑61% Norbuprenorfiin C <sub>min</sub> : ↑101%  Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 ja UGT1A1 inhibeerimine. Ei mõjuta oluliselt atasanaviiri kontsentratsiooni (kui seda manustatakse koos ritonaviiriga).	Samaaegne kasutamine koos REYATAZ'i ja ritonaviiriga eeldab sedatsiooni ja kognitiivse funktsiooni kliinilist jälgimist. Vajalik võib olla buprenorfiini annuse vähendamine.
<b>Metadoon, püsiv säilitusannus</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Ei täheldatud olulist mõju metadooni kontsentratsioonile. Arvestades et ritonaviiri väikesed annused (100 mg kaks korda ööpäevas) ei näidanud olulist mõju metadooni kontsentratsioonile, ei saa nende andmete põhjal eeldada koostoimeid metadooni manustamisel koos REYATAZ'iga.	Metadooni manustamisel koos REYATAZ'iga ei ole annuse kohandamine vajalik.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>PULMONAALNE ARTERIAALNE HÜPERTENSIOON</b>		
<i>PDE5 inhibiitorid</i>		
<b>Sildenafil</b>	Kasutamisel koos REYATAZ'iga võib suureneeda PDE5 inhibiitori kontsentratsioon ja sagedena PDE5-seotud kõrvaltoimed.  Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks ei ole kindlaks tehtud sildenafili ja REYATAZ'i kombinatsiooni ohutut ja efektiivset annust. Sildenafilil on vastunäidustatud kasutamiseks pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks (vt lõik 4.3).
<b>SEDATIIVSE TOIMEGA RAVIMID</b>		
<i>Bensodiasepiinid</i>		
<b>Midasolaam Triasolaam</b>	Midasolaam ja triasolaam metaboliseeritakse ulatuslikult CYP3A4 kaudu. Manustamine koos REYATAZ'iga võib põhjustada nende bensodiasepiinide kontsentratsiooni ulatusliku suurenemise. Ravimite koostoime uuringuid REYATAZ'i ja bensodiasepiinide koosmanustamise kohta ei ole läbi viidud. CYP3A4 inhibiitorite andmete alusel võib oletada, et midasolaami kontsentratsioon plasmal on midasolaami suukaudsel manustamisel oluliselt kõrgem. Midasolaami samaaegsel parenteraalsel manustamisel koos proteaasi inhibiitoritega esines midasolaami plasmataseme 3- kuni 4-kordne suurenemine.	REYATAZ'i manustamine koos triasolaami või suukaudselt kasutatava midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), ettevaatus on vajalik ka REYATAZ'i ja parenteraalse midasolaami kasutamisel. Kui REYATAZ'i kasutatakse koos parenteraalse midasolaamiga, peab see toimuma intensiivravi palatis või tingimustes, kus on võimalik hoolikas kliiniline jälgimine ning on tagatud meditsiiniline abi hingamishäirete ja/või prolungeeritud sedatsiooni korral. Kaaluda tuleb midasolaami annuse kohandamist, eriti kui midasolaami manustatakse rohkem kui üks annus.

*Ritonaviiri ärajätmise korral soovitatakse atasanaviiri võimendatud raviskeemist (vt lõik 4.4)*

Ravimkoostoimete kohta kehtivad samad soovitused, ainult et:

- soovitatav ei ole koosmanustamine tenofoviiri, karbamasepiini, fenütoiini, fenobarbitaali, prootonpumba inhibiitorite ja buprenorfiiniga.
- manustamine koos famotidiiniga ei ole soovitatav, ent kui see on vajalik, tuleb atasanaviiri ilma ritonaviiritä manustada kas 2 tundi pärast või 12 tundi enne famotidiini. Famotidiini üksikannus ei tohi ületada 20 mg ja ööpäevane koguanus 40 mg.
- tuleb arvesse võtta, et
  - apiksabaani, dabigatraani või rivaroksabaani ja REYATAZ'i ilma ritonaviiritä koosmanustamine võib mõjutada apiksabaani, dabigatraani või rivaroksabaani kontsentratsioone
  - vorikonasooli manustamine koos REYATAZ'iga ilma ritonaviiritä võib mõjutada atasanaviiri kontsentratsiooni;
  - flutikasooni manustamine koos REYATAZ'iga ilma ritonaviiritä võib viia flutikasooni kontsentratsiooni suurenemiseni võrreldes ainult flutikasooni manustamisega;
  - suukaudse kontratseptiivi manustamisel koos REYATAZ'iga ilma ritonaviiritä on soovitatav, et suukaudne kontratseptiiv ei sisaldaks üle 30 µg etüüülöstradioli;
  - lamotrigiini annuse kohandamine ei ole vajalik.

*Lapsed*

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Rasedatelt saadud mõõdukate andmete (300...1000 raseduse kohta) põhjal ei ole atasanaviiril väärarenguid põhjustavat toksilisust. Loomuuringud ei ole näidanud toksilisust reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). REYATAZ'i koos ritonaviiriga võib kasutada raseduse ajal vaid juhul, kui oodatav kasu ületab võimalikud ohud.

Kliinilises uuringus AI424-182 manustati 41-le rasedale naisele raseduse teise või kolmanda trimestri ajal REYATAZ'i/ritonaviiri (300/100 mg või 400/100 mg) koos zidovudiini/lamivudiiniga. Kuuel naisel kahekümnest (30%) REYATAZ'i/ritonaviiri 300/100 mg ja 13 naisel 21-st (62%) REYATAZ'i/ritonaviiri 400/100 mg harus tekkis 3. kuni 4. astme hüperbilirubeemia. Laktatsidoosi juhtusid uuringus AI424-182 ei esinenud.

Uuringus hinnati 40 imikut, kes said profülaktilist retroviirusvastast ravi (mis ei sisaldanud REYATAZ'i) ning olid sünni hetkel ja/või sünnijärgsed 6 kuud HIV-1 DNA testi suhtes negatiivsed. Raskusastmega 3 kuni 4 bilirubiini suurenemine esines kahekümnest imikust kolmel (15%) kes sündisid REYATAZ'i/ritonaviiri 300/100 mg saanud naistel ja neljal imikul kahekümnest (20%) kes sündisid REYATAZ'i/ritonaviiri 400/100 mg saanud naistel. Puudusid tõendused patoloogilise ikteruse esinemise kohta ning kuus last neljakümnest said selles uuringus valgusravi maksimaalselt 4 päeva jooksul. Kernikteruse tekkest vastsündinutel teateid ei olnud.

Annustamissoovitused vt lõik 4.2 ja farmakokineetika andmed vt lõik 5.2.

Ei ole teada, kas raseduse ajal manustatud REYATAZ koos ritonaviiriga võib soodustada füsioloogilist hüperbilirubineemiat ja põhjustada kernikteruse teket vastsündinutel ja imikutel. Sünnituseelsel perioodil tuleks kaaluda patsientide tõhusamat jälgimist.

### Imetamine

Atasanaviiri on leitud rinnapiimas. Vältimaks HIV-i ülekandumist lapsele soovitatakse, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

### Fertiilsus

Rottidel teostatud fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus muutis atasanaviir indlemistsükli mõjutamata paaritumist ja fertiilsust (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb informeerida, et REYATAZ'i sisaldava raviskeemi kasutamisel on esinenud pearinglust (vt lõik 4.8).

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusandmete kokkuvõte

REYATAZ'i ohutust kasutamisel kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on uuritud kontrollitud kliinilistes uuringutes 1806 täiskasvanud patsiendil, kes said 400 mg REYATAZ'i üks kord ööpäevas (1151 patsienti, keskmiselt 52 nädalat ja maksimaalselt 152 nädalat) või 300 mg REYATAZ'i koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas (655 patsienti, keskmiselt 96 nädalat ja maksimaalselt 108 nädalat).

REYATAZ'i 400 mg üks kord ööpäevas ja REYATAZ'i 300 mg koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas saanud patsientidel ilmnenud kõrvaltoimed olid samad, välja arvatud ikterus ja suurenenud üldbilirubiini sisaldus, mida esines sagedamini REYATAZ'i koos ritonaviiriga saanud patsientidel.

Ainsad kõrvaltoimed, mida kirjeldati väga sageli REYATAZ'i 400 mg kord ööpäevas või REYATAZ'i 300 mg koos 100 mg ritonaviiriga saanud patsientidel mistahes raskusastmega ja vähemalt võimaliku põhjusliku seosega uuringuravimitest, mille hulka kuulus REYATAZ ja veel üks nukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor olid iiveldus (20%), kõhulahtisus (10%) ja ikterus (13%). Patsientide hulgas, kes said 300 mg REYATAZ'i koos 100 mg ritonaviiriga, oli ikteruse esinemissagedus 19%. Enamusel juhtudest kirjeldati ikterust mõne päeva kuni mõne kuu möödudes ravi alustamisest (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on HIV infektsiooniga patsientidel, keda raviti atasanaviiriga, koos ritonaviiriga või ilma, teatatud kroonilisest neeruhaigusest. Suures prospektiivses jälgimisuuringus leiti seos kroonilise neeruhaiguse esinemissageduse suurenemise ja atasanaviir/ritonaviiri sisaldava raviskeemi kumulatiivse kasutamise vahel esialgselt normaalse neerufunktsiooniga HIV-infektsiooniga patsientidel. Seda seost täheldati sõltumatult tenofoviirdisoproksiili manustamisest. Kogu ravi vältel tuleb patsientide neerufunktsiooni regulaarselt jälgida (vt lõik 4.4).

### Kõrvaltoimete tabel

REYATAZ'i kõrvaltoimete ülevaate aluseks on andmed kliinilistest uuringutest ning turuletulekujärgselt. Esinemissageduse määramisel on kasutatud järgmist konventsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	aeg-ajalt: ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	aeg-ajalt: kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, anoreksia, söögiisu suurenemine
<i>Pühhaatrilised häired:</i>	aeg-ajalt: depressioon, desorientatsioon, ärevus, unetus, unehäired, ebatavalised unenäod
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	sage: peavalu; aeg-ajalt: perifeerne neuropaatia, minestus, amneesia, peeringlus, unisus, düsgeusia
<i>Silma kahjustused:</i>	sage: silmade kollasus
<i>Südamehäired:</i>	aeg-ajalt: <i>torsades de pointes</i> <sup>a</sup> harv: QTc intervalli pikenedamine <sup>a</sup> , ödeem, palpitatsioonid
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	aeg-ajalt: hüpertensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	aeg-ajalt: düspnoe
<i>Seedetrakti häired:</i>	sage: oksendamise, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, düspepsia; aeg-ajalt: pankreatiit, gastriit, kõhupuhitus, aftoosne stomatiit, kõhugaasid, suukuivus
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	sage: ikterus; aeg-ajalt: hepatiit, kolelitiit <sup>a</sup> , kolestaas <sup>a</sup> ; harv: hepatosplenomegalia, koletsüstiit <sup>a</sup>
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	sage: lööbed; aeg-ajalt: multiformne erüteem <sup>a,b</sup> , toksiline nahalööve <sup>a,b</sup> , ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) sündroom <sup>a,b</sup> , angioödeem <sup>a</sup> , urtikaaria, alopeetsia, pruritus; harv: Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>a,b</sup> , vesikulobulloosne lööve, ekseem, vasodilatatsioon
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	aeg-ajalt: lihaste atroofia, artralgia, müalgia; harv: müopaatia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	aeg-ajalt: neerukivid <sup>a</sup> , hematuuria, proteiinuuria, pollakisuuria, interstitsiaalne nefriit, krooniline neeruhaigus <sup>a</sup> ; harv: valu neerudes

*Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:*

aeg-ajalt: günekomastia

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:*

sage: väsimus;  
aeg-ajalt: valu rinnus, enesetunde halvenemine, palavik, astenia;  
harv: kõnnaku häired

<sup>a</sup> Nendest kõrvaltoimetest teatati turuletulekujärgselt, kusjuures esinemissagedust hinnati statistilise arvutusega, mille aluseks oli REYATAZ'i saanud patsientide arv randomiseeritud kontrollitud ja teistes kättesaadavates kliinilistes uuringutes (n = 2321).

<sup>b</sup> Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldus.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

#### Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

#### Lööve ja sellega seotud sündroomid

Lööbeid esineb tavaliselt kerge kuni mõõduka makulopapuloosse nahalööbena, mis tekib REYATAZ'i ravi esimese kolme nädala jooksul.

Teatatud on Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), multiformse erüteemi, toksiliste nahalöövete ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööbe sündroomi (DRESS) tekkest REYATAZ'i kasutanud patsientidel (vt lõik 4.4).

#### *Muutused laboratoorsete analüüsides näitajates*

Kõige sagedasemaks laborinäitajate kõrvalekaldeks REYATAZ'i ja lisaks üht või enam nukleosiidset pöördranskriptaasi inhibiitorit sisaldava kombinatsiooniga ravitud patsientidel oli üldbilirubiini tõus, mida peamiselt teatati kaudse (konjugeerimata) bilirubiini tõusuna (87% raskusaste 1, 2, 3 või 4).

Raskusastmega 3 või 4 üldbilirubiini tõusu täheldati 37% (6% raskusaste 4). Varasemat ravi saanud patsientidel, keda raviti 300 mg REYATAZ'iga üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas kestusega keskmiselt 95 nädalat, 53%-l esines 3...4 raskusastme üldbilirubiini tõus.

Varasemat ravi mittesaanud patsientidel, keda raviti 300 mg REYATAZ'iga üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas kestusega keskmiselt 96 nädalat, 48%-l esines 3. kuni 4. raskusastme üldbilirubiini tõus (vt lõik 4.4).

Teisteks märkimisväärteteks kliiniliste laborinäitajate kõrvalekalleteks (3. või 4. raskusaste) REYATAZ'i ja üht või enam nukleosiidset pöördranskriptaasi inhibiitorit sisaldanud ravi saanud  $\geq 2\%$  patsientidel olid: kreatiinkinaasi tõus (7%),alaniinaminotransferaasi / seerumi glutamaat-püruvaad-transaminaasi (ALAT/SGPT) tõus (5%), neutrofiilide vähenemine (5%), aspartaataminotransferaasi / seerumi glutamaat-oksaaloatsetaat-transaminaasi (ASAT/SGOT) tõus (3%), lipaasi tõus (3%).

Samaaegne 3...4 raskusastme ALAT/ASAT ja 3...4 raskusastme üldbilirubiini tõus esines kahel protsendil REYATAZ'iga ravitud patsientidest.



## Lapsed

Kliinilises uuringus AI424-020 said lapsed vanuses 3 kuud kuni 18 aastat ravi REYATAZ'iga (suukaudse pulbri või kapslitega) keskmiselt 115 nädalat. Ohutusprofiil oli selles uuringus üldiselt võrreldav täiskasvanutel täheldatuga. Lastel teatati esimese astme (23%) ja teise astme (1%) asümptomaatilisesest atrioventrikulaarblokaadist. Kõige sagedasemaks laboratoorse näitaja muutuseks oli REYATAZ'i saavatel lastel üldbilirubiini suurenemine ( $\geq 2,6$  korda ULN; aste 3...4), seda esines 45% patsientidest.

Kliinilistes uuringutes AI424-397 ja AI424-451 said lapsed vanuses 3 kuud kuni 11 aastat ravi REYATAZ'i suukaudse pulbriga keskmiselt 80 nädalat. Ühestki surmajuhtumist ei teatatud. Ohutusprofiil oli nendes uuringutes üldiselt võrreldav varasemates laste ja täiskasvanute uuringutes täheldatuga. REYATAZ'i suukaudset pulbrit saanud lastel kõige sagedamini teatatud laboratoorsed kõrvalekalded olid üldbilirubiini tõus ( $\geq 2,6$  korda ULN; 3. kuni 4. raskusaste; 16%) ja amülaasisisalduse suurenemine (3. kuni 4. raskusaste; 33%), mis ei olnud üldjuhul seotud pankreasega. Nendes uuringutes teatati ALAT aktiivsuse suurenemisest sagedamini lastel kui täiskasvanutel.

## Teised patsientide erirühmad

### *Kaasneva B- ja/või C-hepatiidi viirusega nakatunud patsiendid*

400 mg atasanaviiri üks kord ööpäevas saanud 1151 patsiendist 177 patsiendil oli kaasnev krooniline B- või C-hepatiit ja 300 mg atasanaviiri üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas saanud 655 patsiendist 97-l oli kaasnev krooniline B- või C-hepatiit. Kaasneva infektsiooniga patsientidel esines ravieelne transaminaaside tõus sagedamini kui patsientidel ilma kroonilise viirushepatiidita. Erinevusi bilirubiini tõusu sageduses nende ja viirushepatiidita patsientide vahel ei täheldatud. Ravi käigus ilmnenu hepatiidi või transaminaaside tõusu sagedus kaasneva infektsiooniga patsientidel oli võrreldav REYATAZ'i sisaldanud ja võrdluseks olnud raviskeemi vahel (vt lõik 4.4).

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

REYATAZ'i ägeda üleannustamise kohta inimestel on andmeid piiratud hulgal. Terved vabatahtlikud on võtnud kuni 1200 mg ühekordse annuse ilma, et oleks ilmnenu soovimatuid sümptomeid. Suuremat ravimi ekspositsiooni tinginud suuremate annuste kasutamisel võis täheldada kaudsest (mittekonjugeeritud) hüperbilirubineemiast (maksafunktsiooni näitajate muutusteta) tingitud ikterust või PR-intervalli pikenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

REYATAZ'i üleannustamise ravi peab sisaldama üldtoetavaid meetmeid, sealhulgas elutähtsate näitajate, elektrokardiogrammi (EKG) ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Imendumata atasanaviiri eemaldamiseks, kui see on näidustatud, võib kutsuda esile oksendamise või teha maoloputuse. Aitamaks eemaldada imendumata ravimit, võib manustada ka aktiivsütt. REYATAZ'i üleannustamise puhuks spetsiifilist vastumürki ei ole. Kuna atasanaviir metaboliseerub ulatuslikult maksas ning on olulisel määral seotud valkudega, on ebatõenäoline, et dialüüsist võiks olla olulist kasu selle ravimi eemaldamiseks.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AE08

#### Toimemehhanism

Atasanaviir on asapeptiidne HIV-1 proteaasi inhibiitor (PI). Atasanaviir inhibeerib selektiivselt viirus-spetsiifilise viraalse Gag-Pol proteiini valmistamist HIV-1 infitseeritud rakkudes, takistades sel viisil küpsete virionide teket ja teiste rakkude nakatumist.

*Viirustevastane toime in vitro:* atasanaviiril on HIV-1 vastane (kõik testitud tüved) ja HIV-2 vastane toime rakukultuuris.

#### **Resistentsus**

##### *Retroviirusvastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid*

Retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel, kes kliinilistes uuringutes said ravi võimendamata atasanaviiriga, on I50L asendus, vahel kombinatsioonis A71V muutusega, põhiline atasanaviiriresistentsusega seotud asendus. Resistentsus atasanaviirile varieerub 3,5...29-kordses tasemevahemikus ilma et oleks märke fenotüübilisest ristuvast resistentsusest teiste PI-de suhtes. Retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel, kes kliinilistes uuringutes said ravi võimendatud atasanaviiriga, ei täheldatud I50L asendumist ühelgi patsiendil ilma ravieelse PI asendusega. N88S asendumist on täheldatud harva patsientidel, kellel atasanaviir (kas koos või ilma ritonaviirita) on virooloogiliselt ebaõnnestunud. Kuigi esinemisel koos teiste proteaasi asendustega võib see kaasa aidata tundlikkuse vähenemisele atasanaviiri suhtes, ei põhjustanud kliinilistes uuringutes N88S mitte alati fenotüübilist resistentsust atasanaviirile ega omanud püsivat mõju kliinilisele efektiivsusele.

**Tabel 3. De novo asendused ravi mittesaanud patsientidel, kellel atasanaviiri + ritonaviiriga ravi ebaõnnestus (uuring 138, 96 nädalat)**

Sagedus	de novo PI asendused (n = 26) <sup>a</sup>
> 20%	ei ole
10-20%	ei ole

<sup>a</sup> Virooloogiliseks ebaõnnestumiseks klassifitseeritud muutunud genotüübiga patsientide arv (HIV RNA  $\geq$  400 koopiat/ml).

M184I/V asendust täheldati vastavalt 5/26 REYATAZ'i/ritonaviiri ja 7/26 lopinaviiri/ritonaviiri virooloogilise ebaõnnestumisega patsiendil.

##### *Retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanud patsiendid*

Uuringutes 009, 043 ja 045 virooloogiliseks ebaõnnestumiseks osutunud retroviirusvastast ravi saanud patsientidelt isoleeritud 100 tüvest atasanaviiri, atasanaviiri + ritonaviiri või atasanaviiri + sakvinaaviiri sisaldanud ravi ajal olid muutunud resistentseks atasanaviirile. 60-st atasanaviiri või atasanaviiri + ritonaviiriga ravitud patsiendilt isoleeritud tüvest 18 (30%) täheldati I50L fenotüüpi, mida eelnevalt kirjeldati ravi varem mittesaanud patsientidel.

**Tabel 4. De novo asendused ravi saanud patsientidel, kellel ravi atasanaviiri + ritonaviiriga ebaõnnestus (uuring 045, 48 nädalat)**

Sagedus	de novo PI asendused (n = 35) <sup>a,b</sup>
> 20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

<sup>a</sup> Viroloogiliseks ebaõnnestumiseks klassifitseeritud muutunud genotüübiga patsientide arv (HIV RNA  $\geq$  400 koopiat/ml).

<sup>b</sup> Kümmel patsiendil esines uuringu alguses fenotüübiline resistentsus atasanaviiri + ritonaviiri suhtes (taseme vahemik [FC] > 5.2). FC tundlikkus rakukultuuris loodusliku referentstüve suhtes määrati kasutades PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Mitte ükski neist *de novo* asendustest (vt tabel 4) ei ole spetsiifiline atasanaviirile ja võib näidata omandatud resistentsuse taasilnemist uuringus 045 atasanaviiri + ritonaviiri ravi saanud populatsioonil.

Retroviirusvastast ravi saanud patsientidel ilmneb resistentsus peamiselt eelnevalt kirjeldatud suurte ja väikeste proteaasi inhibiitoritele resistentsust põhjustavate mutatsioonide kogunedes.

### Kliinilised tulemused

#### *Retroviirusvastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid*

Uuring 138 on rahvusvaheline, randomiseeritud, mitte-pimendatud, paljukeskuseline, prospektiivne uuring, milles võrreldi REYATAZ'i/ritonaviiri (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) lopinaviiri/ritonaviiriga (400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas), mõlemad kasutati kombinatsioonis koos fikseeritud annuses tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas). Nädalal 48 oli nende patsientide tulemuste analüüsil, kelle HIV RNA oli < 50 koopiat/ml efektiivsus REYATAZ'i/ritonaviiri harus sarnane (*non-inferior*) võrrelduna efektiivsusega lopinaviiri/ritonaviiri harus (tabel 5).

96 ravinädala andmete analüüs näitas viirusvastase aktiivsuse kestvust (tabel 5).

**Tabel 5: Efektiivsusnäitajad uuringus 138<sup>a</sup>**

Parameeter	REYATAZ/ritonaviir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) n = 440		Lopinaviir/ritonaviir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas) n = 443	
	Nädal 48	Nädal 96	Nädal 48	Nädal 96
<b>HIV RNA &lt; 50 koopiat/ml, %</b>				
Kõik patsiendid <sup>d</sup>	78	74	76	68
Hinnanguline erinevus [95% CI] <sup>d</sup>	Nädal 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Nädal 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Protokollijärgne analüüs <sup>e</sup>	86 (n = 392) <sup>f</sup>	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Hinnanguline erinevus <sup>e</sup> [95% CI]	Nädal 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Nädal 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
<b>HIV RNA &lt; 50 koopiat/ml, % vastavalt ravi alguse näitajatele<sup>d</sup></b>				
HIV RNA < 100 000 koopiat/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
$\geq$ 100 000 koopiat/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4 arv < 50 rakku/mm <sup>3</sup>	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 kuni < 100 rakku/mm <sup>3</sup>	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 kuni < 200 rakku/mm <sup>3</sup>	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
$\geq$ 200 rakku/mm <sup>3</sup>	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)

Parameeter	REYATAZ/ritonaviir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) n = 440		Lopinaviir/ritonaviir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas) n = 443	
	<b>HIV RNA keskmine muutus ravi algusest, log<sub>10</sub> koopiat/ml</b>			
Kõik patsiendid	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
<b>CD4 keskmine muutus ravi algusest, rakku/mm<sup>3</sup></b>				
Kõik patsiendid	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
<b>CD4 keskmine muutus ravi algusest, rakku/mm<sup>3</sup> vastavalt ravi alguse näitajatele</b>				
HIV RNA < 100 000 koopiat/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 koopiat/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

<sup>a</sup> Uuringu alustamisel oli CD4 rakkude arv keskmiselt 214 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik 2 kuni 810 rakku/mm<sup>3</sup>) ja plasma HIV-1 RNA oli keskmiselt 4,94 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik 2,6 kuni 5,88 log<sub>10</sub> koopiat/ml)

<sup>b</sup> REYATAZ/RTV koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (fikseeritud annusega 300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas).

<sup>c</sup> Lopinaviir/RTV koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (fikseeritud annusega 300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas).

<sup>d</sup> Intent-to-treat analüüs, puudunud väärtused võrdsustati ravi ebaõnnestumisega.

<sup>e</sup> Protokollijärgne analüüs: välja on arvatud mittelõpetanud ja patsiendid, kellel esines olulisi kõrvalekaldeid protokollist.

<sup>f</sup> analüüsis arvestatud patsientide arv.

*Andmed ritonaviiri ärajätmisest atasanaviiri võimendatud raviskeemist (vt ka lõik 4.4)*

#### Uuring 136 (INDUMA)

Avatud randomiseeritud võrdlusuuringus saavutati pärast 26...30-nädalast induktsioonfaasi (REYATAZ 300 mg + ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas ning kaks NRTI-d) võimendamata REYATAZ'i 400 mg üks kord ööpäevas ja kahe NRTI kasutamisel 48-nädalase säilitusfaasi jooksul (n = 87) sarnane viirusevastane toime nagu REYATAZ'i + ritonaviiri ja kahe NRTI kasutamisel (n = 85) HIV-infektsiooniga isikutel, kellel oli HIV replikatsioon täielikult alla surutud, mida hinnati patsientide protsendi järgi, kellel oli HIV RNA < 50 koopiat/ml: võimendamata REYATAZ'i ja kahe NRTI puhul oli see 78% ning REYATAZ'i + ritonaviiri ja kahe NRTI kasutamisel 75%.

Üheteistkümmel isikul (13%) võimendamata REYATAZ'i rühmas ja kuuel isikul (7%) REYATAZ'i + ritonaviiri rühmas tekkis viiruse hulga suurenemine. Neljal isikul võimendamata REYATAZ'i rühmas ja kahel isikul REYATAZ'i + ritonaviiri rühmas oli säilitusfaasi jooksul HIV RNA > 500 koopiat/ml. Ühelgi isikul kummaski rühmas ei tekkinud resistentsust proteaasi inhibiitorite suhtes. M184V asendus pöördtranskriptaasis, mis põhjustab resistentsust lamivudiini ja emtritsitabiini suhtes, leiti kahel isikul võimendamata REYATAZ'i rühmas ja ühel isikul REYATAZ'i + ritonaviiri rühmas.

Võimendamata REYATAZ'i rühmas esines vähem ravi katkestamisi (1 vs. 4 isikut REYATAZ'i + ritonaviiri rühmas). Võimendamata REYATAZ'i rühmas esines vähem hüperbilirubineemiat ja ikterust kui REYATAZ'i + ritonaviiri rühmas (vastavalt 18 ja 28 isikut).

#### *Retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanud patsiendid*

Uuring 045 on randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, milles REYATAZ/ritonaviiri (300/100 mg üks kord ööpäevas) ja REYATAZ/sakvinaaviiri (400/1200 mg üks kord ööpäevas) võrreldi lopinaviiri + ritonaviiri kombinatsioonpreparaadiga (fikseeritud annusega 400/100 mg kaks korda ööpäevas), kõiki neid võeti kombinatsioonis tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (vt lõigud 4.5 ja 4.8) ja ühe nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga, ning uuring viidi läbi patsientidel, kellel kaks või enam raviskeemi, mis sisaldasid vähemalt üht proteaasi inhibiitorit, nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit ja mitte-nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit, olid viroloogiliselt ebaõnnestunud. Randomiseeritud patsientidel oli eelneva retroviirusvastase ravi keskmine pikkus 138 nädalat proteaasi inhibiitoriga, 281 nädalat nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga ja 85 nädalat mittenukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitoriga. Uuringut alustades sai 34% patsiente proteaasi inhibiitorit ja 60% mitte-nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit. Neli või enam proteaasi inhibiitori asendumisest L10, M46, I54, V82, I84 ja L90 esines 15-l patsiendil 120-st (13%) REYATAZ'i + ritonaviiri harus

ning 17-l 123-st (14%) lopinaviiri + ritonaviiri harus. Vähema kui kahe nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori asendumisega tüvi esines 32% uuringu patsientidest.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli keskmine HIV RNA muutus ravieelsest keskmiselt 48-ks ravinädalaks (tabel 6).

**Tabel 6: Efektiivsusnäitajad nädalal 48<sup>a</sup> ja nädalal 96 (uuring 045)**

Parameeter	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/ 100 mg üks kord ööpäevas) n = 120		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/ 100 mg kaks korda ööpäevas) n = 123		Keskmine ajaline muutus ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI <sup>d</sup> ]	
	Nädal 48	Nädal 96	Nädal 48	Nädal 96	Nädal 48	Nädal 96
<b>HIV RNA keskmine muutus ravi algusest, log<sub>10</sub> koopiat/ml</b>						
Kõik patsiendid	-1,93 (n = 90 <sup>e</sup> )	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
<b>HIV RNA &lt; 50 koopiat/ml, %<sup>f</sup> (ravivastusega/hinnangusse võetav)</b>						
Kõik patsiendid	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>HIV RNA &lt; 50 koopiat/ml vastavalt ravi alguse PI asendusele,<sup>f, g</sup> % (ravivastusega/hinnangusse võetav)</b>						
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
<b>CD4 keskmine muutus ravi algusest, rakku/mm<sup>3</sup></b>						
Kõik patsiendid	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

<sup>a</sup> Ravi alguses oli CD4 rakkude keskmine arv 337 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik: 14 kuni 1543 rakku/mm<sup>3</sup>) ja plasma HIV-1 RNA keskmine tase oli 4,4 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik: 2,6 kuni 5,88 log<sub>10</sub> koopiat/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (fikseeritud annusega 300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas).

<sup>c</sup> LPV/RTV koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (fikseeritud annusega 300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas).

<sup>d</sup> Usaldusvahemik.

<sup>e</sup> Hinnangusse võetud patsientide arv.

<sup>f</sup> *Intent-to-treat* analüüs, puudunud väärtused võrdsustati ravi ebaõnnestumisega. Ravivastuse saanud patsiendid LPV/RTV rühmas, kes lõpetasid ravi enne 96. nädalat, on 96. nädala analüüsist välja arvatud. Patsientide osakaal kellel HIV RNA < 400 koopiat/ml oli 53% ja 43% ATV/RTV rühmas ning 54% ja 46% LPV/RTV rühmas vastavalt nädalatel 48 ja 96.

<sup>g</sup> Näidatud asendused hõlmavad kõiki muudatusi positsioonides L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, ja L90 (0...2, 3, 4 või rohkem) ravi alguses.

NA = ei kohaldata.

48-nädalase raviga olid keskmised muutused HIV RNA tasemes sarnased (samaväärsed) REYATAZ'i + ritonaviiri ja lopinaviiri + ritonaviiri rühmas. Väärtused olid püsivad erinevates analüüsides (saavutatud erinevus 0,11; 97,5% usaldusvahemik [-0,15; 0,36]). Kui analüüsis arvestati ainult ravi saanud patsiente, jättes arvestamata puudunud väärtused, oli patsientide protsent HIV RNA tasemega < 400 koopiat/ml (< 50 koopiat/ml) REYATAZ'i + ritonaviiri rühmas ja lopinaviiri + ritonaviiri rühmas vastavalt 55% (40%) ja 56% (46%).

HIV RNA keskmine muutus 96. nädalal REYATAZ'i + ritonaviiri ja lopinaviiri + ritonaviiri rühmas tõestas uuritava ravimi samaväärsust uuringu lõpetanud patsientidel. Sarnased tulemused saadi ka ravikavatsuse alusel tehtud analüüsis, kui patsiendi lõpliku ravitulemusena arvestati viimast teostatud mõõtmist. Ravivastuse saanud patsientide hulgas, välja arvatud juhud, kui andmed puudusid, moodustasid patsiendid, keda raviti REYATAZ'i + ritonaviiriga ja HIV RNA oli < 400 koopiat/ml (< 50 koopiat/ml), proportsionaalselt 84% (72%) ning lopinaviiri + ritonaviiri puhul 82% (72%). Oluline on märkida, et 96 nädala analüüsi põhjal jätkas ravi 48% patsientidest.

REYATAZ + sakvinaaviir näis olevat inferioorne võrreldes lopinaviir + ritonaviir haruga.

### Lapsed

REYATAZ'i farmakokineetika, ohutuse, talutavuse ja efektiivsuse hinnangud põhinevad avatud mitmekeskuselisel kliinilisel uuringust AI424-020, milles osalesid patsiendid vanuses 3 kuust kuni 21 aastani. Kokku said selles uuringus 182 last (81 retroviirusvastast ravi mittesaanud ja 101 retroviirusvastast ravi saanud last) REYATAZ'i (kapsleid või pulbrit) üks kord ööpäevas, koos ritonaviiriga või ilma, kombinatsioonis kahe NRTI-ga.

Sellest uuringust saadud kliinilised andmed on ebapiisavad, et soovitada atasanaviiri kasutamist (kas koos või ilma ritonaviiriga) lastele vanuses alla 6 aasta.

Tabelis 7 on toodud efektiivsuse andmed nende 41 lapse kohta vanuses 6 kuni 18 aastat, kes said REYATAZ'i kapsleid koos ritonaviiriga. Ravi mittesaanud laste keskmine CD4 rakkude arv ravi alguses oli 344 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik: 2 kuni 800 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine HIV-1 RNA plasmas ravi alguses oli 4,67 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik: 3,70 kuni 5,00 log<sub>10</sub> koopiat/ml). Ravi saanud laste keskmine CD4 rakkude arv ravi alguses oli 522 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik: 100 kuni 1157 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine HIV-1 RNA plasmas ravi alguses oli 4,09 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik: 3,28 kuni 5,00 log<sub>10</sub> koopiat/ml).

**Tabel 7: Efektiivsusnäitajad (lapsed vanuses 6 aastast kuni 18 aastani) nädalal 48 (uuring AI424-020)**

Parameeter	Ravi mittesaanud REYATAZ kapslid/ritonaviir (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) n = 16	Ravi saanud REYATAZ kapslid/ritonaviir (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) n = 25
<b>HIV RNA &lt; 50 koopiat/ml, %<sup>a</sup></b>		
Kõik patsiendid	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNA &lt; 400 koopiat/ml, %<sup>a</sup></b>		
Kõik patsiendid	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>CD4 keskmine muutus ravi algusest, rakku/mm<sup>3</sup></b>		
Kõik patsiendid	293 (n = 14 <sup>b</sup> )	229 (n = 14 <sup>b</sup> )
<b>HIV RNA &lt; 50 koopiat/ml vastavalt ravi alguse PI asendusele, % (ravivastusega/hinnangusse võetav<sup>d</sup>)</b>		
0...2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

<sup>a</sup> Intent-to-treat analüüs, puudunud väärtused võrdsustati ravi ebaõnnestumisega.

<sup>b</sup> Hinnangusse võetud patsientide arv.

<sup>c</sup> PI oluline L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI vähene: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>d</sup> Sealhulgas patsiendid ravi alguse resistentsuse andmetega.

NA = ei kohaldata.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Atasanaviiri farmakokineetikat on uuritud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja HIV-infektsiooniga patsientidel, kusjuures nende kahe rühma vahel täheldati olulisi erinevusi. Atasanaviiri farmakokineetika on pigem mittelineaarne.

*Imendumine:* HIV-positiivsetel patsientidel teostatud uuringus (n = 33, kombineeritud uuringud) saadi 300 mg REYATAZ'i üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas korduval manustamisel koos toiduga atasanaviiri C<sub>max</sub>-i geomeetriline keskmine (CV%) 4466 (42%) ng/ml ning C<sub>max</sub>-i saavutamiseks kulunud aeg oli ligikaudu 2,5 tundi. Atasanaviiri C<sub>min</sub> ja AUC geomeetrilised keskmised (CV%) olid vastavalt 654 (76%) ng/ml ja 44185 (51%) ng•h/ml.

HIV-infektsiooniga patsientidel (n = 13) saadi REYATAZ'i korduval manustamisel annuses 400 mg (ilma ritonaviirita) üks kord ööpäevas koos toiduga geomeetriliseks keskmiseks (CV%) atasanaviiri  $C_{max}$  väärtuseks 2298 (71) ng/ml; maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg oli ligikaudu 2,0 tundi. Atasanaviiri  $C_{min}$  ja AUC geomeetrilised keskmised (CV%) olid vastavalt 120 (109) ng/ml ja 14874 (91) ng•h/ml.

Toidu mõju: REYATAZ'i ja ritonaviiri manustamine koos toiduga optimeerib atasanaviiri biosaadavust. REYATAZ'i 300 mg ja ritonaviiri 100 mg ühekordse annuse manustamine koos kerge einega andis atasanaviiri AUC 33% suurenemise ja nii  $C_{max}$  kui ka 24 tunni kontsentratsiooni 40% suurenemise võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Manustamine koos rasvarikka toiduga ei mõjutanud atasanaviiri AUC-d võrrelduna manustamisega tühja kõhuga ja  $C_{max}$  oli 11% väärtusest, mis saadi manustamisel tühja kõhuga. Manustamisel koos rasvarikka toiduga suurenes 24 tunni kontsentratsioon ligikaudu 33% pikenenud imendumise tõttu;  $T_{max}$ -i mediaan suurenes 2,0 tunnilt 5,0 tunnini. REYATAZ'i manustamine koos ritonaviiriga kas kerge või rasvarikka einega vähendas AUC ja  $C_{max}$  varieeruvuskoeffitsienti ligikaudu 25% võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Vähendamaks varieeruvust ja parandamaks biosaadavust tuleb REYATAZ'i võtta söögi ajal.

*Jaotumine:* atasanaviir seondub kontsentratsioonivahemikus 100...10 000 ng/ml umbes 86% ulatuses inimese seerumi valkudega. Atasanaviir seondub nii happelise alfa-1-glükoproteiini (AAG) kui ka albumiiniga samasuguses ulatuses (vastavalt 89% ja 86% 1000 ng/ml juures). Üks kord ööpäevas 400 mg atasanaviiri korduvate annuste manustamisel koos kerge einega 12 nädala kestel HIV-infektsiooniga patsientidele oli atasanaviir määratav ka liikvoris ja spermas.

*Biotransformatsioon:* inimesel ja *in vitro* uuringutes inimese maksa mikrosoomidega on näidatud, et atasanaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A4 isosüümi vahendusel oksügeniseeritud metaboliitideks. Metaboliidid erituvad seejärel sapiga nii vaba kui ka glükuroniid-metaboliidina. Täiendavad vähemolulised metaboolsed rajad on N-dealküleerimine ja hüdroolüüs. Plasmas on kirjeldatud kahte atasanaviiri ebaolulist metaboliiti. Kumbki neist ei evi *in vitro* viirusvastast toimet.

*Eritumine:* pärast 400 mg  $^{14}C$ -atsanaviiri ühekordse annuse manustamist oli 79% ja 13% kogu radioaktiivsusest määratav vastavalt väljaheites ja uriinis. Muutumatu ravimi osatähtsus väljaheites ja uriinis oli vastavalt 20% ja 7% manustatud annusest. Muutumatu ravimi keskmine eritumine uriiniga oli 7% pärast 800 mg manustamist üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul. HIV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel (n = 33, kombineeritud uuringud) oli annustevahelise intervalli tasakaaluseisundis keskmine poolväärtusaeg 12 tundi pärast 300 mg manustamist päeviti 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos kerge einega.

### Erinevad patsientide rühmad

*Neerupuudulikkus:* tervetel uuringusubjektidel eritub umbes 7% atasanaviiri manustatud annusest neerude kaudu muutumatu kujul. Farmakokineetilisi andmeid ei ole REYATAZ'i manustamisest koos ritonaviiriga neerupuudulikkusega patsientidele. REYATAZ'i (ilma ritonaviirita) on uuritud raske neerupuudulikkusega täiskasvanud patsientidel (n = 20) korduva annusega 400 mg üks kord ööpäevas, sealhulgas ka hemodialüüsi saavatel patsientidel. Kuigi neis uuringutes olid mõned piirangud (nt ei uuritud seostumata ravimi kontsentratsioone), ilmnis hemodialüüsi saavatel patsientidel farmakokineetiliste parameetrite vähenemine 30% kuni 50% võrrelduna normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Selle vähenemise mehhanism ei ole teada (vt lõigud 4.2 ja 4.4)

*Maksakahjustus:* atasanaviir metaboliseerub ja elimineerub peamiselt maksa vahendusel. REYATAZ'i (ilma ritonaviirita) on uuritud mõõduka kuni raske maksakahjustusega täiskasvanud isikutel (14 kuulusid Child-Pugh klassi B ja 2 Child-Pugh klassi C) pärast ühekordse 400 mg annuse manustamist. Keskmine  $AUC_{(0-\infty)}$  oli 42% suurem maksafunktsiooni häirega patsientidel kui tervetel isikutel. Atasanaviiri keskmine poolväärtusaeg maksakahjustusega isikutel oli 12,1 tundi võrreldes 6,4 tunniga tervetel isikutel. Maksakahjustuse mõju atasanaviiri farmakokineetikale pärast 300 mg annuse manustamist koos ritonaviiriga ei ole uuritud. Atasanaviiri kontsentratsioon manustatuna nii koos kui ilma ritonaviirita arvatakse suurenevat, kui seda manustatakse keskmise või raske maksatalitluse häirega patsiendile (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

*Vanus/sugu:* atasanaviiri farmakokineetika uuring on teostatud 59 tervel mees- ja naissoost isikul (29 noort, 30 eakat). Vanusest või soost sõltuvaid kliiniliselt olulisi erinevusi farmakokineetikas ei täheldatud.

*Rass:* kliiniliste uuringute II faasis osalenute populatsiooni farmakokineetika analüüsil ei sedastatud rassist sõltuvaid erinevusi atasanaviiri farmakokineetikas.

*Rasedus:*

REYATAZ kapsleid koos ritonaviiriga saanud HIV nakkusega rasedate naiste farmakokineetika andmed on toodud tabelis 8.

**Tabel 8: Tasakaaluseisundi farmakokineetika atasanaviiri kasutamisel koos ritonaviiriga HIV nakkusega rasedatel naistel**

Farmakokineetiline parameeter	atasanaviir 300 mg koos ritonaviiriga 100 mg		
	2. trimester (n = 9)	3. trimester (n = 20)	sünnitusjärgsel <sup>a</sup> (n = 36)
$C_{max}$ ng/ml Geomeetriline keskmine (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Geomeetriline keskmine (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
$C_{min}$ ng/ml <sup>b</sup> Geomeetriline keskmine (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

<sup>a</sup> Atasanaviiri tippkontsentratsiooni ja AUC väärtused olid ligikaudu 26...40% kõrgemad sünnitusjärgsel perioodil (4...12 nädalat) võrreldes sellega, mida täheldati varasemalt HIV-nakkusega mitterasedatel patsientidel. Atasanaviiri plasmakontsentratsiooni miinimumid olid sünnitusjärgsel perioodil ligikaudu 2 korda kõrgemad sellest, mida täheldati varasemalt HIV-nakkusega mitterasedatel patsientidel.

<sup>b</sup>  $C_{min}$  on kontsentratsioon 24 tundi pärast manustamist.

*Lapsed*

Noorematel lastel on suundumus veidi suuremale kliirensile arvestatuna kehakaalu kohta. Selle tulemusena on täheldatav suurem erinevus maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni vahel, kuid soovitatavate annuste kasutamisel on lastel oodata sarnaseid geomeetrilisi keskmisi atasanaviiri ekspositsiooni väärtusi ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  ja AUC) nagu on täheldatud täiskasvanutel.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirtel, rottidel ja koertel teostatud korduvtoksilisuse uuringutes piirdusid atasanaviirist sõltuvad ilmingud üldiselt maksaga ja ilmnesid üldiselt minimaalse kuni vähesel määral bilirubiini ja maksaensüümide tõusu, maksarakkude vakuolisaatsiooni ja hüpertroofia ning ainult emastel hiirtel ka üksikute maksarakkude nekroosina. Maksamuutustega seostuvad muutused hiirtel (isastel), rottidel ja koertel ilmnesid süsteemse ekspositsiooni korral, mis on vähemalt võrdne inimesel saadavaga kui 400 mg manustatakse üks kord ööpäevas. Atasanaviiri ekspositsioon, mis emastel hiirtel põhjustas üksikute maksarakkude nekroosi oli 12 kordne võrreldes ekspositsiooniga, mis saadakse 400 mg manustamisel inimesele üks kord ööpäevas. Seerumi kolesterooli ja glükoosisisaldus minimaalne kuni vähene suurenemine esines rottidel kuid mitte hiirtel ega koertel.

*In vitro* uuringutes inimese kloonitud südamerakkude kaaliumikanalid (hERG) inhibeeritakse 15% ulatuses atasanaviiri kontsentratsiooni (30  $\mu$ M) juures, mis vastab 30-kordsele vaba ravimi kontsentratsioonile  $C_{max}$  juures inimesel. Uuringus jänes Purkinje kiududega suurendas sarnane atasanaviiri kontsentratsioon toime võimalikku kestust (APD<sub>90</sub>) 13% võrra. Muutused elektrokardiograafias (siinusbradükardia, PR-intervalli pikenemine, QT-intervalli pikenemine ja QRS-kompleksi laienemine) esinesid ainult esialgses 2 nädalat kestnud suukaudse toksilisuse uuringus koertel. Järgnevatel 9 kuud kestnud toksilisuse uuringutes koertel ei täheldatud ravimist sõltuvaid elektrokardiograafilisi muutusi. Nende mittekliiniliste andmete kliiniline tähendus ei ole selge. Ravimi



võimalikku mõju inimese südamele ei saa välistada (vt lõigud 4.4 ja 4.8). PR aja pikenedes võimalusega tuleks arvestada üleannustamise korral (vt lõik 4.9).

Rottidel teostatud fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus muutis atasanaviir indlemistsüklit mõjutamata paaritumist ja fertiilsust. Rottidel ja jänestel ei täheldatud teratogeenset toimet ka tiinele loomale toksiliste annuste juures. Tiinetel jänestel täheldati ulatuslikke mao- ja soolekahjustusi surnud või surevatel isenditel kui manustati 2 ja 4 korda kõrgeimat manustatavat annust otsustavas embrüoarengu uuringus. Rottide pre- ja postnataalse arengu hindamisel tingis atasanaviir mööduva poegade kehakaalu alanemise emale toksiliste annuste manustamisel. Atasanaviiri süsteemne ekspositsioon emasloomale toksilise annuse juures oli vähemalt võrdne või veidi kõrgem kui see, mis saadakse inimesele 400 mg manustamisel üks kord ööpäevas.

Atasanaviir ei avaldanud toimet Ames'i pöördmutatsiooni testis, kuid indutseeris *in vitro* kromosoomide aberratsioone nii metaboolse aktivatsiooni puudumisel kui olemasolul. Atasanaviir ei indutseerinud rottidel *in vivo* mikrotoumade teket luuüdis, DNA kahjustust duodeenumis (*comet* test) või kavandamata DNA parandusi maksas plasma ja koe kontsentratsiooni juures, mis ületas *in vitro* klastogeense.

Hiirtel ja rottidel teostatud pikaajalises kartsinogeensuse uuringus märgati ainult emastel hiirtel healoomuliste maksaadenoomide sagenemist. Healoomulise maksaadenoomi sagenemine emastel hiirtel oli tõenäoliselt sekundaarne maksa tsütotoksilistele muutusele, mis avaldusid üksikute rakkude nekroosina ja arvatakse olevat mitte asjasse puutuv inimestele mõeldud terapeutilise ekspositsiooni juures. Rottidel ega isastel hiirtel ei esinenud tuumorit tekitavat toimet.

Atasanaviir suurendas veise sarvkesta hägusust *in vitro* silmaärrituse uuringus viidates, et see võib ärritada silma sellega otsese kokkupuute korral.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### REYATAZ 100 mg kõvakapslid

Kapsli sisu: krospovidoon, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat

Kapsli kest: želatiin, indigokarmiin (E132) ja titaandioksiid (E171)

Sinise tindi koostises on šellak, propüleenglükool, ammoniumhüdroksiid ja indigokarmiin (E132)  
Valge tindi koostises on šellak, titaandioksiid (E171), ammoniumhüdroksiid, propüleenglükool ja simetikoon

#### REYATAZ 150 mg kõvakapslid

Kapsli sisu: krospovidoon, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat

Kapsli kest: želatiin, indigokarmiin (E132) ja titaandioksiid (E171)

Sinise tindi koostises on šellak, propüleenglükool, ammoniumhüdroksiid ja indigokarmiin (E132)

Valge tindi koostises on šellak, titaandioksiid (E171), ammoniumhüdroksiid, propüleenglükool ja simetikoon

#### REYATAZ 200 mg kõvakapslid

Kapsli sisu: krospovidoon, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat

Kapsli kest: želatiin, indigokarmiin (E132) ja titaandioksiid (E171)

Valge tindi koostises on šellak, titaandioksiid (E171), ammoniumhüdroksiid, propüleenglükool ja simetikoon

#### REYATAZ 300 mg kõvakapslid

Kapsli sisu: krospovidoon, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat

Kapsli kest: želatiin, punane raudoksiid, must raudoksiid, kollane raudoksiid, indigokarmiin (E132) ja titaandioksiid (E171)

Valge tindi koostises on šellak, titaandioksiid (E171), ammoniumhüdroksiid, propüleenglükool ja simetikoon

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### REYATAZ 100 mg kõvakapslid

Pakendis on üks kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) purk polüpropüleenist lapsekindla korgiga. Igas purgis on 60 kõvakapslit.

Igas karbis on 60 x 1 kapslit; 10 blistrit milles 6 x 1 kapslit perforeeritud Alu/Alu annuseliselt jaotatud blistris.

#### REYATAZ 150 mg kõvakapslid

Pakendis on üks kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) purk polüpropüleenist lapsekindla korgiga. Igas purgis on 60 kõvakapslit.

Igas karbis on 60 x 1 kapslit; 10 blistrit milles 6 x 1 kapslit perforeeritud Alu/Alu annuseliselt jaotatud blistris.

#### REYATAZ 200 mg kõvakapslid

Pakendis on üks kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) purk või kolm kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) purki polüpropüleenist lapsekindla korgiga. Igas purgis on 60 kõvakapslit.

Igas karbis on 60 x 1 kapslit; 10 blistrit milles 6 x 1 kapslit perforeeritud Alu/Alu annuseliselt jaotatud blistris.

#### REYATAZ 300 mg kõvakapslid

Pakendis on üks kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) purk või kolm kõrge tihedusega polüetüleenist (HDPE) purki polüpropüleenist lapsekindla korgiga. Igas purgis on 30 kõvakapslit.

Igas karbis on 30 x 1 kapslit; 5 blistrit milles 6 x 1 kapslit perforeeritud Alu/Alu annuselisel jaotatud blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/03/267/001-006; 008-011

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02. märts 2004  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. veebruar 2009

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REYATAZ 50 mg suukaudne pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike 1,5 g suukaudse pulbriga sisaldab 50 mg atasanaviiri (sulfaadina).

Tedaolevat toimet omav abiaine: 63 mg aspartaami; 1305,15 mg sahharoosi kotikese (1,5 g suukaudse pulbri) kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudne pulber

Valkjas kuni kahvatukollane pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

REYATAZ'i suukaudne pulber manustatuna koos väikese annuse ritonaviiriga on näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega HIV-1-nakkusega laste raviks, kes on vähemalt 3 kuu vanused ja kaaluvad vähemalt 5 kg (vt lõik 4.2).

Täiskasvanud patsientidelt saadud viroloogiliste ja kliiniliste andmete alusel ei ole eeldatavasti kasu mitmele proteaasi inhibiitorile ( $\geq 4$  PI mutatsioonid) resistentsete viirusetüvedega patsientidele. Otsus REYATAZ'i valikuks peab põhinema eelnevalt retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanute ja laste viirusresistentsuse määramisel ja varasemal ravil (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada vaid HIV-infektsiooni ravi alal kogenud arst.

#### Annustamine

*Lapsed (vähemalt 3 kuu vanused ja kehakaaluga vähemalt 5 kg)*

Tabelis 1 toodud atasanaviiri ja ritonaviiri annused lastele põhinevad kehakaalul. REYATAZ'i suukaudset pulbrit peab võtma koos ritonaviiriga ja seda tuleb võtta koos toiduga.

**Tabel 1: REYATAZ'i suukaudse pulbri ja ritonaviiri annused lastele<sup>a</sup> (vanuses vähemalt 3 kuud ja kehakaaluga vähemalt 5 kg)**

Kehakaal (kg)	REYATAZ'i üks kord ööpäevas manustatav annus	Ritonaviiri üks kord ööpäevas manustatav annus
vähemalt 5 kuni alla 15	200 mg (4 kotikest <sup>b</sup> )	80 mg <sup>c</sup>
vähemalt 15 kuni alla 35	250 mg (5 kotikest <sup>b</sup> )	80 mg <sup>c</sup>
vähemalt 35	300 mg (6 kotikest <sup>b</sup> )	100 mg <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Laste puhul kehtivad samasugused soovitusel samaaegselt kasutatavate prootonpumba inhibiitorite ja H<sub>2</sub>-retseptori antagonistide manustamise aja ja maksimaalsete annuste kohta nagu täiskasvanutel (vt lõik 4.5).

<sup>b</sup> Üks kotike sisaldab 50 mg atasanaviiri.

<sup>c</sup> Ritonaviiri suukaudne lahus.

<sup>d</sup> Ritonaviiri suukaudne lahus või kapsel/tablett.

Vähemalt 6-aastaste laste jaoks, kes kaaluvad vähemalt 15 kg ja on võimelised kapsleid neelama, on saadaval REYATAZ'i kapslid (vt REYATAZ'i kapslite ravimi omaduste kokkuvõte). REYATAZ'i suukaudset pulbrit on soovitatav REYATAZ'i kapslitele üle minna niipea, kui patsiendid on võimelised järjepidevalt kapsleid neelama.

Ravimvormide vahetamisel võib olla vaja muuta annust. Tutvuge vastava ravimvormi annustamistabeliga (vt REYATAZ'i kapslite ravimi omaduste kokkuvõte).

### Patsientide erirühmad

#### *Neerukahjustus*

Annus ei vaja kohandamist. Hemodialüüsi saavatele patsientidele ei ole REYATAZ koos ritonaviiriga soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

REYATAZ'i kasutamist koos ritonaviiriga maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. REYATAZ'i koos ritonaviiriga kasutamine kerge maksakahjustusega patsientidel nõuab ettevaatust. REYATAZ'i koos ritonaviiriga ei tohi kasutada keskmise ja raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Rasedus ja sünnitusjärgne periood*

Raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal:

REYATAZ 300 mg koos ritonaviiriga 100 mg ei pruugi tagada atasanaviiri piisavat ekspositsiooni, eriti kui atasanaviiri või kogu raviskeemi efektiivsus on vähenenud resistentsuse tõttu. Piiratud hulga andmete ning patsientidevaheliste erinevuste tõttu raseduse ajal tuleb adekvaatse ekspositsiooni tagamiseks rakendada terapeutilist ravimimonitooringut (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM).

Atasanaviiri ekspositsiooni edasise vähenemise risk võib esineda siis, kui atasanaviiri manustatakse koos ravimitega, mis teadaolevalt võivad vähendada ekspositsiooni (nt tenofoviirdisoproksiil või H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistid).

- Kui tenofoviirdisoproksiili või H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistide kasutamine on vajalik, tuleb kaaluda REYATAZ 400 mg ja ritonaviir 100 mg annuse suurendamist koos TDM rakendamisega (vt lõigud 4.6 ja 5.2).
- REYATAZ'i kasutamine koos ritonaviiriga ei ole soovitatav rasedatel patsientidel, kes saavad nii tenofoviirdisoproksiili kui ka H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistide.

Sünnitusjärgne periood:

Raseduse teise ja kolmanda trimestri aegse atasanaviiri ekspositsiooni võimaliku vähenemise järgselt võib see pärast sünnitust suurened kahe kuu jooksul (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb patsiente sünnitusjärgselt hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete esinemise suhtes.

- Selle aja jooksul peavad sünnitusjärgsed patsiendid järgima neidsamu annustamissoovitusi nagu mitterasedad patsiendid, kaasa arvatud soovitused teadaolevalt atasanaviiri ekspositsiooni mõjutavate ravimite samaaegseks kasutamiseks (vt lõik 4.5).

#### *Lapsed (alla 3 kuu vanused)*

Alla 3 kuu vanustel lastel ei ole REYATAZ'i kasutamist uuritud ja see ei ole soovitatav võimaliku kernikteruse riski tõttu.

### Manustamisviis

Suukaudne.

REYATAZ'i suukaudset pulbrit tuleb võtta/anda koos toidu (nt õunapüree või jogurti) või joogiga (nt piima, imikutoidu või veega) imikutele, kes ei oska tassist juua. Imikutele (vanuses alla 6 kuu), kes ei söö tahket toitu ega joo tassist, tuleb REYATAZ'i suukaudne pulber segada imikutoiduga ja

manustada suusüstlaga, mille saab osta apteegist. Imikutoiduga segatud REYATAZ'i manustamine lutipudelist ei ole soovitatav, sest sel viisil ei pruugi õnnestuda kogu annuse manustamine.

REYATAZ'i suukaudse pulbri valmistamise ja manustamise juhised ning kasutusjuhend vt lõik 6.6.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Mõõduka kuni raske maksapuudulikkusega patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Samaaegne kasutamine koos simvastatiini või lovastatiiniga (vt lõik 4.5).

Rifampitsiini kasutamine koos väikeses annuses ritonaviiriga (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos PDE5 inhibiitori sildenafiliiga, kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks (vt lõik 4.5). Manustamine koos sildenafiliiga kasutamisel erektsioonihäirete raviks vt lõigud 4.4 ja 4.5.

Kasutamine koos ravimitega, mis on kitsa terapeutilise ulatusega ning tsütokroom P450 CYP3A4 isovormi substraadid (nt kvetiapiin, alfososiin, astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, lurasidoon, bepridiil, triasolaam, suukaudselt manustatav midasolaam (hoiatust parenteraalselt manustatava midasolaami osas vt lõik 4.5), lomitapiid ning tungaltera alkaloidid, eeskätt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin) (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos grasopreviiri sisaldavate ravimitega, sealhulgas elbasviiri/grasopreviiri fikseeritud annuses kombinatsiooniga (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuses kombinatsiooniga (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos preparaatidega, mis sisaldavad lihtnaistepuna ürtil (*Hypericum perforatum*) (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos apalutamiidiga (vt lõik 4.5).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

REYATAZ'i koosmanustamist ritonaviiriga annustes üle 100 mg üks kord ööpäevas ei ole kliiniliselt uuritud. Suuremate ritonaviiri annuste kasutamine võib mõjutada atasanaviiri ohutusprofiili (kardiaalsed kõrvalnähud, hüperbilirubineemia) ega ole soovitatav. Ainult siis, kui atasanaviiri koos ritonaviiriga manustatakse samaaegselt koos efavirensiga, võib kaaluda ritonaviiri annuse suurendamist kuni annuseni 200 mg üks kord ööpäevas. Sel juhul peab olema tagatud põhjalik kliiniline jälgimine (vt allpool Koostoimed teiste ravimitega).

#### Kaasnevad haigused

##### *Maksakahjustus*

Atasanaviir metaboliseerub peamiselt maksas ning maksakahjustusega patsientidel on täheldatud selle plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt lõigud 4.2 ja 4.3). REYATAZ'i efektiivsust ja ohutust olulise kaasneva maksahaigusega patsientidel ei ole uuritud. Kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksakõrvaltoimete tekkeks. B- või C-hepatiidi korral kasutatavate viirusvastaste ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb tutvuda nende omaduste kokkuvõtetega (vt lõik 4.8).

Maksatalitluse häirete võimalus on suurem olemasoleva maksafunktsiooni häirega, sealhulgas aktiivse kroonilise hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud retroviirusvastast ravi ning neid tuleb

jälgida vastavalt ravistandarditele. Kui ilmnevad maksahaiguse süvenemise tundemärgid, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

#### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidele ei ole annuse kohandamine vajalik. Hemodialüüsi saavatele patsientidele ei ole REYATAZ koos ritonaviiriga soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### *QT-intervalli pikenemine*

Kliinilistes uuringutes REYATAZ'iga on täheldatud asümptomaatilist PR-intervalli pikenemist. PR intervalli pikenemist indutseerivate ravimite kasutamine nõuab ettevaatust. Teadaoleva juhtehäirega (teise astme või raskem atrioventrikulaarblokaad või Hisi kimbu blokaad) patsientidel nõuab REYATAZ'i kasutamine ettevaatust ning seda võib määrata ainult siis, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõik 5.1). Ettevaatus on vajalik, kui REYATAZ'i manustatakse koos ravimitega, mis potentsiaalselt pikendavad QT-intervalli ja/või manustatakse patsientidele, kellel esinevad riskifaktorid (bradükardia, kaasasündinud pikenenud QT, elektrolüütide tasakaalu häired (vt lõigud 4.8 ja 5.3)).

#### *Hemofiilia patsiendid*

Proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiilia patsientidel on teatatud verejooksude sagenemisest, sealhulgas spontaanetest nahaalustest hematoomidest ja hemartroosidest. Osale patsientidest manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel kirjeldatud juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või taasalustati see pärast katkestamist. Arvatavalt on tegemist põhjusliku seosega, kuigi täpne toimemehhanism ei ole kindlaks tehtud. Hemofiiliaga patsiente tuleb teavitada suurenenud verejooksu võimalusest.

#### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Kliinilistes uuringutes on näidatud, et REYATAZ (koos ritonaviiriga või ilma) põhjustab vähem düslipideemiat kui võrdlusravimid.

#### Hüperbilirubineemia

REYATAZ'i saanud patsientidel on esinenud UDP-glükuronosüültransferaasi (UGT) inhibeerimisest tingitud kaudse (mittekonjugeeritud) bilirubiini sisalduse pöörduv suurenemine (vt lõik 4.8). REYATAZ'i saavatel patsientidel peab kaaluma bilirubiinisalduse suurenemisega koos ilmneva maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu korral nende alternatiivseid etioloogiaid. Kui ikterus või skleerade kollasus on patsiendile vastuvõetamatu, võib REYATAZ'i asemel kaaluda alternatiivset retroviirusvastast ravi. Atasanaviiri annuse vähendamine ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada ravitoime vähenemist ning resistentsuse tekkimist.

Ka indinaviir on seotud UGT inhibeerimisest tingitud kaudse (mittekonjugeeritud) hüperbilirubineemiaga. REYATAZ'i ja indinaviiri kombineerimist ei ole uuritud ja nende samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

#### Kolelitiias

REYATAZ'i kasutataval patsientidel on kirjeldatud kolelitiiaasi (vt lõik 4.8). Mõni patsient on vajanud hospitaliseerimist täiendavateks protseduurideks ning mõnel patsiendil on esinenud komplikatsioonid. Kolelitiiaasi tunnuste või sümptomite esinemisel võib kaaluda kas ravi katkestamist mõneks ajaks või lõpetamist.

### Krooniline neeruhaigus

Turuletulekujärgselt on HIV infektsiooniga patsientidel, keda raviti atasanaviiriga, koos ritonaviiriga või ilma, teatatud kroonilisest neeruhaigusest. Suures prospektiivses jälgimisuuringus leiti seos kroonilise neeruhaiguse esinemissageduse suurenemise ja atasanaviir/ritonaviiri sisaldava raviskeemi kumulatiivse kasutamise vahel esialgselt normaalse neerufunktsiooniga HIV-infektsiooniga patsientidel. Seda seost täheldati sõltumatult tenofoviirdisoproksiili manustamisest. Kogu ravi vältel tuleb patsientide neerufunktsiooni regulaarselt jälgida (vt lõik 4.8).

### Nefrolitiaas

REYATAZ'i kasutataval patsientidel on kirjeldatud nefrolitiaasi (vt lõik 4.8). Mõni patsient on vajanud hospitaliseerimist täiendavateks protseduurideks ning mõnel patsiendil on esinenud komplikatsioonid. Mõnel juhul on nefrolitiaasi seostatud ägeda neerukahjustuse või neerupuudulikkusega. Nefrolitiaasi tunnuste või sümptomite esinemisel võib kaaluda kas ravi katkestamist mõneks ajaks või lõpetamist.

### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

### Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiseraskused.

### Lööve ja sellega seotud sündroomid

Lööbeid esineb tavaliselt kerge kuni mõõduka makulopapuloosse nahalööbena, mis tekib REYATAZ'iga ravi esimese kolme nädala jooksul.

Teatatud on Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), multiformse erüteemi, toksiliste nahalöövete ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööbe sündroomi (DRESS) sündroomi tekkest REYATAZ'i kasutanud patsientidel. Patsientidele tuleb selgitada, et nad jälgiksid hoolikalt nahareaktsioonide tunnuste ja sümptomite teket. Raske lööbe korral tuleb REYATAZ'i kasutamine lõpetada.

Parimaid tulemusi nende juhtude käsitlemisel on andnud varane diagnoosimine ja kahtlusaluse ravimi kasutamise kiire lõpetamine. Kui patsiendil on REYATAZ'i kasutamisel välja kujunenud SJS või DRESS, ei tohi REYATAZ'i kasutamist uuesti alustada.

### Koostoimed teiste ravimitega

REYATAZ'i ja atorvastatiini kombinatsiooni kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).



REYATAZ'i kasutamine koos nevirapiini või efavirensiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui REYATAZ'i kasutamine koos NNRTI-ga osutub vajalikuks, tuleks REYATAZ'i ja ritonaviiri annust suurendada vastavalt annuseni 400 mg ja 200 mg kombinatsioonis koos efavirensiga ning vajalik on hoolikas kliiniline monitooring.

Atasanaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A4 kaudu. REYATAZ'i manustamine koos CYP3A4 indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Erektsioonihäirete raviks kasutatavad PDE5 inhibiitorid: eriline ettevaatus on vajalik PDE5 inhibiitorite (sildenafil, tadalafil või vardenafil) määramisel erektsioonihäirete raviks patsientidele, kes saavad REYATAZ'i koos väikeses annuses ritonaviiriga. REYATAZ'i manustamisel koos nende ravimitega võib nende kontsentratsioon oluliselt suurendada ja põhjustada PDE5-ga seotud kõrvaltoimeid nagu hüpotensioon, nägemise muutused ja priapism (vt lõik 4.5).

Vorikonasooli kasutamine koos REYATAZ'i ja ritonaviiriga ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasu/riski suhte hindamisel osutub vorikonasooli kasutamine otstarbekaks.

Enamusel patsientidest võib eeldada nii vorikonasooli kui ka atasanaviiri ekspositsiooni vähenemist. Vähestele, ilma funktsionaalse CYP2C19 alleelita patsientidel võib eeldada vorikonasooli ekspositsiooni olulist suurendamist (vt lõik 4.5).

REYATAZ'i/ritonaviiri ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushing'i sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

Salmeterooli ja REYATAZ'i/ritonaviiri samaaegsel kasutamisel võivad sagedamini esineda salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed. Salmeterooli kasutamine koos REYATAZ'iga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Atasanaviiri imendumine võib väheneda juhul, kui mao pH on tõusnud, põhjusest olenemata.

REYATAZ'i manustamine koos prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui REYATAZ'i manustamine koos prootonpumba inhibiitoriga osutub vältimatuks, tuleb lisaks soovitatavale kliinilisele jälgimisele suurendada REYATAZ'i annust kuni 400 milligrammini koos 100 mg ritonaviiriga; samuti ei tohi ületada omeprasooli 20 mg annusele vastavat prootonpumba inhibiitori annust.

REYATAZ'i ja ritonaviiri kombinatsiooni samaaegset kasutamist koos teiste hormonaalsete kontratseptiividega või norgestimaadi asemel muud progestoogeni sisaldava suukaudse kontratseptiiviga ei ole uuritud ning seetõttu tuleks neist hoiduda (vt lõik 4.5).

## Lapsed

### *Ohutus*

Lastel on võrrelduna täiskasvanutega täheldatud sagedasemat asümptomaatilist PR intervalli pikendamist. Lastel on teatatud asümptomaatilise esimese ja teise astme AV-blokaadist (vt lõik 4.8). PR intervalli pikendamist indutseerida võivate ravimite kasutamisel on vajalik ettevaatus. Varasemalt olemasolevate juhtehäirete (teise või kõrgema astme atrioventikulaarne või Hisi kimbu blokaad) korral võib REYATAZ'i kasutada ettevaatusega vaid siis, kui eeldatav kasu on suurem riskist. Kliiniliste leidude (nt bradükardia) korral on soovitatav kardiaalsete monitooring.

### *Efekttiivsus*

Atasanaviir/ritonaviir ei ole efektiivne mitmete resistentsust põhjustavate mutatsioonidega viirustüvede suhtes.

## Abiained

### *Fenüülketonuuria*

REYATAZ'i suukaudne pulber sisaldab magusainena aspartaami. Aspartaam on fenüülalaniini allikas ja seetõttu ei pruugi sobida fenüülketonuuriaga isikutele.

### *Diabeetikud*

REYATAZ'i suukaudne pulber sisaldab 1305,15 mg sahharoosi kotikese kohta. Lastele soovitatavate annuste puhul sisaldab REYATAZ'i suukaudne pulber 3915,45 mg sahharoosi 150 mg atasanaviiri, 5220,6 mg sahharoosi 200 mg atasanaviiri, 6525,75 mg atasanaviiri 250 mg atasanaviiri ja 7830,9 mg sahharoosi 300 mg atasanaviiri kohta. Sellega tuleb arvestada mellitidiabeediga patsientide ravimisel. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoosi-isomaltaasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kuna ritonaviir on tugevam CYP3A4 inhibiitor kui atasanaviir, domineerib ravimite metaboolsetes koostoimetes ritonaviiri profiil, kui seda manustatakse koos REYATAZ'iga. Enne ravi alustamist REYATAZ'i ja ritonaviiriga tuleb tutvuda ritonaviiri omaduste kokkuvõttega.

Atasanaviir metaboliseerub maksas CYP3A4 vahendusel. Ta on CYP3A4 inhibiitor. Seega on REYATAZ/ritonaviir vastunäidustatud koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ning kitsa terapeutilise indeksiga nagu kvetiapiin, lurasidoon, alfososiin, astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil, triasolaam, suukaudselt manustatav midasolaam, lomitapiid ning tungaltera alkaloidid, eeskätt ergotamiin ja dihidroergotamiin (vt lõik 4.3). REYATAZ'i manustamine koos grasopreviiri sisaldavate ravimitega, sealhulgas elbasviiri/grasopreviiri fikseeritud annuses kombinatsiooniga on vastunäidustatud, kuna grasopreviiri ja elbasviiri plasmakontsentratsioonid suurenevad ning grasopreviiri kontsentratsiooni suurenemise tõttu võib suurenda ALAT-i tõusu risk (vt lõik 4.3). REYATAZ'i manustamine koos glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuses kombinatsiooniga on vastunäidustatud, kuna võib suurenda ALAT-i tõusu risk glekapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioonide märkimisväärse suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).

### *Muud koostoimed*

Koostoimed atasanaviiri/ritonaviiri ja proteaasi inhibiitorite, teiste retroviirusvastaste ravimite ning teiste mitteretroviirusvastaste (v.a proteaasi inhibiitorid) ravimite vahel on toodud allolevas tabelis (suurenemine on näidatud noolega "↑", vähenemine "↓", muutuseta "↔"). Teadaolev 90% usaldusvahemik (CI) on toodud sulgudes. Tabelis 2 toodud andmed on saadud tervetel katsealustel, kui ei ole märgitud teisiti. Oluline on märkida, et paljud uuringud on läbi viidud võimendamata atasanaviiriga, mis ei ole atasanaviiri heaks kiidetud raviskeem (vt lõik 4.4).

**Tabel 2: REYATAZ'i ja teiste ravimite vahelised koostoimed**

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>HCV-VIIRUSE VASTASED RAVIMID</b>		
<b>Grasopreviir 200 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)	Atasanaviir AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↑12% (↑1% ↑24%) Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↑23% (↑13% ↑134%)  Grasopreviir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grasopreviir C <sub>max</sub> : ↑524% (↑342% ↑781%) Grasopreviir C <sub>min</sub> : ↑1064% (↑696% ↑1602%)  Grasopreviiri kontsentratsioonid suurenesid atasanaviir/ritonaviiriga koosmanustamisel märkimisväärselt.	REYATAZ'i manustamine koos elbasviir/grasopreviiriga on vastunäidustatud, kuna on oodata grasopreviiri plasmakontsentratsiooni märkimisväärselt suurenemist ning sellest tulenevalt võib suureneda ALAT tõusu risk (vt lõik 4.3).
<b>Elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)	Atasanaviir AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↑2% (↓4% ↑8%) Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↑15% (↑2% ↑29%)  Elbasviir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasviir C <sub>max</sub> : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasviir C <sub>min</sub> : ↑545% (↑451% ↑654%)  Elbasviiri kontsentratsioonid suurenesid atasanaviir/ritonaviiriga koosmanustamisel märkimisväärselt.	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>Sofosbuviiir 400 mg / velpatasviir 100 mg /voksilapreviir 100 mg ühekordne annus*</b> (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)	Sofosbuviiir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuviiir C <sub>max</sub> : ↑29% (↑9% ↑52%)  Velpatasviir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasviir C <sub>max</sub> : ↑29% (↑7% ↑56%)  Voksilapreviir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voksilapreviir C <sub>max</sub> : ↑342% (↑265% ↑435%)  *Farmakokineetiliste koostoimete puudumise piirväärtused 70-143%  Toimet atasanaviiri ja ritonaviiri manustamisele pole uuritud. Oodatav: ↔ Atasanaviir ↔ Ritonaviir  REYATAZ/ritonaviiri ja sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviiri vaheline koostoime mehhanism on OATP1B, P-gp ja CYP3A inhibeerimine.	REYATAZ'i manustamisel koos voksilapreviiri sisaldavate ravimitega on oodata voksilapreviiri kontsentratsiooni suurenemist. REYATAZ'i manustamine koos voksilapreviiri sisaldavate raviskeemidega ei ole soovitatav.
<b>Glekapreviir 300 mg / pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas*)	Glekapreviir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glekapreviir C <sub>max</sub> : ↑306% (↑215% ↑423%) Glekapreviir C <sub>min</sub> : ↑1330% (↑885% ↑1970%)  Pibrentasviir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasviir C <sub>max</sub> : ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasviir C <sub>min</sub> : ↑129% (↑95% ↑168%)  *On teatatud atasanaviiri ja ritonaviiri toimest glekapreviiri ja pibrentasviiri esimesele annusele.	REYATAZ'i manustamine koos glekapreviir/pibrentasviiriga on vastunäidustatud, kuna võib suurendada ALAT tõusu risk glekapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioonide märkimisväärse suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).
<b>ANTIAGREGANDID</b>		
<b>Tikagreloor</b>	Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	REYATAZ'i manustamine koos tikagrelooriga ei ole soovitatav, kuna see võib suurendada tikagreloori trombotsüütide agregatsiooni pärssivat toimet.
<b>Klopidogreel</b>	Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Manustamine koos klopidogreeliga ei ole soovitatav, kuna see võib vähendada klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni pärssivat toimet.
<b>Prasugreel</b>	Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Prasugreeli manustamisel koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) ei ole annuse kohandamine vajalik.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID</b>		
<i>Proteaasi inhibiitorid:</i> REYATAZ'i/ritonaviiri ja teiste proteaasi inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole uuritud, kuid võib eeldada teiste proteaasi inhibiitorite ekspositsiooni suurenemist. Seetõttu ei ole nende samaaegne manustamine soovitatav.		
<b>Ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas)  Uuringud HIV-infektsiooniga patsientidel.	Atasanaviir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↑713% (↑359% ↑1339%)*  *Atasanaviiri 300 mg ja ritonaviiri 100 mg (n = 33) võrreldi koondanalüüsis atasanaviiriga 400 mg ilma ritonaviirita (n = 28).  Atasanaviiri ja ritonaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine.	Ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas on atasanaviiri farmakokineetika võimendamiseks.
<b>Indinaviir</b>	Indinaviir on seotud UGT inhibeerimisest tingitud kaudse (mittekonjugeeritud) hüperbilirubineemiaga.	REYATAZ'i/ritonaviiri samaaegne kasutamine koos indinaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
<i>Nukleosiidsed/nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTId)</i>		
<b>Lamivudiin 150 mg kaks korda ööpäevas + zidovudiin 300 mg kaks korda ööpäevas</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Ei täheldatud olulist mõju lamivudiini ja zidovudiini kontsentratsioonile.	Arvestades neid andmeid ning kuna ritonaviir ei mõjuta arvatavasti oluliselt NRTIde farmakokineetikat, ei tohiks nimetatud ravimite ja REYATAZ'i koos manustamine oluliselt muuta samaaegselt manustatavate ravimite ekspositsiooni.
<b>Abakaviir</b>	Abakaviiri ja REYATAZ'i koos manustamine ei muuda oluliselt abakaviiri ekspositsiooni.	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<p><b>Didanosiin (puhverdatud tabletid) 200 mg/stavudiin 40 mg, mõlemad üksikannusena</b> (ataseanaviir 400 mg ühekordne annus)</p>	<p>Ataseanaviir, manustatud samaaegselt koos ddI + d4T (tühja kõhuga) Ataseanaviir AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Ataseanaviir C<sub>max</sub>: ↓89% (↓94% ↓82%) Ataseanaviir C<sub>min</sub>: ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Ataseanaviir, manustatud 1 tund pärast ddI + d4T (tühja kõhuga) Ataseanaviir AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Ataseanaviir C<sub>max</sub>: ↑12% (↓33% ↑18%) Ataseanaviir C<sub>min</sub>: ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Ataseanaviiri kontsentratsioon vähenes oluliselt manustamisel koos didanosiiini (puhverdatud tabletid) ja stavudiiniga. Koostoime mehhanismiks on ataseanaviiri lahustuvuse vähenemine seoses pH väärtuse suurenemisega didanosiiini puhverdatud tablettides olevate hapet neutraliseerivate komponentide toimel.</p> <p>Olulist mõju didanosiiini ja stavudiini kontsentratsioonile ei täheldatud.</p>	<p>Didanosiiini tuleb võtta tühja kõhuga 2 tundi pärast REYATAZ'i võtmist koos toiduga. Stavudiini ja REYATAZ'i samaaegne kasutamine ei muuda arvatavalt oluliselt stavudiini ekspositsiooni.</p>
<p><b>Didanosiin (gastroresistentne kapsel) 400 mg ühekordne annus</b> (ataseanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Didanosiin (koos toiduga) Didanosiin AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosiin C<sub>max</sub>: ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosiin C<sub>min</sub>: ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Manustamisel koos didanosiiini gastroresistentse kapsliga ei täheldatud olulist mõju ataseanaviiri kontsentratsioonile, kuid manustamine koos toiduga vähendas didanosiiini kontsentratsiooni.</p>	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<p><b>Tenofoviir-disoproksiilfumaraat 300 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraati vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile.</p> <p>Uuringud HIV-infektsiooniga patsientidel.</p>	<p>Atasanaviir AUC: ↓22% (↓35% ↓6%)* Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↓16% (↓30% ↔0%)* Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>*Atasanaviiri/ritonaviiri 300/100 mg manustatuna koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg (n = 39) võrreldi erinevate kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsil atasanaviiri/ritonaviiriga 300/100 mg (n = 33).</p> <p>REYATAZ'i/ritonaviiri efektiivsus kombinatsioonis koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga eelnevalt ravi saanud patsientidel selgus kliinilisest uuringust 045 ja eelnevat ravi mittesaanud patsientidel kliinilisest uuringust 138 (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Atasanaviiri ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi koostoime mehhanism ei ole teada.</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga koos manustamisel on soovitatav manustada 300 mg REYATAZ'i koos 100 mg ritonaviiri ja 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga (kõik ühekordse annusena koos toiduga).</p>
<p><b>Tenofoviir-disoproksiilfumaraat 300 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraati vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile.</p>	<p>Tenofoviir disoproksiilfumaraat AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofoviir disoproksiilfumaraat C<sub>max</sub>: ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofoviir disoproksiilfumaraat C<sub>min</sub>: ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Patsiente tuleb hoolikalt jälgida tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga seotud kõrvaltoimete, sealhulgas neerukahjustuse suhtes.</p>
<i>Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId)</i>		
<p><b>Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atasanaviir (õhtul): kõik manustatud koos toiduga Atasanaviir AUC: ↔0% (↓9% ↑10%)* Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↑17% (↑8% ↑27%)* Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Efavirensi manustamine koos REYATAZ'iga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4)</p>

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas</b> (atasevaniir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 200 mg üks kord ööpäevas)	Atasevaniir (õhtul): kõik manustatud koos toiduga Atasevaniir AUC: ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atasevaniir C <sub>max</sub> : ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atasevaniir C <sub>min</sub> : ↔12% (↓16% ↑49%)*/** *Kui võrreldi REYATAZ'i 300 mg/ritonaviiri 100 mg üks kord ööpäevas manustatuna õhtul ilma efavirensita. Atasevaniiri C <sub>min</sub> vähenemine võib olla negatiivse mõjuga atasevaniiri efektiivsusele. Efavirensi/atasevaniiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 induktsioon. **varasema võrdluse põhjal.	
<b>Nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas</b> (atasevaniir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)  Uuring HIV-infektsiooniga patsientidel.	Nevirapiin AUC: ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapiin C <sub>max</sub> : ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapiin C <sub>min</sub> : ↑35% (↑25% ↑47%)  Atasevaniir AUC: ↓19% (↓35% ↑2%)* Atasevaniir C <sub>max</sub> : ↔2% (↓15% ↑24%)* Atasevaniir C <sub>min</sub> : ↓59% (↓73% ↓40%)*  *Kui võrreldi REYATAZ'i 300 mg ja ritonaviiri 100 mg ilma nevirapiiniga. Atasevaniiri C <sub>min</sub> vähenemine võib olla negatiivse mõjuga atasevaniiri efektiivsusele. Nevirapiini/atasevaniiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 induktsioon.	Nevirapiini manustamine koos REYATAZ'iga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4)
<i>Integraasi inhibiitorid</i>		
<b>Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas</b> (atasevaniir/ritonaviir)	Raltegraviir AUC: ↑41% Raltegraviir C <sub>max</sub> : ↑24% Raltegraviir C <sub>12hr</sub> : ↑77%  Toimemehhanismiks on UGT1A1 inhibeerimine	Raltegraviiri annust ei ole vaja muuta.



Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>ANTIBIOOTIKUMID</b>		
<b>Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas</b> (ataseanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	<p>Klaritromütsiin AUC: ↑94% (↑75% ↑116%)  Klaritromütsiin C<sub>max</sub>: ↑50% (↑32% ↑71%)  Klaritromütsiin C<sub>min</sub>: ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klaritromütsiin  14-OH klaritromütsiin AUC: ↓70% (↓74% ↓66%)  14-OH klaritromütsiin C<sub>max</sub>: ↓72% (↓76% ↓67%)  14-OH klaritromütsiin C<sub>min</sub>: ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Ataseanaviir AUC: ↑28% (↑16% ↑43%)  Ataseanaviir C<sub>max</sub>: ↔6% (↓7% ↑20%)  Ataseanaviir C<sub>min</sub>: ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Klaritromütsiini annuse vähendamisel võib 14-OH klaritromütsiini kontsentratsioon langeda alla terapeutilist taset.</p> <p>Klaritromütsiini/ataseanaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine.</p>	Annuse vähendamine ei ole soovitatav; seetõttu on vajalik ettevaatus REYATAZ'i manustamisel koos klaritromütsiiniga.
<b>SEENTEVASTASED AINED</b>		
<b>Ketokonasool 200 mg üks kord ööpäevas</b> (ataseanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Ei täheldatud olulist mõju ataseanaviiri kontsentratsioonile.	Ketokonasooli ja itrakonasooli tuleb koos REYATAZ'i/ritonaviiriga kasutada ettevaatusega; ketokonasooli ja itrakonasooli suured annused (> 200 mg/ööpäevas) ei ole soovitatavad.
<b>Itrakonasool</b>	Itrakonasool, nagu ka ketokonasool, on CYP3A4 tugev inhibiitor ning substraat.	
	Teiste võimendatud PI-de ja ketokonasooli kohta saadud andmete alusel, kus ketokonasooli AUC suurenes 3 korda, võib eeldada, et REYATAZ/ritonaviir suurendavad ketokonasooli või itrakonasooli kontsentratsiooni.	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<p><b>Vorikonasool 200 mg kaks korda ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>Vähemalt ühe funktsionaalse CYP2C19 alleeliga isikud.</p>	<p>Vorikonasool AUC: ↓33% (↓42% ↓22%)  Vorikonasool C<sub>max</sub>: ↓10% (↓22% ↓4%)  Vorikonasool C<sub>min</sub>: ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atasanaviir AUC: ↓12% (↓18% ↓5%)  Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↓13% (↓20% ↓4%)  Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonaviir AUC: ↓12% (↓17% ↓7%)  Ritonaviir C<sub>max</sub>: ↓9% (↓17% ↔0%)  Ritonaviir C<sub>min</sub>: ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Enamusel vähemalt ühe funktsionaalse CYP2C19 alleeliga patsientidest võib eeldada nii vorikonasooli kui ka atasanaviiri ekspositsiooni vähenemist.</p>	<p>Vorikonasooli ja REYATAZ'i koos ritonaviiriga samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, kui kasu/riski suhte põhjal ei ole vorikonasooli kasutamine vajalik (vt lõik 4.4).</p> <p>Kui patsient vajab ravi vorikonasooliga tuleb võimalusel määrata CYP2C19 genotüüp.</p> <p>Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vältimatu, tuleb vastavalt CYP2C19 staatusele arvestada järgnevaid soovitusi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vähemalt ühe funktsionaalse CYP2C19 alleeliga patsientidel, nii vorikonasooli (kliinilised nähud) kui ka atasanaviiri (viroloogiline ravivastus) efektiivsuse vähenemise hoolikas kliiniline jälgimine.</li> <li>- ilma funktsionaalse CYP2C19 alleelita patsiendid, soovitatav on vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete hoolikas kliiniline jälgimine.</li> </ul> <p>Kui genotüpiseerimine ei ole võimalik, tuleb teostada täielik ohutuse ja efektiivsuse järelevalve.</p>
<p><b>Vorikonasool 50 mg kaks korda ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p> <p>Funktsionaalse CYP2C19 alleelita isikud.</p>	<p>Vorikonasool AUC: ↑561% (↑451% ↑699%)  Vorikonasool C<sub>max</sub>: ↑438% (↑355% ↑539%)  Vorikonasool C<sub>min</sub>: ↑765% (↑571% ↑1020%)</p> <p>Atasanaviir AUC: ↓20% (↓35% ↓3%)  Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↓19% (↓34% ↔0,2%)  Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonaviir AUC: ↓11% (↓20% ↓1%)  Ritonaviir C<sub>max</sub>: ↓11% (↓24% ↑4%)  Ritonaviir C<sub>min</sub>: ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Vähestel ilma funktsionaalse CYP2C19 alleelita patsientidel võib eeldada vorikonasooli ekspositsiooni olulist suurenemist.</p>	<p>Kui genotüpiseerimine ei ole võimalik, tuleb teostada täielik ohutuse ja efektiivsuse järelevalve.</p>
<p><b>Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 300 mg ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>REYATAZ'i/ritonaviiri samaaegne manustamine koos flukonasooliga ei mõjutanud oluliselt atasanaviiri ja flukonasooli kontsentratsioone.</p>	<p>Flukonasooli ja REYATAZ'i annuseid ei ole vaja kohandada.</p>

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>MÜKOKAKTERITE VASTASED RAVIMID</b>		
<b>Rifabutiin 150 mg kaks korda nädalas</b> (atasanaviir 300 mg ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)	<p>Rifabutiin AUC: ↑48% (↑19% ↑84%)**  Rifabutiin C<sub>max</sub>: ↑149% (↑103% ↑206%)**  Rifabutiin C<sub>min</sub>: ↑40% (↑5% ↑87%)**</p> <p>25-O-desatsetüül-rifabutiin AUC: ↑990% (↑714% ↑1361%)**  25-O-desatsetüül-rifabutiin C<sub>max</sub>: ↑677% (↑513% ↑883%)**  25-O-desatsetüül-rifabutiin C<sub>min</sub>: ↑1045% (↑715% ↑1510%)**</p> <p>**Võrrelduna vaid rifabutiiniga 150 mg üks kord ööpäevas. Kogu rifabutiin ja 25-O-desatsetüül-rifabutiin AUC: ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Varasemates uuringutes rifabutiin ei mõjutanud atasanaviiri farmakokineetikat.</p>	<p>Kasutamisel koos REYATAZ'iga on rifabutiini soovitatavaks annuseks 150 mg 3 korda nädalas kindlatel nädalapäevadel (näiteks esmaspäeval, kolmapäeval, reedel). Rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete (kaasa arvatud neutropeenia ja uveidi) täpsema jälgimise vajadus on seotud rifabutiini ekspositsiooni arvatava suurenemisega. Edasine rifabutiini annuse vähendamine kuni annuseni 150 mg kaks korda nädalas kindlatel nädalapäevadel on soovitatav, kui patsient ei talu annust 150 mg 3 korda nädalas. Tuleb silmas pidada, et annus 150 mg kaks korda nädalas ei pruugi tagada rifabutiini optimaalset ekspositsiooni, mistõttu on risk resistentsusele rifabutiini suhtes ja ravi ebaõnnestumisele. REYATAZ'i annuse kohandamine ei ole vajalik.</p>
<b>Rifampitsiin</b>	<p>Rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija ja põhjustab atasanaviiri AUC vähenemise 72%, mille tulemusena võib tekkida ravi viroloogiline ebaõnnestumine ja resistentsus. Vähenenud ekspositsiooni kompenseerimisel REYATAZ'i või teiste proteaasi inhibiitorite ja ritonaviiri annuste suurendamisega on täheldatud maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.</p>	<p>Rifampitsiini ja REYATAZ'i kombinatsiooni kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<b>ANTIPSÜHHOOTILISED AINED</b>		
<b>Kvetiapiin</b>	<p>Kvetiapiini kontsentratsioon suureneb CYP3A4 inhibeerimise tõttu REYATAZ'i poolt.</p>	<p>Kvetiapiini manustamine koos REYATAZ'iga on vastunäidustatud, sest REYATAZ võib suurendada kvetiapiiniga seotud toksilisust. Kvetiapiini plasmakontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada koomat (vt lõik 4.3).</p>
<b>Lurasidoon</b>	<p>REYATAZ tõstab eeldatavasti lurasidooni plasmataset CYP3A4 inhibeerimise tõttu.</p>	<p>Lurasidooni manustamine koos REYATAZ'iga on vastunäidustatud, kuna sel juhul võib suurendada lurasidooniga seotud toksilisust (vt lõik 4.3).</p>

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>MAO HAPPESEKRETSIOONI VÄHENDAVID RAVIMID</b>		
<i>H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid</i>		
<b>Ilma tenofoviirita</b>		
Atasanaviiri/ritonaviiri soovitatav annus 300/100 mg üks kord ööpäevas HIV-infektsiooniga patsientidel		<b>Patsientidel, kes ei kasuta tenofoviiri, tuleb REYATAZ'i 300 mg ja ritonaviiri 100 mg kombinatsiooni manustamisel koos H<sub>2</sub>-retseptori antagonistiga jälgida, et ei ületataks 20 mg kaks korda ööpäevas famotidiini või sellega ekvivalentset annust. Kui suurema H<sub>2</sub>-retseptori antagonistiga annuse (nt famotidiini 40 mg kaks korda ööpäevas või sellega ekvivalentne annus) kasutamine on vajalik, tuleb kaaluda 300/100 mg REYATAZ'i/ritonaviiri annuse suurendamist kuni 400/100 mg.</b>
<b>Famotidiin 20 mg kaks korda ööpäevas</b>	Atasanaviir AUC: ↓18% (↓25% ↑1%) Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↓20% (↓32% ↓7%) Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas</b>	Atasanaviir AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↓23% (↓33% ↓12%) Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↓20% (↓31% ↓8%)	
Atasanaviiri/ritonaviiri suurendatud annus 400/100 mg üks kord ööpäevas tervetel vabatahtlikel		
<b>Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas</b>	Atasanaviir AUC: ↔3% (↓14% ↑22%) Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↔2% (↓13% ↑8%) Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>Koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg üks kord ööpäevas (vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile)</b>		
HIV-infektsiooniga patsientidel soovitatavas annuses 300/100 mg atasanaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas		<b>Patsientidel, kes kasutavad tenofoviirdisoproksiilfumaraati, kui REYATAZ'i/ritonaviiri kombinatsiooni manustamist koos nii tenofoviirdisoproksiilfumaraadi kui ka H<sub>2</sub>-retseptori antagonistiga peetakse mõõdapäasmatuks, on soovitatav REYATAZ'i/ritonaviiri annuse suurendamine kuni 400/100 mg. Famotidiini annusele 40 mg kaks korda ööpäevas ekvivalentset annust ei tohi ületada.</b>
<b>Famotidiin 20 mg kaks korda ööpäevas</b>	Atasanaviir AUC: ↓21% (↓34% ↓4%)* Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↓21% (↓36% ↓4%)* Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↓19% (↓37% ↑5%)*	
<b>Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas</b>	Atasanaviir AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↓23% (↓36% ↓8%)* Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↓25% (↓47% ↑7%)*	
HIV-infektsiooniga patsientidel suurendatud annuses 400/100 mg atasanaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas		
<b>Famotidiin 20 mg kaks korda ööpäevas</b>	Atasanaviir AUC: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↑24% (↑10% ↑39%)*	
<b>Famotidiin 40 mg kaks korda ööpäevas</b>	Atasanaviir AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atasanaviir C <sub>max</sub> : ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atasanaviir C <sub>min</sub> : ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
	<p>*Ühekordne annus koos söögiga võrreldes atasanaviiriga 300 mg üks kord ööpäevas koos ritonaviiri 100 mg üks kord ööpäevas ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg. Kui võrrelda atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos ritonaviiriga 100 mg üks kord ööpäevas <i>ilma tenofoviirdisoproksiilfumaraadita</i>, võib eeldada atasanaviiri kontsentratsiooni täiendavat umbes 20% vähenemist.</p> <p>Koostoime mehhanismiks on atasanaviiri lahustuvuse vähenemine mao pH suurenemise tõttu H<sub>2</sub> blokaatorite toimel.</p>	
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>		
<p><b>Omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atasanaviir (hommikul): 2 tundi pärast omeprasooli Atasanaviir AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↓66% (↓62% ↓49%) Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>REYATAZ'i manustamine koos ritonaviiri ja prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav. Kui see kombinatsioon on vältimatu, on soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine koos REYATAZ'i annuse suurendamisega kuni 400 mg-ni koos 100 mg ritonaviiriga; 20 mg omeprasoolile vastavat prootonpumba inhibiitori annust ei tohi ületada (vt lõik 4.4).</p>
<p><b>Omeprasool 20 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)</p>	<p>Atasanaviir (hommikul): 1 tund pärast omeprasooli Atasanaviir AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)* Atasanaviir C<sub>max</sub>: ↓31% (↓42% ↓17%)* Atasanaviir C<sub>min</sub>: ↓31% (↓46% ↓12%)*</p> <p>*Kui võrreldi atasanaviiri 300 mg üks kord ööpäevas koos ritonaviiriga 100 mg üks kord ööpäevas.</p> <p>AUC, C<sub>max</sub>, ja C<sub>min</sub> vähenemine ei muutunud, kui REYATAZ/ritonaviiri suurendatud annuse manustamine (400/100 mg üks kord ööpäevas) eraldati omeprasoolist ajaliselt 12 tundi. Kuigi vastavad uuringud puuduvad, võib eeldada sama ka teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel. See atasanaviiri ekspositsiooni vähenemine võib olla negatiivse mõjuga atasanaviiri efektiivsusele. Koostoime mehhanismiks on atasanaviiri lahustuvuse vähenemine mao sisu pH suurenemisel prootonpumba inhibiitori toimel.</p>	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<i>Antatsiidid</i>		
<b>Antatsiidid ja puhvreid sisaldavad ravimid</b>	Atasanaviiri vähenenud plasmakontsentratsioon võib olla tingitud mao sisu pH suurenemisest, kui samaaegselt REYATAZ'iga manustati antatsiidide või muid puhverdatud ravimeid.	REYATAZ'i tuleb manustada 2 tundi enne või 1 tund pärast antatsiide või puhvrit sisaldavat ravimit.
<b>ALFA 1-ADRENORETSEPTORITE ANTAGONISTID</b>		
<b>Alfusosiin</b>	Alfusosiini kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mis võib põhjustada hüpotensiooni. Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine REYATAZ'i ja/või ritonaviiri poolt.	Alfusosiini manustamine koos REYATAZ'iga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
<b>ANTIKOAGULANDID</b>		
<i>Otsese toimega suukaudsed antikoagulandid (DOACid)</i>		
<b>Apiksabaan Rivaroksabaan</b>	Apiksabaani ja rivaroksabaani kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mille tulemusena võib suurendada veritsusohu (verejooksu risk).  Koostoime mehhanism on CYP3A4 ja P-gp inhibeerimine REYATAZ'i/ritonaviiri poolt.  Ritonaviir on tugev CYP3A4 ja P-gp inhibiitor.  REYATAZ on CYP3A4 inhibiitor. Võimalik P-gp inhibeerimine REYATAZ'i poolt on teadmata ja seda ei saa välistada.	Apiksabaani või rivaroksabaani ja REYATAZ'i koos ritonaviiriga koosmanustamine ei ole soovitatav.
<b>Dabigatraan</b>	Dabigatraani kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mille tulemusena võib suurendada veritsusohu (verejooksu risk). Koostoime mehhanism on P-gp inhibeerimine.  Ritonaviir on tugev P-gp inhibiitor.  Võimalik P-gp inhibeerimine REYATAZ'i poolt on teadmata ja seda ei saa välistada.	Dabigatraani ja REYATAZ'i koos ritonaviiriga koosmanustamine ei ole soovitatav.
<b>Edoksabaan</b>	Edoksabaani kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mille tulemusena võib suurendada veritsusohu (verejooksu risk). Koostoime mehhanism on CYP3A4 ja P-gp inhibeerimine REYATAZ'i/ritonaviiri poolt.  Ritonaviir on tugev P-gp inhibiitor.  Võimalik P-gp inhibeerimine REYATAZ'i poolt on teadmata ja seda ei saa välistada.	Edoksabaani kasutamisel koos REYATAZ'iga tuleb olla ettevaatlik.  Edoksabaani sobivate annustamissoovituste kohta edoksabaani ja P-gp inhibiitorite koos manustamisel, tutvuge palun edoksabaani ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudega 4.2 ja 4.5.

<b>Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale</b>	<b>Koostoime</b>	<b>Soovitused seoses samaaegse manustamisega</b>
<i>K-vitamiini antagonistid</i>		
<b>Varfariin</b>	REYATAZ'i samaaegsel kasutamisel võib suureneeda või väheneda varfariini kontsentratsioon.	Ravi ajal REYATAZ'iga on soovitatav hoolikalt jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtusi, eriti ravi alguses.
<b>EPILEPSIAVASTASED AINED</b>		
<b>Karbamasepiin</b>	REYATAZ võib karbamasepiini sisaldust plasmas suurendada CYP3A4 inhibeerimise tõttu.  Karbamasepiini indutseeriva toime tõttu ei saa välistada REYATAZ'i eksoptsiooni vähenemist.	Ettevaatus on vajalik karbamasepiini kasutamisel koos REYATAZ'iga. Vajadusel tuleb jälgida karbamasepiini kontsentratsiooni seerumis ning annust vastavalt kohandada. Tuleb hoolikalt jälgida patsiendi virooloogilist ravivastust.
<b>Fenütoiin, fenobarbitaal</b>	CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerimise tõttu võib ritonaviir vähendada fenütoiini ja/või fenobarbitaali plasmataset.  Fenütoiini/fenobarbitaali indutseeriva toime tõttu ei saa välistada REYATAZ'i eksoptsiooni vähenemist.	Ettevaatus on vajalik fenobarbitaali ja fenütoiini kasutamisel koos REYATAZ'i/ritonaviiriga.  Kui REYATAZ'i/ritonaviiri manustatakse koos fenütoiini või fenobarbitaaliga, tuleb fenütoiini või fenobarbitaali annust kohandada.  Tuleb hoolikalt jälgida patsiendi virooloogilist ravivastust.
<b>Lamotrigiin</b>	UGT1A4 induktsiooni tõttu võib lamotrigiini ja REYATAZ'i/ritonaviiri samaaegsel manustamisel väheneda lamotrigiini plasmakontsentratsioon.	Ettevaatus on vajalik lamotrigiini kasutamisel koos REYATAZ'i/ritonaviiriga.  Vajadusel tuleb jälgida lamotrigiini kontsentratsiooni ning annust vastavalt kohandada.
<b>KASVAJATEVASTASED RAVIMID JA IMMUNOSUPRESSANDID</b>		
<i>Kasvajatevastased ravimid</i>		
<b>Apalutamiid</b>	Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 indutseerimine apalutamiidi poolt ja CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri/ritonaviiri poolt.	Manustamine koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) on vastunäidustatud, sest sellisel juhul võib atasanaviiri ja ritonaviiri plasmakontsentratsioon väheneda, mis võib põhjustada virooloogilise ravivastuse vähenemist ja võimalikku resistentsust proteaasi inhibiitorite rühmale (vt lõik 4.3). Kui apalutamiidi manustatakse koos atasanaviiri/ritonaviiriga, võib lisaks suureneeda apalutamiidi kontsentratsioon seerumis, mis tekitab tõsiste kõrvaltoimete, sh krambihooegade riski.

<b>Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale</b>	<b>Koostoime</b>	<b>Soovitused seoses samaaegse manustamisega</b>
<b>Enkorafeniib</b>	Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Vältida enkorafeniibi manustamist koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma), sest sellisel juhul võib suureneda enkorafeniibi plasmakontsentratsioon ja seetõttu tõsiste kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikenemise risk. Kui enkorafeniibi manustamist koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) ei saa vältida, siis kohandada enkorafeniibi annust vastavalt enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud soovitustele manustamise kohta koos tugevate ja mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega.
<b>Ivosideniib</b>	Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Vältida ivosideniibi manustamist koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma), sest sellisel juhul võib suureneda ivosideniibi plasmakontsentratsioon ja seetõttu tõsiste kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikenemise risk. Kui ivosideniibi manustamist koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) ei saa vältida, siis kohandada ivosideniibi annust vastavalt ivosideniibi ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud soovitustele manustamise kohta koos tugevate ja mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega.
<b>Irinotekaan</b>	Atasanaviir inhibeerib UGT-d ja võib mõjutada irinotekaani metabolismi, see võib suurendada irinotekaani toksilisust.	REYATAZ'i kasutamisel koos irinotekaaniga tuleb patsienti hoolikalt jälgida irinotekaaniga seotud kõrvaltoimete osas.
<i>Immunosuppressandid</i>		
<b>Tsüklosporiin Takroliimus Sirolimus</b>	Nende immunosuppressantide kontsentratsioonid võivad suureneda manustamisel koos REYATAZ'iga CYP3A4 inhibeerimise tõttu.	Soovitav on nende ravimite terapeutilise kontsentratsiooni sagedasem jälgimine kuni nende tase plasmas stabiliseerub.
<b>KARDIOVASKULAARSED RAVIMID</b>		
<i>Antiarütmikumid</i>		
<b>Amiodaroon, süsteemselt manustatud lidokaiin, kinidiin</b>	Antiarütmikumide kontsentratsioon võib suureneda, kui neid manustatakse koos REYATAZ'iga. Amiodarooni või süsteemselt manustatud lidokaiini/atasanaviiri koostoime mehhanism on CYP3A inhibeerimine. Kinidiinil on kitsas terapeutiline ulatus ning REYATAZ'i võimaliku CYP3A inhibeerimise tõttu on selle kasutamine vastunäidustatud.	Ettevaatus on vajalik ning võimaluse korral on soovitatav terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine. Kinidiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud. (vt lõik 4.3).



Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i>		
<b>Bepridiil</b>	REYATAZ'i ei tohi kasutada koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ning millel on kitsas terapeutiline indeks.	Kasutamine koos bepridiiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
<b>Diltiaseem 180 mg üks kord ööpäevas</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Diltiaseem AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiaseem C <sub>max</sub> : ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiaseem C <sub>min</sub> : ↑142% (↑114% ↑173%)  Desatsetüül-diltiaseem AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Desatsetüül-diltiaseem C <sub>max</sub> : ↑172% (↑144% ↑203%) Desatsetüül-diltiaseem C <sub>min</sub> : ↑121% (↑102% ↑142%)  Olulist toimet atasanaviiri kontsentratsioonile ei täheldatud. Võrreldes ainult atasanaviiri kasutamisega esines PR intervalli maksimumi suurenemine. REYATAZ'i/ritonaviiri samaaegset kasutamist ei ole uuritud.  Diltiaseemi/atasanaviiri koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine.	Soovitav on diltiaseemi algannuse vähendamine 50% koos hilisema tiitrimisega vastavalt EKG monitooringule.
<b>Verapamiil</b>	Verapamiili kontsentratsioon seerumis võib suureneda REYATAZ'i toimet CYP3A4 inhibeerimise tõttu.	Ettevaatus on vajalik verapamiili samaaegsel kasutamisel koos REYATAZ'iga.
<b>KORTIKOSTEROIDID</b>		
<b>Deksametasoon ja teised kortikosteroidid (kõik manustamisteed)</b>	Manustamine koos deksametasooni või teiste kortikosteroididega, mis indutseerivad CYP3A-d, võib põhjustada REYATAZ'i ravitoime vähenemist ning resistentsuse teket atasanaviiri ja/või ritonaviiri suhtes. Kaaluda tuleb alternatiivsete kortikosteroidide kasutamist.  Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 indutseerimine deksametasooni poolt ja CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Manustamine koos kortikosteroididega (kõik manustamisteed), mida metaboliseeritakse CYP3A vahendusel võib, eriti pikaajalisel kasutamisel, suurendada kortikosteroidi süsteemse toime, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste supressioon, tekke riski. Kaaluda tuleb võimalikku ravist saadavat kasu võrreldes kortikosteroidide süsteemsete toimete tekke riskiga.  Manustamisel koos kutaansete kortikosteroididega, mis on CYP3A inhibitsiooni suhtes tundlikud, lugeda kortikosteroidi ravimi omaduste kokkuvõttest seisundite või kasutusviiside kohta, mis selle süsteemset imendumist suurendavad.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<p><b>Flutikasoonpropionaat intranasaalselt 50 µg 4 korda ööpäevas 7 päeva jooksul</b> (ritonaviir 100 mg kapslid kaks korda ööpäevas)</p> <p>ja</p> <p><b>inhaleeritavad/nasaalsed kortikosteroidid</b></p>	<p>Flutikasoonpropionaadi tase plasmas suureneb oluliselt, kusjuures endogeense kortisooli tase väheneb ligikaudu 86% (90% usaldusvahemik 82...89%). Flutikasoonpropionaadi inhaleerimisel võib eeldada tugevamat toimet. Süsteemseid kortikosteroidide toimeid, sealhulgas Cushing'i sündroomi ja neerupealiste supressiooni on kirjeldatud ritonaviiri ja inhaleeritavat või intranasaalselt manustatavat flutikasoonpropionaati saanud patsientidel; seda võib esineda ka teiste P450 3A raja kaudu metaboliseeruvate kortikosteroidide, nt budesoniidi puhul. Flutikasooni kõrge süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri plasmatasemele on siiani teadmata. Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine.</p> <p>REYATAZ'i (koos ritonaviiriga või ilma) kasutamine koos teiste inhaleeritavate/nasaalsete kortikosteroididega annab eeldatavalt sama toime.</p>	<p>REYATAZ'i/ritonaviiri ning nende CYP3A4 poolt metaboliseeritavate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, kui eeldatav kasu ravist ei ületa kortikosteroidide võimalikku süsteemsete toimete riski (vt lõik 4.4).</p> <p>Tuleb kaaluda glükokortikoidide annuse vähendamist koos paiksete ja süsteemsete toimete hoolika jälgimisega või kasutada glükokortikoidide, mis ei ole CYP3A4 substraadid (nt beklometasoon). Lisaks sellele tuleb glükokortikoidide ärajätmisel vähendada annust astmeliselt pika aja jooksul.</p> <p>Inhaleeritavate/nasaalsete kortikosteroidide kasutamine koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) võib tõsta inhaleeritavate/nasaalsete kortikosteroidide plasmakontsentratsiooni. Kasutada ettevaatusega. Kaaluda inhaleeritavate/nasaalsete kortikosteroidide alternatiive, eriti pikaajalisel kasutamisel.</p>
<b>EREKTSIOONIHÄIRETE RAVIMID</b>		
<i>PDE5 inhibiitorid</i>		
<p><b>Sildenafil, tadalafil, vardenafiil</b></p>	<p>Sildenafil, tadalafil ja vardenafiil metaboliseeruvad CYP3A4 kaudu. Samaaegsel kasutamisel koos REYATAZ'iga võib suurendada PDE5 inhibiitori kontsentratsiooni ja sageneda PDE5-ga seotud kõrvaltoimed, sealhulgas hüpotensioon, nägemise muutused ja priapism. Selle koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine.</p>	<p>Patsiente tuleb teavitada nende võimalike kõrvaltoimete tekkest, kui PDE5 inhibiitoreid kasutatakse erektsioonihäirete raviks koos REYATAZ'iga (vt lõik 4.4).</p> <p>Vt ka PULMONAALNE ARTERIAALNE HÜPERTENSIOON selles tabelis täiendava informatsiooni saamiseks REYATAZ'i ja sildenafili samaaegse kasutamise kohta.</p>
<b>GONADOTROPIINI VABASTAVA HORMOONI (GnRH) RETSEPTORI ANTAGONISTID</b>		
<p><b>Elagoliks</b></p>	<p>Koostoime mehhanismiks on elagoliksi ekspositsiooni eeldatav suurenemine atasanaviiri ja/või ritonaviiri põhjustatud CYP3A4 inhibitsiooni korral.</p>	<p>Elagoliksi 200 mg manustamine kaks korda ööpäevas koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) kauem kui 1 kuu jooksul ei ole soovitatav võimalike kõrvaltoimete, nt luukao ja maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemise riski tõttu. Mitte kasutada elagoliksi 150 mg üks kord ööpäevas koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) kauem kui 6 kuud.</p>

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>KINAASI INHIBIITORID</b>		
<b>Fostamatiinib</b>	Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Fostamatiinibi kasutamine koos REYATAZ'iga (koos ritonaviiriga või ilma) võib suurendada fostamatiinibi aktiivse metaboliidi R406 plasmakontsentratsiooni. Jälgida R406 ekspositsiooni toksilisuse suhtes, mis põhjustab annusega seotud kõrvaltoimeid, nt hepatotoksilisust ja neutropeeniat. Vajalik võib olla fostamatiinibi annuse vähendamine.
<b>TAIMSED PREPARAADID</b>		
<b>Liht-naistepuna (Hypericum perforatum)</b>	Liht-naistepuna kasutamine koos REYATAZ'iga võib põhjustada atasanaviiri sisalduse olulist vähenemist plasmas. Selle põhjuseks võib olla CYP3A4 induktsioon. Terapeutilise toime kadumise oht ja resistentsuse tekkerisk (vt lõik 4.3).	REYATAZ'i samaaegne kasutamine koos liht-naistepuna preparaatidega on vastunäidustatud.
<b>HORMONAALSED RASESTUMISVASTASED VAHENDID</b>		
<b>Etüüülöstradiool 25 µg + norgestimaat</b> (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)	<p>Etüüülöstradiool AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Etüüülöstradiool C<sub>max</sub>: ↓16% (↓26% ↓5%) Etüüülöstradiool C<sub>min</sub>: ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimaat AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimaat C<sub>max</sub>: ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimaat C<sub>min</sub>: ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Kuigi vaid atasanaviiri kasutamisel suurenes etüüülöstradioli kontsentratsioon nii UGT kui ka CYP3A4 inhibeerimise tõttu, põhjustas atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamine etüüülöstradioli taseme vähenemist ritonaviiri indutseeriva toime tõttu.</p> <p>Progestiini ekspositsiooni suurenemine võib viia sellega seotud kõrvaltoimete (nt insuliiniresistentsus, düslipideemia, akne ja määrimine) ning mõjutada ravisooatumust.</p>	<p>Kui suukaudselt manustatavaid kontratseptiive kasutatakse samaaegselt koos REYATAZ'i/ritonaviiriga, peaks suukaudne kontratseptiiv sisaldama soovitatavalt vähemalt 30 mikrogrammi etüüülöstradioli ning patsiendile tuleb selgitada kontratseptiivi selle annuse täpse järgimise vajalikkust. REYATAZ'i/ritonaviiri kombinatsiooni samaaegset kasutamist koos teiste hormonaalsete kontratseptiividega või norgestimaadi asemel teist progestogeeni sisaldava suukaudse kontratseptiiviga ei ole uuritud ning seetõttu tuleb neist hoiduda. Soovitatav on kasutada teisi usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.</p>

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>Etinüülöstradiol 35 µg + noretindroon</b> (atasevaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Etinüülöstradioli AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Etinüülöstradiol C <sub>max</sub> : ↑15% (↓1% ↑32%) Etinüülöstradiol C <sub>min</sub> : ↑91% (↑57% ↑133%)  Noretindrooni AUC: ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindroon C <sub>max</sub> : ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindroon C <sub>min</sub> : ↑262% (↑157% ↑409%)  Progestiini ekspositsiooni suurenemine võib viia sellega seotud kõrvaltoimete tekkeni (nt insuliinresistentsus, düslipideemia, akne ja määrimine) ning mõjutada seeläbi ravisoostumust.	
<b>LIPIDISISALDUST MUUTVAD AINED</b>		
<i>HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid</i>		
<b>Simvastatiin Lovastatiin</b>	Simvastatiini ja lovastatiini metabolism on väga CYP3A4 sõltuv ning manustamine koos REYATAZ'iga võib põhjustada nende kontsentratsiooni suurenemist.	Simvastatiini või lovastatiini samaaegne kasutamine koos REYATAZ'iga on vastunäidustatud müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi tekkeriski suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).
<b>Atorvastatiin</b>	Müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi tekkeriski suurenemine on võimalik atorvastatiini kasutamisel, mis metaboliseerub CYP3A4 kaudu.	Atorvastatiini samaaegne kasutamine koos REYATAZ'iga ei ole soovitatav. Kui atorvastatiini kasutamine osutub hädavajalikuks, tuleb kasutada atorvastatiini võimalikult väikest annust koos ohutuse hoolika jälgimisega (vt lõik 4.4).
<b>Pravastatiin Fluvastatiin</b>	Kuigi uuringud puuduvad, võib eeldada pravastatiini või fluvastatiini ekspositsiooni suurenemist kasutamisel koos proteaasi inhibiitoriga. Pravastatiin ei metaboliseeru CYP3A4 kaudu. Fluvastatiin metaboliseerub osaliselt CYP2C9 kaudu.	Vajalik on ettevaatus.
<i>Teised lipiidisisaldust muutvad ained</i>		
<b>Lomitapiid</b>	Lomitapiidi metabolism on väga CYP3A4 sõltuv ning REYATAZ'i koos ritonaviiriga koosmanustamisel võivad tulemusena kontsentratsioonid suureneda.	Lomitapiidi ja REYATAZ'i koos ritonaviiriga koosmanustamine on vastunäidustatud võimaliku transaminaaside aktiivsuse olulise suurenemise ja hepatotoksilisuse tõttu (vt lõik 4.3).

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID</b>		
<b>Salmeterool</b>	Kasutamisel koos REYATAZ'iga võib suurenda salmeterooli kontsentratsioon ja sageda salmeterooliga seotud kõrvaltoimed.  Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Salmeterooli kasutamine koos REYATAZ'iga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
<b>OPIOIDID</b>		
<b>Buprenorfiin, üks kord ööpäevas, püsiv säilitusannus</b> (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)	Buprenorfiin AUC: ↑67% Buprenorfiin C <sub>max</sub> : ↑37% Buprenorfiin C <sub>min</sub> : ↑69%  Norbuprenorfiin AUC: ↑105% Norbuprenorfiin C <sub>max</sub> : ↑61% Norbuprenorfiin C <sub>min</sub> : ↑101%  Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 ja UGT1A1 inhibeerimine. Ei mõjutanud oluliselt atasanaviiri kontsentratsiooni (manustamisel koos ritonaviiriga).	REYATAZ'i samaaegne kasutamine koos ritonaviiriga eeldab sedatsiooni ja kognitiivse funktsiooni kliinilist jälgimist. Vajalik võib olla buprenorfiini annuse vähendamine.
<b>Metadoon, püsiv säilitusannus</b> (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Ei täheldatud olulist mõju metadooni kontsentratsioonile. Arvestades, et ritonaviiri väikesed annused (100 mg kaks korda ööpäevas) ei näidanud olulist mõju metadooni kontsentratsioonile, ei saa nende andmete põhjal eeldada koostoimeid metadooni manustamisel koos REYATAZ'iga.	Metadooni manustamisel koos REYATAZ'iga ei ole annuse kohandamine vajalik.
<b>PULMONAALNE ARTERIAALNE HÜPERTENSIOON</b>		
<i>PDE5 inhibiitorid</i>		
<b>Sildenafil</b>	Kasutamisel koos REYATAZ'iga võib suurenda PDE5 inhibiitori kontsentratsioon ja sageda PDE5-ga seotud kõrvaltoimed.  Koostoime mehhanismiks on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või ritonaviiri poolt.	Ei ole kindlaks tehtud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutatava sildenafili ohutut ja efektiivset annust, kui seda kasutatakse koos REYATAZ'iga. Sildenafil, kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses samaaegse manustamisega
<b>SEDATIIVSE TOIMEGA RAVIMID</b>		
<i>Bensodiasepiinid</i>		
<b>Midasolaam</b> <b>Triasolaam</b>	Midasolaam ja triasolaam metaboliseeritakse ulatuslikult CYP3A4 kaudu. Manustamine koos REYATAZ'iga võib põhjustada nende bensodiasepiinide kontsentratsiooni ulatuslikku suurenemist. Ravimite koostoimete uuringut REYATAZ'i ja bensodiasepiinide koos manustamise kohta ei ole läbi viidud. CYP3A4 inhibiitorite andmete alusel võib oletada, et midasolaami kontsentratsioon plasmas on midasolaami suukaudsel manustamisel oluliselt kõrgem. Midasolaami samaaegsel parenteraalsel manustamisel koos proteaasi inhibiitoritega esines midasolaami plasmataseme 3- kuni 4-kordne suurenemine.	REYATAZ'i manustamine koos triasolaami või suukaudselt kasutatava midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), ettevaatus on vajalik ka REYATAZ'i ja parenteraalse midasolaami kasutamisel. Kui REYATAZ'i kasutatakse koos parenteraalse midasolaamiga, peab see toimuma intensiivravi palatis või tingimustes, kus on võimalik hoolikas kliiniline jälgimine ning on tagatud meditsiiniline abi hingamishäirete ja/või prolungeeritud sedatsiooni korral. Kaaluda tuleb midasolaami annuse kohandamist, eriti kui midasolaami manustatakse rohkem kui üks annus.

#### *Lapsed*

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300...1000 raseda andmed) näitab, et atasanaviiril ei ole väärarenguid põhjustavat toimet. Loomkatsed ei ole näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). REYATAZ'i võib kasutada raseduse ajal vaid juhul, kui oodatav kasu ületab võimalikud ohud.

Kliinilises uuringus AI424-182 manustati 41-le rasedale naisele raseduse teise või kolmanda trimestri ajal REYATAZ'i/ritonaviiri (300/100 mg või 400/100 mg) koos zidovudiini/lamivudiiniga. Kuuel naisel kahekümnest (30%) REYATAZ'i/ritonaviiri 300/100 mg ja 13 naisel 21-st (62%) REYATAZ'i/ritonaviiri 400/100 mg harust tekkis 3. kuni 4. astme hüperbilirubeemia. Laktatsidoosi juhtusid uuringus AI424-182 ei esinenud.

Uuringus hinnati 40 imikut, kes said profülaktilist retroviirusvastast ravi (mis ei sisaldanud REYATAZ'i) ning olid sünni hetkel ja/või sünnijärgsed 6 kuud HIV-1 DNA testi suhtes negatiivsed. 3. kuni 4. raskusastme bilirubiinisalduse suurenemine esines kahekümnest imikust kolmel (15%), kes sündisid REYATAZ'i/ritonaviiri 300/100 mg saanud naistel ja neljal imikul kahekümnest (20%), kes sündisid REYATAZ'i/ritonaviiri 400/100 mg saanud naistel. Puudusid tõendused patoloogilise ikteruse esinemise kohta ning kuus last neljakümnest said selles uuringus valgusravi maksimaalselt 4 päeva jooksul. Kernikteruse tekkest vastsündinutel teateid ei olnud.

Annustamissoovitused vt lõik 4.2 ja farmakokineetika andmed vt lõik 5.2.

Ei ole teada, kas raseduse ajal manustatud REYATAZ võib soodustada füsioloogilist hüperbilirubineemiat ning põhjustada kernikteruse teket vastsündinutel ja imikutel. Sünnituseelsel perioodil tuleks kaaluda patsientide tõhusamat jälgimist.

## Imetamine

Atasaviiri on leitud rinnapiimas. Vältimaks HIV-i ülekandumist lapsele soovitatakse, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

## Fertiilsus

Rottidel teostatud fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus muutis atasaviir indlemistsükli mõjutamata paaritumist ja fertiilsust (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Patsiente tuleb informeerida, et REYATAZ'i sisaldava raviskeemi kasutamisel on esinenud pearinglust (vt lõik 4.8).

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

REYATAZ'i ohutust kasutamisel kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on uuritud kontrollitud kliinilistes uuringutes 1806 täiskasvanud patsiendil, kes said 400 mg REYATAZ'i üks kord ööpäevas (1151 patsienti, keskmiselt 52 nädalat ja maksimaalselt 152 nädalat) või 300 mg REYATAZ'i koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas (655 patsienti, keskmiselt 96 nädalat ja maksimaalselt 108 nädalat).

REYATAZ'i 400 mg üks kord ööpäevas ja REYATAZ'i 300 mg koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas saanud patsientidel ilmnenud kõrvaltoimed olid samad, välja arvatud ikterus ja suurenenud üldbilirubiini sisaldus, mida esines sagedamini REYATAZ'i koos ritonaviiriga saanud patsientidel.

Ainsad kõrvaltoimed, mida kirjeldati väga sageli REYATAZ'i 400 mg kord ööpäevas või REYATAZ'i 300 mg koos 100 mg ritonaviiriga saanud patsientidel mistahes raskusastmega ja vähemalt võimaliku põhjusliku seosega uuringuravimite, mille hulka kuulus REYATAZ ja veel üks nukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor olid iiveldus (20%), kõhulahtisus (10%) ja ikterus (13%). Patsientide hulgas, kes said 300 mg REYATAZ'i koos 100 mg ritonaviiriga, oli ikteruse esinemissagedus 19%. Enamusel juhtudest kirjeldati ikterust mõne päeva kuni mõne kuu möödudes ravi alustamisest (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on HIV infektsiooniga patsientidel, keda raviti atasaviiriga, koos ritonaviiriga või ilma, teatatud kroonilisest neeruhaigusest. Suures prospektiivses jälgimisuurings leiti seos kroonilise neeruhaiguse esinemissageduse suurenemise ja atasaviir/ritonaviiri sisaldava raviskeemi kumulatiivse kasutamise vahel esialgselt normaalse neerufunktsiooniga HIV-infektsiooniga patsientidel. Seda seost täheldati sõltumatult tenofoviirdisoproksiili manustamisest. Kogu ravi vältel tuleb patsientide neerufunktsiooni regulaarselt jälgida (vt lõik 4.4).

#### Kõrvaltoimete tabel

REYATAZ'i kõrvaltoimete ülevaate aluseks on andmed kliinilistest uuringutest ning turuletulekujärgselt. Esinemissageduse määramisel on kasutatud järgmist konventsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

*Immuunsüsteemi häired:*

*Ainevahetus- ja toitumishäired:*

*Psühhiaatrilised häired:*

aeg-ajalt: ülitundlikkus

aeg-ajalt: kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, anoreksia, söögiisu suurenemine

aeg-ajalt: depressioon, desorientatsioon, ärevus, unetus, unehäired, ebatavalised unenäod

<i>Närvisüsteemi häired:</i>	sage: peavalu; aeg-ajalt: perifeerne neuropaatia, minestus, amneesia, pearinglus, unisus, düsgeusia
<i>Silma kahjustused:</i>	sage: silmade kollasus
<i>Südame häired:</i>	aeg-ajalt: <i>torsades de pointes</i> <sup>a</sup> harv: QTc intervalli pikenemine <sup>a</sup> , ödeem, palpitatsioonid
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	aeg-ajalt: hüpertensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	aeg-ajalt: düspnoe
<i>Seedetrakti häired:</i>	sage: oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, düspepsia; aeg-ajalt: pankreatiit, gastriit, kõhupuhitus, aftoosne stomatiit, kõhugaasid, suukuivus
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	sage: ikterus; aeg-ajalt: hepatiit, kolelitiaas <sup>a</sup> , kolestaas <sup>a</sup> ; harv: hepatosplenomegaalia, koletsüstiit <sup>a</sup>
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	sage: lööbed; aeg-ajalt: multiformne erüteem <sup>a,b</sup> , toksiline nahalööve <sup>a,b</sup> , ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) sündroom <sup>a,b</sup> , angioödeem <sup>a</sup> , urtikaaria, alopeetsia, pruritus; harv: Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>a,b</sup> , vesikulobulloosne lööve, ekseem, vasodilatatsioon
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	aeg-ajalt: lihaste atroofia, artralgia, müalgia; harv: müopaatia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	aeg-ajalt: neerukivid <sup>a</sup> , hematuria, proteiinuuria, pollakisuuria, interstitsiaalne nefriit, krooniline neeruhaigus <sup>a</sup> ; harv: valu neerudes
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	aeg-ajalt: günekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	sage: väsimus; aeg-ajalt: valu rinnus, enesetunde halvenemine, palavik, asteenia; harv: kõnnaku häired

<sup>a</sup> Nendest kõrvaltoimetest teatati turuletulekujärgselt, kusjuures esinemissagedust hinnati statistilise arvutusega, mille aluseks oli REYATAZ'i saanud patsientide arv randomiseeritud kontrollitud ja teistes kättesaadavates kliinilistes uuringutes (n = 2321).

<sup>b</sup>Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldus.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

#### Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

#### Lööve ja sellega seotud sündroomid

Lööbeid esineb tavaliselt kerge kuni mõõduka makulopapuloosse nahalööbena, mis tekib REYATAZ'i ravi esimese kolme nädala jooksul.



Teatatud on Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), multiformse erüteemi, toksiliste nahalöövete ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööbe sündroomi (DRESS) tekkest REYATAZ'i kasutanud patsientidel (vt lõik 4.4).

#### *Muutused laboratoorsete analüüside näitajates*

Kõige sagedasemaks laborinäitajate kõrvalekaldeks REYATAZ'i ja lisaks üht või enam nukleosiidset pöördraskriptaasi inhibiitorit sisaldava kombinatsiooniga ravitud patsientidel oli üldbilirubiini tõus, mida peamiselt teatati kaudse (konjugeerimata) bilirubiini tõusuna (87% raskusaste 1, 2, 3 või 4). Raskusastmega 3 või 4 üldbilirubiini tõusu täheldati 37% (6% raskusaste 4). Varasemat ravi saanud patsientidel, keda raviti 300 mg REYATAZ'iga üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas kestusega keskmiselt 95 nädalat, 53%-l esines 3...4 raskusastme üldbilirubiini tõus. Varasemat ravi mittesaanud patsientidel, keda raviti 300 mg REYATAZ'iga üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas kestusega keskmiselt 96 nädalat, 48%-l esines 3. kuni 4. raskusastme üldbilirubiini tõus (vt lõik 4.4).

Teisteks märkimisväärseteks kliiniliste laborinäitajate kõrvalekalleteks (3. või 4. raskusaste) REYATAZ'i ja üht või enam nukleosiidset pöördraskriptaasi inhibiitorit sisaldanud ravi saanud  $\geq 2\%$  patsientidel olid: kreatiinkinaasi tõus (7%),alaniinaminotransferaasi / seerumi glutamaat-püruvaad-transaminaasi (ALAT/SGPT) tõus (5%), neutrofiilide vähenemine (5%), aspartaaminotransferaasi / seerumi glutamaat-oksaloatsetaat-transaminaasi (ASAT/SGOT) tõus (3%), lipaasi tõus (3%).

Samaaegne 3...4 raskusastme ALAT/ASAT ja 3...4 raskusastme üldbilirubiini tõus esines kahel protsendil REYATAZ'iga ravitud patsientidest.

#### Lapsed

Kliinilises uuringus AI424-020 said lapsed vanuses 3 kuud kuni 18 aastat ravi REYATAZ'iga (suukaudse pulbri või kapslitega) keskmiselt 115 nädalat. Ohutusprofiil oli selles uuringus üldiselt võrreldav täiskasvanutel täheldatuga. Lastel teatati esimese astme (23%) ja teise astme (1%) asümptomaatilisesest atrioventrikulaarblokaadist. Kõige sagedasemaks laboratoorseks kõrvalekaldeks REYATAZ'i saanud lastel oli üldbilirubiini tõus ( $\geq 2,6$  korda ULN; aste 3.-4. raskusaste), mida esines 45% patsientidest.

Kliinilistes uuringutes AI424-397 ja AI424-451 said lapsed vanuses 3 kuud kuni 11 aastat ravi REYATAZ'i suukaudse pulbriga keskmiselt 80 nädalat. Ühestki surmajuhtumist ei teatatud. Ohutusprofiil oli nendes uuringutes üldiselt võrreldav varasemates laste ja täiskasvanute uuringutes täheldatuga. REYATAZ'i suukaudset pulbrit saanud lastel kõige sagedamini teatatud laboratoorsed kõrvalekalded olid üldbilirubiini tõus ( $\geq 2,6$  korda ULN; 3.-4. raskusaste; 16%) ja amülaasisisalduse suurenemine (3.-4. raskusaste; 33%), mis ei olnud üldjuhul seotud pankreasega. Nendes uuringutes teatati ALAT aktiivsuse suurenemisest sagedamini lastel kui täiskasvanutel.

#### Teised patsientide erirühmad

##### *Kaasneva B- ja/või C-hepatiidi viirusega nakatunud patsiendid*

400 mg atasanaviiri üks kord ööpäevas saanud 1151 patsiendist 177 patsiendil oli kaasnev krooniline B- või C-hepatiit ja 300 mg atasanaviiri üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas saanud 655 patsiendist 97-l oli kaasnev krooniline B- või C-hepatiit. Kaasneva infektsiooniga patsientidel esines ravieelne transaminaaside tõus sagedamini kui patsientidel ilma kroonilise viirushepatiidita. Erinevusi bilirubiini tõusu sageduses nende ja viirushepatiidita patsientide vahel ei täheldatud. Ravi käigus ilmnenuid hepatiidi või transaminaaside tõusu sagedus kaasneva infektsiooniga patsientidel oli võrreldav REYATAZ'i sisaldanud ja võrdluseks olnud raviskeemi vahel (vt lõik 4.4).

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

REYATAZ'i ägeda üleannustamise kohta inimestel on andmeid piiratud hulgal. Terved vabatahtlikud on võtnud kuni 1200 mg ühekordse annuse ilma, et oleks ilmnenud soovimatuid sümptomeid. Suuremat ravimi ekspositsiooni tinginud suuremate annuste kasutamisel võis täheldada kaudsest (mittekonjugeeritud) hüperbilirubineemiast (maksafunktsiooni näitajate muutusteta) tingitud ikterust või PR-intervalli pikenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

REYATAZ'i üleannustamise ravi peab sisaldama üldtoetavaid meetmeid, sealhulgas elutähtsate näitajate, elektrokardiogrammi (EKG) ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Imendumata atasanaviiri eemaldamiseks, kui see on näidustatud, võib kutsuda esile oksendamise või teha maoloputuse. Aitamaks eemaldada imendumata ravimit, võib manustada ka aktiivsütt. REYATAZ'i üleannustamise puhuks spetsiifilist vastumürki ei ole. Kuna atasanaviir metaboliseerub ulatuslikult maksas ning on olulisel määral seotud valkudega, on ebatõenäoline, et dialüüsist võiks olla olulist kasu selle ravimi eemaldamiseks.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AE08

#### *Toimemehhanism*

Atasanaviir on asapeptiidne HIV-1 proteaasi inhibiitor (PI). Atasanaviir inhibeerib selektiivselt viirus-spetsiifilise viraalse Gag-Pol proteiini valmistamist HIV-1 infitseeritud rakkudes, takistades sel viisil küpsete virionide teket ja teiste rakkude nakatumist.

*Viirustevastane toime in vitro*: atasanaviiril on HIV-1 vastane (kõik testitud tüved) ja HIV-2 vastane toime rakukultuuris.

### **Resistentsus**

#### *Retroviirusvastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid*

Retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel, kes kliinilistes uuringutes said ravi võimendamata atasanaviiriga, on I50L asendus, vahel kombinatsioonis A71V muutusega, põhiline atasanaviirresistentsusega seotud asendus. Resistentsus atasanaviirile varieerub 3,5...29-kordses tasemevahemikus ilma et oleks märke fenotüübilisest ristuvast resistentsusest teiste PI-de suhtes. Retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel, kes kliinilistes uuringutes said ravi võimendatud atasanaviiriga, ei täheldatud I50L asendumist ühelgi patsiendil ilma ravieelse PI asenduseteta. N88S asendumist on täheldatud harva patsientidel, kellel atasanaviir (kas koos või ilma ritonaviirita) on viroloogiliselt ebaõnnestunud. Kuigi esinemisel koos teiste proteaasi asendustega võib see kaasa aidata tundlikkuse vähenemisele atasanaviiri suhtes, ei põhjustanud kliinilistes uuringutes N88S mitte alati fenotüübilist resistentsust atasanaviirile ega omanud püsivat mõju kliinilisele efektiivsusele.

**Tabel 3. De novo asendused ravi mittesaanud patsientidel, kellel ravi atasanaviiri + ritonaviiriga ebaõnnestus (uuring 138, 96 nädalat)**

Sagedus	de novo PI asendused (n=26) <sup>a</sup>
> 20%	ei ole
10-20%	ei ole

<sup>a</sup> Viroloogiliseks ebaõnnestumiseks klassifitseeritud muutunud genotüübiga patsientide arv (HIV RNA  $\geq$  400 koopiat/ml).

M184I/V asendust täheldati vastavalt 5/26 REYATAZ'i/ritonaviiri ja 7/26 lopinaviiri/ritonaviiri viroloogilise ebaõnnestumisega patsientidel.

#### *Retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanud patsiendid*

Uuringutes 009, 043 ja 045 viroloogiliseks ebaõnnestumiseks osutunud retroviirusvastast ravi saanud patsientidelt isoleeritud 100 tüvest atasanaviiri, atasanaviiri + ritonaviiri või atasanaviiri + sakvinaviiri sisaldanud ravi ajal olid muutunud resistentseks atasanaviirile. 60-st atasanaviiri või atasanaviiri + ritonaviiriga ravitud patsiendilt isoleeritud tüvest 18-l (30%) täheldati I50L fenotüüpi, mida eelnevalt kirjeldati varem ravi mittesaanud patsientidel.

**Tabel 4. De novo asendused ravi saanud patsientidel, kellel ravi atasanaviiri + ritonaviiriga ebaõnnestus (uuring 045, 48 nädalat)**

Sagedus	de novo PI asendused (n=35) <sup>a,b</sup>
> 20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

<sup>a</sup> Viroloogiliseks ebaõnnestumiseks klassifitseeritud muutunud genotüübiga patsientide arv (HIV RNA  $\geq$  400 koopiat/ml).

<sup>b</sup> Kümnel patsiendil esines uuringu alguses fenotüübiline resistentsus atasanaviiri + ritonaviiri suhtes (taseme vahemik [FC] > 5.2). FC tundlikkus rakukultuuris loodusliku referentstüve suhtes määrati kasutades PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Mitte ükski neist *de novo* asendustest (vt tabel 4) ei ole spetsiifiline atasanaviirile ja võib näidata omandatud resistentsuse taasilmnemist uuringus 045 atasanaviiri + ritonaviiri ravi saanud populatsioonil.

Retroviirusvastast ravi saanud patsientidel ilmneb resistentsus peamiselt eelnevalt kirjeldatud suurte ja väikeste proteaasi inhibiitoritele resistentsust põhjustavate mutatsioonide kogunedes.

## Kliinilised tulemused

### *Retroviirusvastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid*

Uuring 138 on rahvusvaheline, randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline, prospektiivne uuring, kus osales 883 retroviirusvastast ravi mittesaanud patsienti ja kus võrreldi REYATAZ'i/ritonaviiri (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) lopinaviiri/ritonaviiriga (400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas), mõlemaid kasutati kombinatsioonis fikseeritud annuses tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas). Nädalal 48 oli nende patsientide tulemuste analüüsil, kelle HIV RNA oli < 50 koopiat/ml, viirusvastane efektiivsus REYATAZ'i/ritonaviiri harus sarnane (samaväärne, *non-inferior*) efektiivsusega lopinaviiri/ritonaviiri harus (tabel 5).

96 ravinädala andmete analüüs näitas viirusvastase aktiivsuse kestvust (tabel 5).

Keskmine ravieelne CD4 rakkude arv oli 214 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik: 2...810 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine ravieelne plasma HIV-1 RNA oli 4,94 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik: 2,6...5,88 log<sub>10</sub> koopiat/ml). REYATAZ'i/ritonaviiri harus oli viirusvastane efektiivsus sarnane (samaväärne) lopinaviiri/ritonaviiri harus täheldatuga, mida hinnati patsientide protsendi järgi, kellel oli 48. nädalal HIV RNA < 50 koopiat/ml: 78% REYATAZ'i/ritonaviiri saanud patsientidest võrreldes 76%-ga lopinaviiri/ritonaviiri saanud patsientidest (hinnanguline erinevus ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7% [95% CI, -3,8%, 7,1%] vastavalt kinnitatud viroloogilise ravivastuse (*Confirmed Virologic Response*,

CVR) mittelõpetanu = ravi ebaõnnestumine (*Non-Completer = Failure*, NC = F) ravivastuse definitsioonile.

Protokollijärgse analüüsi põhjal, mis jättis välja mittelõpetanud (st patsiendid, kes katkestasid enne 48. nädala HIV RNA hindamist) ja patsiendid, kellel esines olulisi kõrvalekaldeid protokollist, oli patsientide protsent 48. nädalal HIV RNA tasemega < 50 koopiat/ml REYATAZ'i/ritonaviiri puhul 86% (338/392) ja lopinaviiri/ritonaviiri puhul 89% (332/372) (hinnanguline erinevus ATV/RTV-LPV/RTV: -3% [95% CI, -7,6%, 1,5%]).

**Tabel 5: Efektiivsusnäitajad uuringus 138<sup>a</sup>**

Parameeter	REYATAZ/ritonaviir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) n = 440		Lopinaviir/ritonaviir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas) n = 443	
	Nädal 48	Nädal 96	Nädal 48	Nädal 96
<b>HIV RNA &lt; 50 koopiat/ml, %</b>				
Kõik patsiendid <sup>d</sup>	78	74	76	68
Hinnanguline erinevus [95% CI] <sup>d</sup>	Nädal 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Nädal 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Protokollijärgne analüüs <sup>e</sup>	86 (n = 392 <sup>f</sup> )	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Hinnanguline erinevus <sup>e</sup> [95% CI]	Nädal 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Nädal 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
<b>HIV RNA &lt; 50 koopiat/ml, % vastavalt ravi alguse näitajatele<sup>d</sup></b>				
HIV RNA < 100 000 koopiat/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100 000 koopiat/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4 arv < 50 rakku/mm <sup>3</sup>	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 kuni < 100 rakku/mm <sup>3</sup>	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 kuni < 200 rakku/mm <sup>3</sup>	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 rakku/mm <sup>3</sup>	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
<b>HIV RNA keskmine muutus ravi algusest, log<sub>10</sub> koopiat/ml</b>				
Kõik patsiendid	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
<b>CD4 keskmine muutus ravi algusest, rakku/mm<sup>3</sup></b>				
Kõik patsiendid	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
<b>CD4 keskmine muutus ravi algusest, rakku/mm<sup>3</sup> vastavalt ravi alguse näitajatele</b>				
HIV RNA < 100 000 koopiat/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100 000 koopiat/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

<sup>a</sup> Uuringu alustamisel oli CD4 rakkude arv keskmiselt 214 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik 2 kuni 810 rakku/mm<sup>3</sup>) ja plasma HIV-1 RNA oli keskmiselt 4,94 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik 2,6 kuni 5,88 log<sub>10</sub> koopiat/ml)

<sup>b</sup> REYATAZ/RTV koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (fikseeritud annusega 300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas).

<sup>c</sup> Lopinaviir/RTV koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (fikseeritud annusega 300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas).

<sup>d</sup> *Intent-to-treat* analüüs, puudunud väärtused võrdsustati ravi ebaõnnestumisega.

<sup>e</sup> Protokollijärgne analüüs: välja on arvatud mittelõpetanud ja patsiendid, kellel esines olulisi kõrvalekaldeid protokollist.

<sup>f</sup> analüüsis arvestatud patsientide arv.

#### *Retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanud patsiendid*

*Uuring 045* on randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, milles REYATAZ/ritonaviiri (300/100 mg üks kord ööpäevas) ja REYATAZ/sakvinaaviiri (400/1200 mg üks kord ööpäevas) võrreldi lopinaviiri + ritonaviiri kombinatsioonpreparaadiga (fikseeritud annusega 400/100 mg kaks korda

ööpäevas), kõiki neid võeti kombinatsioonis tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (vt lõigud 4.5 ja 4.8) ja ühe nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga, ning uuring viidi läbi patsientidel, kellel kaks või enam raviskeemi, mis sisaldasid vähemalt üht proteaasi inhibiitorit, nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit ja mitte-nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit, olid virooloogiliselt ebaõnnestunud. Randomiseeritud patsientidel oli eelneva retroviirusvastase ravi keskmine pikkus 138 nädalat proteaasi inhibiitoriga, 281 nädalat nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga ja 85 nädalat mittenukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitoriga. Uuringut alustades sai 34% patsientidest proteaasi inhibiitorit ja 60% mittenukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit. Neli või enam proteaasi inhibiitori asendumisest L10, M46, I54, V82, I84 ja L90 esines 15-l patsiendil 120-st (13%) REYATAZ'i + ritonaviiri harus ning 17-l 123-st (14%) lopinaviiri + ritonaviiri harus. Vähema kui kahe nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori asendumisega tüvi esines 32% uuringu patsientidest.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli keskmine HIV RNA muutus ravieelsest keskmiselt 48-ks ravinädalaks (tabel 6).

**Tabel 6: Efektiivsusnäitajad nädalal 48<sup>a</sup> ja nädalal 96 (uuring 045)**

Parameeter	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/ 100 mg üks kord ööpäevas) n = 120		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/ 100 mg kaks korda ööpäevas) n = 123		Keskmine ajaline muutus ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI <sup>d</sup> ]	
	Nädal 48	Nädal 96	Nädal 48	Nädal 96	Nädal 48	Nädal 96
<b>HIV RNA keskmine muutus ravi algusest, log<sub>10</sub> koopiat/ml</b>						
Kõik patsiendid	-1,93 (n = 90 <sup>e</sup> )	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
<b>HIV RNA &lt; 50 koopiat/ml, %<sup>f</sup> (ravivastusega/hinnangusse võetav)</b>						
Kõik patsiendid	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>HIV RNA &lt; 50 koopiat/ml vastavalt ravi alguse PI asendusele, <sup>f, g</sup> % (ravivastusega/hinnangusse võetav)</b>						
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
<b>CD4 keskmine muutus ravi algusest, rakku/mm<sup>3</sup></b>						
Kõik patsiendid	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	NA	NA

<sup>a</sup> Ravi alguses oli CD4 rakkude keskmine arv 337 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik: 14 kuni 1543 rakku/mm<sup>3</sup>) ja plasma HIV-1 RNA keskmine tase oli 4,4 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik: 2,6 kuni 5,88 log<sub>10</sub> koopiat/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (fikseeritud annusega 300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas).

<sup>c</sup> LPV/RTV koos tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga (fikseeritud annusega 300 mg/200 mg tabletid üks kord ööpäevas).

<sup>d</sup> Usaldusvahemik.

<sup>e</sup> Hinnangusse võetud patsientide arv.

<sup>f</sup> *Intent-to-treat* analüüs, puudunud väärtused võrdsustati ravi ebaõnnestumisega. Ravivastuse saanud patsiendid LPV/RTV rühmas, kes lõpetasid ravi enne 96. nädalat, on 96. nädala analüüsist välja arvatud. Patsientide osakaal kellel HIV RNA < 400 koopiat/ml oli 53% ja 43% ATV/RTV rühmas ning 54% ja 46% LPV/RTV rühmas vastavalt nädalatel 48 ja 96.

<sup>g</sup> Näidatud asendused hõlmavad kõiki muudatusi positsioonides L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, ja L90 (0...2, 3, 4 või rohkem) ravi alguses.

NA = ei kohaldata.

48-nädalase raviga olid keskmised muutused HIV RNA tasemes sarnased (samaväärsed) REYATAZ'i + ritonaviiri ja lopinaviiri + ritonaviiri rühmas. Väärtused olid püsivad erinevates analüüsides (saavutatud erinevus 0,11; 97,5% usaldusvahemik [-0,15; 0,36]). Kui analüüsis arvestati ainult ravi saanud patsiente, jättes arvestamata puudunud väärtused, oli patsientide protsent HIV RNA tasemega < 400 koopiat/ml (< 50 koopiat/ml) REYATAZ'i + ritonaviiri rühmas ja lopinaviiri + ritonaviiri rühmas vastavalt 55% (40%) ja 56% (46%).

HIV RNA keskmine muutus 96. nädalal REYATAZ + ritonaviir ja lopinaviir + ritonaviiri harus tõestas uuritava ravimi samaväärsust uuringu lõpetanud patsientidel. Sarnased tulemused saadi ka ravikavatsuse alusel tehtud analüüsis, kui patsiendi lõpliku ravitulemusena arvestati viimast teostatud mõõtmist. Ravivastuse saanud patsientide hulgas, välja arvatud juhud, kui andmed puudusid, moodustasid patsiendid, keda raviti REYATAZ'i + ritonaviiriga ja HIV RNA oli < 400 koopiat/ml (< 50 koopiat/ml), proportsionaalselt 84% (72%) ning lopinaviiri + ritonaviiri puhul 82% (72%). Oluline on märkida, et 96 nädala analüüsi põhjal jätkas ravi 48% patsientidest.

REYATAZ + sakvinaaviir näis olevat inferioorne võrreldes lopinaviir + ritonaviir haruga.

### Lapsed

#### *REYATAZ'i kapslite uuringud lastel*

REYATAZ'i farmakokineetika, ohutuse, talutavuse ja efektiivsuse hinnangud põhinevad avatud mitmekeskuselisel kliinilisel uuringust AI424-020, milles osalesid patsiendid vanuses 3 kuud kuni 21 aastat, saadud andmetel. Kokku said selles uuringus 182 last (81 retroviirusvastast ravi mittesaanud ja 101 retroviirusvastast ravi saanud last) REYATAZ'i (kapsleid või pulbrit) üks kord ööpäevas, koos ritonaviiriga või ilma, kombinatsioonis kahe NRTI-ga.

Sellest uuringust saadud kliinilised andmed on ebapiisavad, et soovitada atasanaviiri kasutamist (kas koos või ilma ritonaviirita) lastele vanuses alla 6 aasta.

Tabelis 7 on toodud efektiivsuse andmed nende 41 lapse kohta vanuses 6 kuni 18 aastat, kes said REYATAZ'i kapsleid koos ritonaviiriga. Ravi mittesaanud laste keskmine CD4 rakkude arv ravi alguses oli 344 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik: 2 kuni 800 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine HIV-1 RNA plasmas ravi alguses oli 4,67 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik: 3,70 kuni 5,00 log<sub>10</sub> koopiat/ml). Ravi saanud laste keskmine CD4 rakkude arv ravi alguses oli 522 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik: 100 kuni 1157 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine HIV-1 RNA plasmas ravi alguses oli 4,09 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik: 3,28 kuni 5,00 log<sub>10</sub> koopiat/ml).

**Tabel 7: Efektiivsusnäitajad (lapsed vanuses 6 aastast kuni 18 aastani) nädalal 48 (uuring AI424-020)**

Parameeter	Ravi mittesaanud REYATAZ kapslid/ritonaviir (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) n = 16	Ravi saanud REYATAZ kapslid/ritonaviir (300 mg/100 mg üks kord ööpäevas) n = 25
<b>HIV RNA &lt; 50 koopiat/ml, %<sup>a</sup></b>		
Kõik patsiendid	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNA &lt; 400 koopiat/ml, %<sup>a</sup></b>		
Kõik patsiendid	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>CD4 keskmine muutus ravi algusest, rakku/mm<sup>3</sup></b>		
Kõik patsiendid	293 (n = 14 <sup>b</sup> )	229 (n = 14 <sup>b</sup> )
<b>HIV RNA &lt; 50 koopiat/ml vastavalt ravi alguse PI asendusele, <sup>c</sup> % (ravivastusega/hinnangusse võetav<sup>d</sup>)</b>		
0...2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

<sup>a</sup> Intent-to-treat analüüs, puudunud väärtused võrdsustati ravi ebaõnnestumisega.

<sup>b</sup> Hinnangusse võetud patsientide arv.

<sup>c</sup> PI oluline L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI vähene: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>d</sup> Sealhulgas patsiendid ravi alguse resistentsuse andmetega.

NA = ei kohaldata.

### REYATAZ'i suukaudse pulbri uuringud lastel

REYATAZ'i suukaudse pulbri farmakokineetika, ohutuse, talutavuse ja viroloogilise ravivastuse hindamine põhines kahest avatud mitmekeskuselisest kliinilisest uuringust saadud andmetel.

- AI424-397 (PRINCE I): 3 kuu kuni alla 6 aasta vanustel lastel
- AI424-451 (PRINCE II): 3 kuu kuni alla 11 aasta vanustel lastel

Nendes uuringutes said 155 patsienti (kellest 59 ei olnud ja 96 oli varem retroviirusvastast ravi saanud) üks kord ööpäevas REYATAZ'i suukaudset pulbrit ja ritonaviiri koos kahe NRTI-ga.

Nende uuringutega liitumiseks pidi varem ravimata patsientidel olema genotüübiline tundlikkus REYATAZ'i ja kahe NRTI suhtes ning varem ravi saanud patsientidel dokumenteeritud genotüübiline ja fenotüübiline tundlikkus skriiningu ajal REYATAZ'i ja vähemalt 2 NRTI suhtes. Patsiendid, kes puutusid retroviirusvastaste ravimitega kokku ainult üsasiseselt või sünnituse ajal, loeti varem ravimata patsientideks. Uuringutesse ei kaasatud patsiente, kes olid saanud REYATAZ'i või REYATAZ'i/ritonaviiri mis tahes ajal enne uuringuga liitumist või kellel oli anamneesis ravi ebaõnnestumine kahe või enama proteaasi inhibiitori kasutamisel, resistentsus proteaasi inhibiitorite suhtes või olemasolevate südame häirete tunnused. Resistentsust proteaasi inhibiitorite suhtes defineeriti kui genotüübilist resistentsust atazanaviiri või NRTI foonravi mis tahes komponendi suhtes järgmiste kriteeriumide põhjal: 1) mis tahes oluliste mutatsioonide (I50L, I84V, N88S) olemasolu ning 2)  $\geq 2$  järgmist vähemtähtsat või ristuva resistentsusega seotud mutatsiooni: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

48. nädalal hinnati efektiivsust 134-l REYATAZ'i suukaudset pulbrit koos ritonaviiriga saanud 3 kuu kuni alla 11 aasta vanusel lapsel. Need andmed on toodud tabelis 8. Varem ravimata lastel oli keskmine ravieelne CD4 rakkude arv 930 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik: 46...2291 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine ravieelne plasma HIV-1 RNA oli 4,81 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik: 3,4...5,9 log<sub>10</sub> koopiat/ml). Varem ravi saanud lastel oli keskmine ravieelne CD4 rakkude arv 1441 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik: 84...5703 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine ravieelne plasma HIV-1 RNA oli 4,67 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik: 2,0...5,9 log<sub>10</sub> koopiat/ml).

**Tabel 8: Suukaudse pulbri efektiivsusnäitajad (vähemalt 3 kuu vanused ja vähemalt 5 kg kaaluvad lapsed) 48. nädalal (uuringud AI424-397 ja AI424-451)**

Parameeter	Varem ravimata REYATAZ pulber/ritonaviir n = 52	Varem ravi saanud REYATAZ pulber/ritonaviir n = 82
<b>HIV RNA &lt; 50 koopiat/ml, %<sup>a</sup></b>		
vähemalt 5 kuni < 10 kg (REYATAZ 150 ja 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
vähemalt 10 kuni < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
vähemalt 15 kuni < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
vähemalt 25 kuni < 35 kg	-	50,0 (1/2)
<b>HIV RNA &lt; 400 koopiat/ml, %<sup>a</sup></b>		
vähemalt 5 kuni < 10 kg (REYATAZ 150 ja 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
vähemalt 10 kuni < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
vähemalt 15 kuni < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
vähemalt 25 kuni < 35 kg	-	50,0 (1/2)
<b>CD4 keskmine muutus ravi algusest, rakku/mm<sup>3</sup></b>		
vähemalt 5 kuni < 10 kg (REYATAZ 150 ja 200 mg)	293 (n = 7)	63 (n = 16)
vähemalt 10 kuni < 15 kg	293 (n = 11)	307 (n = 8)
vähemalt 15 kuni < 25 kg	305 (n = 9)	374 (n = 12)
vähemalt 25 kuni < 35 kg	-	213 (n = 1)

<sup>a</sup> Intent-to-treat analüüs, puudunud väärtused võrdsustati ravi ebaõnnestumisega.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

*Imendumine:* HIV-positiivsetel patsientidel (n = 33, kombineeritud uuringud) saadi 300 mg REYATAZ'i üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas korduval manustamisel koos toiduga atasanaviiri  $C_{\max}$ -i geomeetriline keskmine (CV%) 4466 (42%) ng/ml ning  $C_{\max}$ -i saavutamiseks kulunud aeg oli ligikaudu 2,5 tundi. Atasanaviiri  $C_{\min}$  ja AUC geomeetrilised keskmised (CV%) olid vastavalt 654 (76%) ng/ml ja 44185 (51%) ng•h/ml.

*Toidu mõju:* REYATAZ'i ja ritonaviiri manustamine koos toiduga optimeerib atasanaviiri biosaadavust. REYATAZ'i 300 mg ja ritonaviiri 100 mg ühekordse annuse manustamine koos kerge einega andis atasanaviiri AUC 33% suurenemise ja nii  $C_{\max}$  kui ka 24 tunni kontsentratsiooni 40% suurenemise võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Manustamine koos rasvarikka toiduga ei mõjutanud atasanaviiri AUC-d võrrelduna manustamisega tühja kõhuga ja  $C_{\max}$  oli 11% väärtusest, mis saadi manustamisel tühja kõhuga. Manustamisel koos rasvarikka toiduga suurenes 24 tunni kontsentratsioon ligikaudu 33% pikenenud imendumise tõttu;  $T_{\max}$ -i mediaan suurenes 2,0 tunnilt 5,0 tunnini. REYATAZ'i manustamine koos ritonaviiriga kas kerge või rasvarikka einega vähendas AUC ja  $C_{\max}$  varieeruvuskoeffitsienti ligikaudu 25% võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Vähendamaks varieeruvust ja parandamaks biosaadavust tuleb REYATAZ'i võtta söögi ajal.

*Jaotumine:* atasanaviir seondub kontsentratsioonivahemikus 100...10 000 ng/ml umbes 86% ulatuses inimese seerumi valkudega. Atasanaviir seondub nii happelise alfa-1-glükoproteiini (AAG) kui ka albumiiniga samasuguses ulatuses (vastavalt 89% ja 86% 1000 ng/ml juures). Üks kord ööpäevas 400 mg atasanaviiri korduvate annuste manustamisel koos kerge einega 12 nädala kestel HIV-infektsiooniga patsientidele oli atasanaviir määratav ka liikvoris ja spermas.

*Biotransformatsioon:* inimesel ja *in vitro* uuringutes inimese maksa mikrosoomidega on näidatud, et atasanaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A4 isosüümi vahendusel oksügeniseeritud metaboliitideks. Metaboliidid erituvad seejärel sapiga nii vaba kui ka glükuroniid-metaboliidina. Täiendavad vähemolulised metaboolsed rajad on N-dealküleerimine ja hüdroolüüs. Plasmas on kirjeldatud kahte atasanaviiri ebaolulist metaboliiti. Kumbki neist ei evi *in vitro* viirusvastast toimet.

*Eritumine:* pärast 400 mg  $^{14}\text{C}$ -atsanaviiri ühekordse annuse manustamist oli 79% ja 13% kogu radioaktiivsusest määratav vastavalt väljaheites ja uriinis. Muutumatu ravimi osatähtsus väljaheites ja uriinis oli vastavalt 20% ja 7% manustatud annusest. Muutumatu ravimi keskmine eritumine uriiniga oli 7% pärast 800 mg manustamist üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul. HIV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel (n = 33, kombineeritud uuringud) oli annustevahelise intervalli tasakaaluseisundis keskmine poolväärtusaeg 12 tundi pärast 300 mg manustamist ööpäevas 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos kerge einega.

*Lineaarsus/mittelineaarsus:* atasanaviiri farmakokineetikat on uuritud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja HIV-infektsiooniga patsientidel, kusjuures nende kahe rühma vahel täheldati olulisi erinevusi. Atasanaviiri farmakokineetika on pigem mittelineaarne.

### Patsientide erirühmad

*Neerukahjustus:* tervetel uuringualustel eritub umbes 7% atasanaviiri manustatud annusest neerude kaudu muutumatu kujul. Puuduvad farmakokineetilised andmed REYATAZ'i manustamise kohta koos ritonaviiriga neerupuudulikkusega patsientidele. REYATAZ'i (ilma ritonaviirit) on uuritud raske neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel (n = 20) korduva annusega 400 mg üks kord ööpäevas, kaasa arvatud hemodialüüsi saavatel patsientidel. Kuigi neis uuringutes olid mõned piirangud (nt ei uuritud seondumata ravimi kontsentratsioone), ilmnis hemodialüüsi saavatel patsientidel farmakokineetiliste näitajate vähenemine 30% kuni 50% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Selle vähenemise mehhanism ei ole teada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

*Maksakahjustus:* atasanaviir metaboliseerub ja elimineerub peamiselt maksa vahendusel. Maksakahjustuse mõju atasanaviiri farmakokineetikale pärast 300 mg annuse manustamist koos ritonaviiriga ei ole uuritud. Atasanaviiri kontsentratsioon manustatuna nii koos kui ilma ritonaviirit



arvatakse suurenevat, kui seda manustatakse keskmise või raske maksatalitluse häirega patsiendile (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

*Vanus/sugu:* atasanaviiri farmakokineetika uuring on teostatud 59 tervel mees- ja naissoost isikul (29 noort, 30 eakat). Vanusest või soost sõltuvaid kliiniliselt olulisi erinevusi farmakokineetikas ei täheldatud.

*Rass:* kliiniliste uuringute II faasis osalenute populatsiooni farmakokineetika analüüsil ei sedastatud rassist sõltuvaid erinevusi atasanaviiri farmakokineetikas.

*Rasedus:*

REYATAZ kapsleid koos ritonaviiriga saanud HIV nakkusega rasedate naiste farmakokineetika andmed on toodud tabelis 9.

**Tabel 9: Tasakaaluseisundi farmakokineetika atasanaviiri kasutamisel koos ritonaviiriga HIV nakkusega rasedatel naistel**

Farmakokineetiline parameeter	atasanaviir 300 mg koos ritonaviiriga 100 mg		
	2. trimester (n = 9)	3. trimester (n = 20)	sünnitusjärgselt <sup>a</sup> (n = 36)
$C_{max}$ ng/ml Geomeetriline keskmine (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/ml Geomeetriline keskmine (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
$C_{min}$ ng/ml <sup>b</sup> Geomeetriline keskmine (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

<sup>a</sup> Atasanaviiri tippkonsentratsiooni ja AUC väärtused olid ligikaudu 26...40% kõrgemad sünnitusjärgsel perioodil (4...12 nädalat) võrreldes sellega, mida täheldati varasemalt HIV-nakkusega mitterasedatel patsientidel. Atasanaviiri plasmakonsentratsiooni miinimumid olid sünnitusjärgsel perioodil ligikaudu 2 korda kõrgemad sellest, mida täheldati varasemalt HIV-nakkusega mitterasedatel patsientidel.

<sup>b</sup>  $C_{min}$  on kontsentratsioon 24 tundi pärast manustamist.

*Lapsed*

Noorematel lastel on suundumus veidi suuremale kliirensile arvestatuna kehakaalu kohta. Selle tulemusena on täheldatav suurem erinevus maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni vahel, kuid soovitatavate annuste kasutamisel on lastel oodata sarnaseid geomeetrilisi keskmisi atasanaviiri ekspositsiooni väärtusi ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  ja AUC), nagu on täheldatud täiskasvanutel.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirtel, rottidel ja koertel teostatud korduvtoksilisuse uuringutes piirdusid atasanaviirist sõltuvad ilmingud üldiselt maksaga ja ilmsid üldiselt minimaalse kuni vähese seerumi bilirubiini ja maksaensüümide tõusu, maksarakkude vakuoliseerumise ja hüpertroofia ning ainult emastel hiirtel ka üksikute maksarakkude nekroosina. Maksamuutustega seostuvad muutused hiirtel (isastel), rottidel ja koertel ilmsid süsteemse ekspositsiooni korral, mis on vähemalt võrdne inimesel saadavaga kui 400 mg manustatakse üks kord ööpäevas. Atasanaviiri ekspositsioon, mis emastel hiirtel põhjustas üksikute maksarakkude nekroosi oli 12 kordne võrreldes ekspositsiooniga, mis saadakse 400 mg manustamisel inimesele üks kord ööpäevas. Seerumi kolesterooli ja glükoosisisaldus minimaalne kuni vähene suurenemine esines rottidel kuid mitte hiirtel ega koertel.

*In vitro* uuringutes inimese kloonitud südamerakkude kaaliumikanalid (hERG) inhibeeritakse 15% ulatuses atasanaviiri kontsentratsiooni (30  $\mu$ M) juures, mis vastab 30-kordsele vaba ravimi kontsentratsioonile  $C_{max}$  juures inimesel. Uuringus jänes Purkinje kiududega suurendas sarnane atasanaviiri kontsentratsioon toime võimalikku kestust (APD<sub>90</sub>) 13% võrra. Muutused elektrokardiograafias (siinusbradükardia, PR-intervalli pikenemine, QT-intervalli pikenemine ja QRS-kompleksi laienemine) esinesid ainult esialgses 2 nädalat kestnud suukaudse toksilisuse uuringus koertel. Järgnevat 9 kuud kestnud toksilisuse uuringutes koertel ei täheldatud ravimist sõltuvaid

elektrokardiograafilisi muutusi. Nende mittekliiniliste andmete kliiniline tähendus ei ole selge. Ravimi võimalikku mõju inimese südamele ei saa välistada (vt lõigud 4.4 ja 4.8). PR aja pikenemise võimalusega tuleks arvestada üleannustamise korral (vt lõik 4.9).

Rottidel teostatud fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus muutis atasanaviir indlemistsüklit mõjutamata paaritumist ja fertiilsust. Rottidel ja jänestel ei täheldatud teratogeenset toimet ka tiinele loomale toksiliste annuste juures. Tiinetel jänestel täheldati ulatuslikke mao- ja soolekahjustusi surnud või surevatel isenditel kui manustati 2 ja 4 korda kõrgeimat manustatavat annust otsustavas embrüoarengu uuringus. Rottide pre- ja postnataalse arengu hindamisel tingis atasanaviir mööduva poegade kehakaalu alanemise emale toksiliste annuste manustamisel. Atasanaviiri süsteemne ekspositsioon emasloomale toksilise annuse juures oli vähemalt võrdne või veidi kõrgem kui see, mis saadakse inimesele 400 mg manustamisel üks kord ööpäevas.

Atasanaviir ei avaldanud toimet Ames'i pöördmutatsiooni testis, kuid indutseeris *in vitro* kromosoomide aberratsioone nii metaboolse aktivatsiooni puudumisel kui olemasolul. Atasanaviir ei indutseerinud rottidel *in vivo* mikrotoumade teket luuüdis, DNA kahjustust duodeenumis (*comet* test) või kavandamata DNA parandusi maksas plasma ja koe kontsentratsiooni juures, mis ületas *in vitro* klastogeense.

Hiirtel ja rottidel teostatud pikaajalises kartsinogeensuse uuringus märgati ainult emastel hiirtel healoomuliste maksaadenoomide sagenemist. Healoomulise maksaadenoomi sagenemine emastel hiirtel oli tõenäoliselt sekundaarne maksa tsütotoksilistele muutusele, mis avaldusid üksikute rakkude nekroosina ja arvatakse olevat mitte asjasse puutuv inimestele mõeldud terapeutilise ekspositsiooni juures. Rottidel ega isastel hiirtel ei esinenud tuumorit tekitavat toimet.

Atasanaviir suurendas veise sarvkesta hägusust *in vitro* silmäärrituse uuringus viidates, et see võib ärritada silma sellega otsese kokkupuute korral.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Aspartaam (E951)  
Sahharoos  
Apelsini-vanilje lõhna- ja maitseaine

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

Pärast toidu või joogiga segamist võib segu hoida kuni 1 tund temperatuuril kuni 30 °C.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

REYATAZ suukaudset pulbrit tuleb hoida originaalkotikeses, mis tuleb avada vahetult enne kasutamist.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi segamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüesterkilest/alumiiniumist/polüetüleenkilest kotike.

Ühes karbis on 30 kotikest.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

*Kasutamisyjuhend:*

Annus ja vajalik REYATAZ'i suukaudse pulbri kotikeste arv määratakse kindlaks kehakaalu põhjal (vt lõik 4.2).

1. Enne segamist tuleb koputada vastu kotikest, et pulber koguneks selle alumisse ossa. Kotikese avamiseks tuleb see mööda punktiirjoont kääridega lahti lõigata.
2. Tehakse sobiv valik allpool loetletust pulbri segamiseks ja manustamiseks koos vedela imikutoidu, joogi või söögiga. Annustamiseks võib kasutada suuremaid imikutoidu, joogi või söögi koguseid. Tuleb tagada, et patsient sööb või joob ära kogu pulbrit sisaldava imikutoidu, joogi või söögi.
  - A: Soovitatud arvu REYATAZ'i suukaudse pulbri kotikeste sisu segamiseks vedela imikutoiduga väikeses ravimitopsis või nõus ja manustamiseks suusüstlaga, mille saab osta apteegist:
    - Sobiva arvu kotikeste (4 või 5 kotikest sõltuvalt imiku kehakaalust) sisu segatakse lusikaga 10 ml valmistatud vedela imikutoiduga ravimitopsis või väikeses nõus. Kogu segu tõmmatakse suusüstlasse ja manustatakse lapse parema või vasaku põse sisse. Ravimitopsi või väikesesse nõusse valatakse veel 10 ml imikutoitu sinna jäänud REYATAZ'i suukaudse pulbri eemaldamiseks, segu tõmmatakse süstlasse ja manustatakse lapse parema või vasaku põse sisse.
  - B: Soovitatud arvu REYATAZ'i suukaudse pulbri kotikeste sisu segamiseks joogiga nagu piim või vesi väikeses joogitopsis:
    - Kotikeste sisu segatakse lusikaga 30 ml joogiga. Laps peab segu ära jooma. Joogitopsi lisatakse veel 15 ml jooki, et tops korralikult loputada ja sisu segada. Laps peab ka kogu selle segu ära jooma.
    - Kui kasutatakse vett, tuleb samaaegselt ka süüa.
  - C: Soovitatud arvu REYATAZ'i suukaudse pulbri kotikeste sisu segamiseks toiduga nagu õunapüree või jogurt väikeses nõus:
    - Kotikeste sisu segamiseks kasutatakse ühte supilusikatäit toitu. Pärast segu andmist imikule või väikelapsele lisatakse väikesesse nõusse veel üks supilusikatäis toitu, et pulber nõust eemaldada ja sisu segada. Ka see segu antakse lapsele.
3. REYATAZ'i suukaudse pulbri kogu annus (segatuna vedela imikutoidu, joogi või söögiga) tuleb manustada ühe tunni jooksul pärast valmistamist (selle aja jooksul võib segu hoida toatemperatuuril kuni 30 °C).
4. Pärast kogu segu manustamist võib lapsele anda veel imikutoitu, jooki või sööki.
5. Ritonaviiri manustatakse vahetult pärast REYATAZ'i pulbri manustamist.

Lisateave REYATAZ'i suukaudse pulbri valmistamise ja manustamise kohta vt kasutusjuhendi osa pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/03/267/012

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02. märts 2004  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. veebruar 2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **▪ Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **▪ Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**VÄLISKARBI TEKST (PURK JA BLISTERPAKEND) JA PURGI ETIKETI TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

REYATAZ 100 mg kõvakapslid  
atasanaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Kapsel sisaldab 100 mg atasanaviiri (sulfaadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: sisaldab laktoosi (vt infoleht).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Purgi karp ja etikett (1 purk): 60 kõvakapslit

Blisterpakend: 60 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.  
Kapslid tuleb neelata tervena. Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK/AAAA}

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

### Purgi pakend:

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

### Blisterpakend:

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

### Purgi pakend:

60 kõvakapslit: EU/1/03/267/001

### Blisterpakend:

60 kõvakapslit: EU/1/03/267/002

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Välispakend: REYATAZ 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

REYATAZ 100 mg kõvakapslid  
atasanaviir

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK/AAAA}

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**VÄLISKARBI TEKST (PURK JA BLISTERPAKEND) JA PURGI ETIKETI TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

REYATAZ 150 mg kõvakapslid  
atasanaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Kapsel sisaldab 150 mg atasanaviiri (sulfaadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: sisaldab laktoosi (vt infoleht).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Purgi karp ja etikett (1 purk): 60 kõvakapslit

Blisterpakend: 60 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.  
Kapslid tuleb neelata tervena. Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK/AAAA}

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

### Purgi pakend:

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

### Blisterpakend:

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

### Purgi pakend:

60 kõvakapslit: EU/1/03/267/003

### Blisterpakend:

60 kõvakapslit: EU/1/03/267/004

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Välispakend: REYATAZ 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

REYATAZ 150 mg kõvakapslid  
atasanaviir

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK/AAAA}

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**VÄLISKARBI TEKST (PURK JA BLISTERPAKEND) JA PURGI ETIKETI TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

REYATAZ 200 mg kõvakapslid  
atasanaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Kapsel sisaldab 200 mg atasanaviiri (sulfaadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: sisaldab laktoosi (vt infoleht).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Purgi karp (1 purk): 60 kõvakapslit  
Karp purkidele (3 purki): 3 x 60 kõvakapslit (3 purki 60 kõvakapsliga)  
Purgi etikett: 60 kõvakapslit

Blisterpakend: 60 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.  
Kapslid tuleb neelata tervena. Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****Purgi pakend:**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**Blisterpakend:**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)****Purgi pakend:**

60 kõvakapslit: EU/1/03/267/005

3 x 60 kõvakapslit: EU/1/03/267/011

**Blisterpakend:**

60 kõvakapslit: EU/1/03/267/006

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Välispakend: REYATAZ 200 mg

## **17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

## **18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

REYATAZ 200 mg kõvakapslid  
atasanaviir

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK/AAAA}

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**VÄLISKARBI TEKST (PURK JA BLISTERPAKEND) JA PURGI ETIKETI TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

REYATAZ 300 mg kõvakapslid  
atasanaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Kapsel sisaldab 300 mg atasanaviiri (sulfaadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: sisaldab laktoosi (vt infoleht).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Purgi karp (1 purk): 30 kõvakapslit  
Karp purkidele (3 purki): 3 x 30 kõvakapslit (3 purki 30 kõvakapsliga)  
Purgi etikett: 30 kõvakapslit

Blisterpakend: 30 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.  
Kapslid tuleb neelata tervena. Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK/AAAA}

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

### Purgi pakend:

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

### Blisterpakend:

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

### Purgi pakend:

30 kõvakapslit: EU/1/03/267/008

3 x 30 kõvakapslit: EU/1/03/267/010

### Blisterpakend:

30 kõvakapslit: EU/1/03/267/009

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Välispakend: REYATAZ 300 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

REYATAZ 300 mg kõvakapslid  
atasanaviir

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK/AAAA}

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARBI TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

REYATAZ 50 mg suukaudne pulber  
atasanaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kotike sisaldab 50 mg atasanaviiri (sulfaadina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab aspartaami ja sahharoosi. Lisateave vt pakendi infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudne pulber  
30 kotikest

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/03/267/012

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Välispakend: REYATAZ 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöotкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**REYATAZ 50 mg SUUKAUDNE PULBER - FOOLIUMKOTIKE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

REYATAZ 50 mg suukaudne pulber  
Atasanaviir  
Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK/AAAA}

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

50 mg

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### REYATAZ 100 mg kõvakapslid atasanaviir

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage oma nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on REYATAZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne REYATAZ'i kasutamist
3. Kuidas REYATAZ'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas REYATAZ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on REYATAZ ja milleks seda kasutatakse

**REYATAZ on viiruste (täpsemalt retroviiruste) vastane ravim.** See on niinimetatud *proteaasi inhibiitorite* rühma üheks esindajaks. Need ravimid hoiavad inimese immuunpuudulikkuse viiruse (Human Immunodeficiency Virus, HIV) infektsiooni kontrolli all, pärssides ensüümi, mida HIV vajab paljunemiseks. See toimib vähendades HIV hulka teie organismis ja aitab nii immuunsüsteemil sellega võidelda. Sel viisil vähendab REYATAZ võimalust HIV infektsioonist tingitud haiguste kujunemiseks.

REYATAZ'i kapsleid võivad kasutada täiskasvanud ja lapsed vanuses 6 aastat ning üle selle. Arst määras teile REYATAZ'i, sest olete nakatunud inimese immuunpuudulikkuse viirusega (*Human Immunodeficiency Virus, HIV*), mis põhjustab omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (*Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS*). Tavaliselt kasutatakse seda koos teiste HIV vastaste ravimitega. Arst selgitab teile, milline nendest kombinatsioonidest REYATAZ'iga on teie jaoks parim.

#### 2. Mida on vaja teada enne REYATAZ'i kasutamist

**REYATAZ'i ei tohi võtta,**

- **kui olete** atasanaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline.**
- **kui teil on mõõdukaid või tõsiseid probleeme maksaga.** Enne kui otsustada, kas hakkate REYATAZ'i kasutama, uurib arst, kui tõsine on teie maksahaigus.
- **kui te võtate mõnd järgmistest ravimitest:** vt ka *Muud ravimid ja REYATAZ*.
  - rifampitsiin (tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum)
  - astemisool või terfenadiin (kasutatakse üldiselt allergia nähtude raviks, need ravimid võivad olla saadaval ka ilma retseptita); tsisapriid (kasutatakse maorefluksi raviks, mõnikord nimetatakse seda kõrvetisteks); pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks); kinidiin või bepridiil (kasutatakse südame rütmi korrigeerimiseks); ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin (kasutatakse peavalu korral) ja alfososiin (kasutatakse eesnäärme suurenemise raviks)
  - kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks); lurasidoon (kasutatakse skisofreenia raviks)

- ravimid, mis sisaldavad lihtnaistepuna (ravimtaim *Hypericum perforatum*) ürti
- triasolaam ja peroraalne (suukaudne) midasolaam (kasutatakse uinumise abistamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks)
- lomitapiid, simvastatiin ja lovastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks)
- grasopreviiri sisaldavad ravimid, sealhulgas elbasviiri/grasopreviiri fikseeritud annuses kombinatsioon ja glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuses kombinatsioon (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi raviks)
- apalutamiid (kasutatakse eesnäärmevähi raviks)

Ärge kasutage sildenafili koos REYATAZ'iga, kui sildenafili kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks. Sildenafilit kasutatakse ka erektsioonihäirete korral. Teatage oma arstile, kui te kasutate sildenafili erektsioonihäirete raviks.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, öelge seda oma arstile.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

**REYATAZ ei ravi teid terveks HIV infektsioonist.** Infektsioonid või teised HIV nakkusest tingitud haigused võivad siiski edasi areneda.

Mõne inimese puhul on enne REYATAZ'i võtmist või selle ajal vajalik eriline ettevaatus. Enne REYATAZ'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga ja veenduge, et ta teab:

- kui teil on B- või C-hepatiit
- kui teil tekivad sapikivide nähud või sümptomid (valu paremal pool kõhupiirkonnas)
- kui teil on A- või B-hemofiilia
- kui vajate hemodialüüsi

REYATAZ võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.

Mõnel REYATAZ'i kasutanud patsiendil on teatatud neerukivide esinemisest. Kui teil esinevad tunnused või sümptomid, mis viitavad neerukivide tekkele (valu küljes, veri uriinis, valu urineerimisel), teatage sellest kohe oma arstile.

Mõnel kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsiendil, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või teisi sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravi saaval patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude teiste tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja suurem kehamassiindeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, teatage oma arstile.

REYATAZ'i kasutanud patsientidel on esinenud hüperbilirubineemiat (bilirubiini sisalduse suurenemine veres). Selle tunnuseks on naha või silmade värvumine nõrgalt kollakaks. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, teatage oma arstile.

REYATAZ'i kasutanud patsientidel on teatatud tõsiste nahalöövete, sh Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemisest. Kui teil tekib lööve, siis teatage sellest kohe oma arstile.

Palun teatage oma arstile, kui täheldate muutusi südame rütmis (rütmihäireid). REYATAZ'i kasutataval lastel võib vajalikuks osutuda südametegevuse jälgimine. Teie lapse arst otsustab selle vajalikkuse.

## Lapsed

**Ärge andke seda ravimit lastele**, kes on alla 3 kuu vanused ja kaaluvad alla 5 kg. Alla 3 kuu vanustel ja alla 5 kg kaaluvatel lastel ei ole REYATAZ'i kasutamist uuritud tõsiste komplikatsioonide tekkeohtu tõttu.

## Muud ravimid ja REYATAZ

**REYATAZ'i ei tohi kasutada koos mõnede teiste ravimitega.** Need ravimid on loetletud lõigu 2 alguses osas Ärge võtke REYATAZ'i.

Mõnda ravimit ei tohi võtta REYATAZ'iga samaaegselt. Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on ära märkida järgmised:

- teised HIV-infektsiooni raviks kasutatavad ravimid (nt indinaviir, nevirapiin ja efavirens)
- sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks)
- sildenafil, vardenafiil või tadalafil (kasutatakse meestel erektsioonihäirete korral)
- kui te kasutate koos REYATAZ'iga raseduse vältimiseks rasestumisvastaseid pille (**suukaudseid rasestumisvastaseid tablette**), siis järgige täpselt arstilt saadud juhiseid ning ärge jätke ühtegi annust võtmata
- mis tahes ravimid, mida kasutatakse mao happesusega seotud haiguste raviks (nt antatsiidid, mida tuleb võtta 1 tund enne või 2 tundi pärast REYATAZ'i võtmist, H<sub>2</sub>-blokaatorid nagu famotidiin ja protonpumba inhibiitorid nagu omeprasool)
- vererõhku langetavad, südame löögisagedust aeglustavad või südame rütmi korrigeerivad ravimid (amiodaroon, diltiaseem, süsteemne lidokaiin, verapamiil)
- atorvastatiin, pravastatiin ja fluvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks)
- salmeterool (kasutatakse astma raviks)
- tsüklosporiin, takroliimus ja siroliimus (ravimid immuunsüsteemi mõjutamiseks)
- teatud antibiootikumid (rifabutiin, klaritromütsiin)
- ketokonasool, itrakonasool ja vorikonasool (seentevastased ravimid)
- apiksabaan, dabigatraan, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidogreel, prasugreel ja tikagreloor (kasutatakse trombidite tekkimise vältimiseks)
- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal ja lamotrigiin (epilepsia ravimid)
- enkorafeniib, ivosideniib ja irinotekaan (kasutatakse vähi raviks)
- elagoliks (gonadotropiini vabastava hormooni retseptori antagonist, kasutatakse endometrioosist tingitud tugeva valu raviks)
- fostamatiin (kasutatakse kroonilise immuuntrombotsütopeenia raviks)
- uinutid (nt süstitav midasolaam)
- buprenorfiin (kasutatakse opioidsõltuvuse ja valu raviks)
- kortikosteroidid (kõik manustamisteed; sh deksametasoon)

Koos REYATAZ'iga võetakse ritonaviiri, millega mõnel ravimil võib olla koostoimeid. Seetõttu on oluline öelda oma arstile, kui kasutate inhaleeritavat või nasaalset (ninakaudne) kortikosteroidi, sh flutikasooni või budesoniidi (kasutatakse allergiliste vaevuste või astma korral).

## REYATAZ koos toidu ja joogiga

On oluline, et võtaksite REYATAZ'i koos söögiga (korraline söögikord või oode), see aitab omastada ravimit.

## Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

REYATAZ'i toimeaine atasanaviir eritub rinnapiima. REYATAZ'i kasutamise perioodil ei tohi last rinnaga toita.

HIV-infektsiooniga naistel *ei soovitata* last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

Kui te imetate või kavatsete imetada, *pidage otsekohe nõu* oma arstiga.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete pearinglust või uimasust, ärge juhtige autot ega töötage masinatega ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

## REYATAZ sisaldab laktoosi.

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

## 3. Kuidas REYATAZ'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Ainult sel juhul võite olla kindel, et ravimi toime on täielik ja et vähendate võimalust viiruse resistentsuse tekkeks.

**Täiskasvanutele on REYATAZ'i kapslite soovitatav annus 300 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas söögi ajal**, kombineeritult teiste HIV vastaste ravimitega. Vastavalt teie HIV infektsiooni raviskeemile võib arst REYATAZ'i annust muuta.

**Lastele (vanuses 6 kuni 18 aastat) määrab täpse annuse teie lapse arst vastavalt lapse kehakaalule.** Lapsele antav REYATAZ'i kapslite annus arvutatakse vastavalt lapse kehakaalule ning see manustatakse üks kord ööpäevas koos toidu ja 100 mg ritonaviiriga järgmiselt:

Kehakaal (kg)	REYATAZ'i üks kord ööpäevas manustatav annus (mg)	Ritonaviiri annus* üks kord ööpäevas (mg)
15...35	200	100
rohkem kui 35	300	100

\*Kas ritonaviiri kapslid, tabletid või suukaudne lahus.

Kasutamiseks vähemalt 3 kuu vanustel ja vähemalt 5 kg kaaluvatel lastel on REYATAZ saadaval ka suukaudse pulbrina. REYATAZ'i suukaudselt pulbrilt on soovitatav REYATAZ'i kapslitele üle minna niipea, kui patsiendid on võimelised järjepidevalt kapsleid neelama.

Suukaudse pulbri ja kapslite vahetamisel võib olla vaja muuta annust. Arst otsustab, milline on õige annus vastavalt teie lapse kehakaalule.

Alla 3 kuu vanustele lastele ei ole võimalik anda soovitusi REYATAZ'i annustamiseks.



**Võtke REYATAZ'i kapslid sisse alati koos toiduga** (söögi ajal või koos ootega). Neelake kapslid tervena. **Ärge avage kapsleid.**

#### **Kui te võtate REYATAZ'i rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate või teie laps võtab liiga palju REYATAZ'i, võib tekkida naha ja/või silmavalgete kollasus (ikterus) ja ebakorrapärane südametegevus (QTc-intervalli pikenemine).

Kui olete juhuslikult võtnud rohkem REYATAZ'i kapsleid kui arst määras, võtke kohe ühendust oma raviarstiga või pöörduge lähima haigla vastuvõtu osakonda.

#### **Kui te unustate REYATAZ'i võtta**

Kui unustasite õigel ajal ravimi võtmata, tuleb see võtta niipea kui see meenus koos söögiga ja seejärel jätkata ravimi võtmist samal kellaajal nagu varem määratud. Kui see meenus alles järgmise annuse võtmise ajaks, jätke unustatud annus võtmata. Võtke sellisel juhul järgmine annus selleks ettenähtud ajal. **Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.**

#### **Kui te lõpetate REYATAZ'i võtmise**

Ärge lõpetage REYATAZ'i võtmist enne, kui olete rääkinud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV infektsiooni ravides ei ole alati lihtne otsustada, kas tegemist on REYATAZ'i kõrvaltoime, mõne teise kasutatava ravimi kõrvaltoime või hoopis HIV infektsiooni kulust tingitud muutusega. Rääkige arstiga, kui märkate oma tervises midagi tavalisest erinevat.

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiidisisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest otsekohe oma arstile:

- Kirjeldatud on nahalöövet, sügelust, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Lööve kaob tavaliselt 2 nädala jooksul ilma REYATAZ-ravi muutmata. Raskekujuline lööve võib tekkida koos teiste sümptomitega, mis võivad olla tõsised. Kui teil tekib raskekujuline lööve või lööve koos gripitaolise haiguse sümptomitega, villid, palavik, suuhaavandid, lihas- või liigesvalu, näo turse, silmapõletik, mis põhjustab punetust (konjunktiviit), valulikud, kuumavad või punetavad muhud (sõlmed), lõpetage otsekohe REYATAZ'i võtmine ja pidage nõu oma arstiga.
- Sageli on teatatud naha või silmavalgete kollasusest, mida põhjustab kõrge bilirubiinisaldus veres. See kõrvaltoime ei ole tavaliselt ohtlik täiskasvanutel ja üle 3 kuu vanustel lastel, kuid see võib olla tõsise probleemi sümptom. Kui teie nahk või silmavalged muutuvad kollaseks, pidage otsekohe nõu oma arstiga.
- Mõnikord võivad tekkida südametegevuse muutused (südame rütmihäired). Kui teil tekib pearinglus, -pööritus või minestus, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Need võivad olla tõsise südameprobleemi sümptomid.
- Aeg-ajalt võivad ilmneda maksaprobleemid. Arst teeb vereanalüüse enne REYATAZ'iga ravi alustamist ja ravi ajal. Kui teil esineb probleeme maksaga, sh B- või C-hepatiit, võib tekkida maksaprobleemide süvenemine. Kui teil tekib tume (teevärvi) uriin, sügelus, naha või silmavalgete kollasus, valu kõhupiirkonnas, heledat värvi väljaheide või iiveldus, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

- REYATAZ'i võtvatel inimestel esineb aeg-ajalt probleeme sapipõiega. Sapipõie probleemide sümptomid võivad olla valu paremal pool või keskel ülakõhus, iiveldus, oksendamine, palavik või naha või silmavalgete kollasus.
- REYATAZ võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.
- REYATAZ'i võtvatel inimestel tekivad aeg-ajalt neerukivid. Kui teil tekivad neerukivide sümptomid, milleks võivad olla alaseljavalu või alakõhuvalu, veri uriinis või valulik urineerimine, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed, mida on täheldatud REYATAZ'i võtvatel patsientidel, on järgmised:

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- peavalu
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu (ebamugavustunne või valu kõhupiirkonnas), iiveldus, düspepsia (seedehäired)
- kurnatus (äärmuslik väsimus)

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- perifeerne neuropaatia (tuimus, nõrkus, surin või valu kätes ja jalgades)
- ülitundlikkus (allergiline reaktsioon)
- astenia (ebatavaline väsimus või nõrkus)
- kehakaalu langus, kehakaalu tõus, anoreksia (söögiisu kaotus), söögiisu suurenemine
- depressioon, ärevus, unehäired
- desorientatsioon, amneesia (mäluhäire), pearinglus, somnolentsus (unisus), ebatavalised unenäod
- sünoop (minestus), hüpertensioon (kõrge vererõhk)
- düspnoe (hingeldus)
- pankreatiit (kõhunäärme põletik), gastriit (maopõletik), aftoosne stomatiit (suuhaavandid ja villid), düsgeusia (maitsetundlikkuse häired), kõhugaasid, suukuivus, kõhupuhitus
- angioödeem (naha ja teiste kudede tugev turse kõige sagedamini huultel ja silmades)
- alopeetsia (juuste väljalangemine), pruuritus (nahasügelus)
- lihaste atroofia (lihaskoe kõhetumine), artralgia (liigeste valulikkus), müalgia (lihaste valulikkus)
- interstitsiaalne nefriit (neerupõletik), hematuuria (veri uriinis), proteinuuria (liigne valk uriinis), pollakisuuria (sage urineerimine)
- günekomastia (rindade suurenemine meestel)
- valu rindkeres, üldine halb enesetunne, palavik
- insomnia (unetus)

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- häired kõndimisel (ebanormaalne kõnnak)
- ödeem (turse)
- hepatosplenomegalia (maksa ja põrna suurenemine)
- müopaatia (lihaste valulikkus, lihaste nõrkus, ei ole seotud kehalise tegevusega)
- valu neerudes

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas REYATAZ'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil, karbil või blistril.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.  
Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida REYATAZ sisaldab**

- Toimeaine on atasanaviir. Üks kapsel sisaldab 100 mg atasanaviiri (sulfaadina).
- Abiained on: krosповidооn, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat. Kapsli kesta ja trükkimiseks kasutatava tindi koostises on želatiin, šellak, ammoniumhüdroksiid, simetikoon, propüleenglükool, indigokarmiin (E132) ja titaandioksiid (E171).

### **Kuidas REYATAZ välja näeb ja pakendi sisu**

REYATAZ 100 mg kapsel sisaldab 100 mg atasanaviiri.  
Kapslid on läbipaistmatud, sinised ja valged. Valge ja sinise toiduvärviga on ühele poole trükitud "BMS 100 mg" ja teisele poole "3623".

REYATAZ 100 mg kõvakapslid on pakendatud 60 kapsli kaupa purki.

REYATAZ 100 mg kõvakapslid võivad olla pakendatud ka blistritesse 60 kapslit karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil igas riigis.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

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

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

### **Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### REYATAZ 150 mg kõvakapslid atasanaviir

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage oma nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on REYATAZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne REYATAZ'i kasutamist
3. Kuidas REYATAZ'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas REYATAZ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on REYATAZ ja milleks seda kasutatakse

**REYATAZ on viiruste (täpsemalt retroviiruste) vastane ravim.** See on niinimetatud *proteaasi inhibiitorite* rühma üheks esindajaks. Need ravimid hoiavad inimese immuunpuudulikkuse viiruse (Human Immunodeficiency Virus, HIV) infektsiooni kontrolli all, pärssides ensüümi, mida HIV vajab paljunemiseks. See toimib vähendades HIV hulka teie organismis ja aitab nii immuunsüsteemil sellega võidelda. Sel viisil vähendab REYATAZ võimalust HIV infektsioonist tingitud haiguste kujunemiseks.

REYATAZ'i kapsleid võivad kasutada täiskasvanud ja lapsed vanuses 6 aastat ning üle selle. Arst määras teile REYATAZ'i, sest olete nakatunud inimese immuunpuudulikkuse viirusega (*Human Immunodeficiency Virus, HIV*), mis põhjustab omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (*Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS*). Tavaliselt kasutatakse seda koos teiste HIV vastaste ravimitega. Arst selgitab teile, milline nendest kombinatsioonidest REYATAZ'iga on teie jaoks parim.

#### 2. Mida on vaja teada enne REYATAZ'i kasutamist

**REYATAZ'i ei tohi võtta,**

- **kui olete** atasanaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline.**
- **kui teil on mõõdukaid või tõsiseid probleeme maksaga.** Enne kui otsustada, kas hakkate REYATAZ'i kasutama, uurib arst, kui tõsine on teie maksahaigus.
- **kui te võtate mõnd järgmistest ravimitest:** vt ka *Muud ravimid ja REYATAZ*.
  - rifampitsiin (tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum)
  - astemisool või terfenadiin (kasutatakse üldiselt allergia nähtude raviks, need ravimid võivad olla saadaval ka ilma retseptita); tsisapriid (kasutatakse maorefluksi raviks, mõnikord nimetatakse seda kõrvetisteks); pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks); kinidiin või bepridiil (kasutatakse südame rütmi korrigeerimiseks); ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin (kasutatakse peavalu korral) ja alfososiin (kasutatakse eesnäärme suurenemise raviks)
  - kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks); lurasidoon (kasutatakse skisofreenia raviks)

- ravimid, mis sisaldavad lihtnaistepuna (ravimtaim *Hypericum perforatum*) ürta
- triasolaam ja peroraalne (suukaudne) midasolaam (kasutatakse uinumise abistamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks)
- lomitapiid, simvastatiin ja lovastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks)
- grasopreviiri sisaldavad ravimid, sealhulgas elbasviiri/grasopreviiri fikseeritud annuses kombinatsioon ja glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuses kombinatsioon (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi raviks)
- apalutamiid (kasutatakse eesnäärmevähi raviks)

Ärge kasutage sildenafili koos REYATAZ'iga, kui sildenafili kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks. Sildenafilit kasutatakse ka erektsioonihäirete korral. Teatage oma arstile, kui te kasutate sildenafili erektsioonihäirete raviks.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, öelge seda oma arstile.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

**REYATAZ ei ravi teid terveks HIV infektsioonist.** Infektsioonid või teised HIV nakkusest tingitud haigused võivad siiski edasi areneda.

Mõne inimese puhul on enne REYATAZ'i võtmist või selle ajal vajalik eriline ettevaatus. Enne REYATAZ'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga ja veenduge, et ta teab:

- kui teil on B- või C-hepatiit
- kui teil tekivad sapikivide nähud või sümptomid (valu paremal pool kõhupiirkonnas)
- kui teil on A- või B-hemofiilia
- kui vajate hemodialüüsi

REYATAZ võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.

Mõnel REYATAZ'i kasutanud patsiendil on teatatud neerukivide esinemisest. Kui teil esinevad tunnused või sümptomid, mis viitavad neerukivide tekkele (valu küljes, veri uriinis, valu urineerimisel), teatage sellest kohe oma arstile.

Mõnel kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsiendil, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või teisi sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravi saaval patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude teiste tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja suurem kehamassiindeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, teatage oma arstile.

REYATAZ'i kasutanud patsientidel on esinenud hüperbilirubineemiat (bilirubiini sisalduse suurenemine veres). Selle tunnuseks on naha või silmade värvumine nõrgalt kollakaks. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, teatage oma arstile.

REYATAZ'i kasutanud patsientidel on teatatud tõsiste nahalöövete, sh Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemisest. Kui teil tekib lööve, siis teatage sellest kohe oma arstile.

Palun teatage oma arstile, kui täheldate muutusi südame rütmis (rütmihäireid). REYATAZ'i kasutataval lastel võib vajalikuks osutuda südametegevuse jälgimine. Teie lapse arst otsustab selle vajalikkuse.

## Lapsed

**Ärge andke seda ravimit lastele**, kes on alla 3 kuu vanused ja kaaluvad alla 5 kg. Alla 3 kuu vanustel ja alla 5 kg kaaluvatel lastel ei ole REYATAZ'i kasutamist uuritud tõsiste komplikatsioonide tekkeohtu tõttu.

## Muud ravimid ja REYATAZ

**REYATAZ'i ei tohi kasutada koos mõnede teiste ravimitega.** Need ravimid on loetletud lõigu 2 alguses osas Ärge võtke REYATAZ'i.

Mõnda ravimit ei tohi võtta REYATAZ'iga samaaegselt. Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on ära märkida järgmised:

- teised HIV-infektsiooni raviks kasutatavad ravimid (nt indinaviir, nevirapiin ja efavirens)
- sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks)
- sildenafil, vardenafiil või tadalafil (kasutatakse meestel erektsioonihäirete korral)
- kui te kasutate koos REYATAZ'iga raseduse vältimiseks rasestumisvastaseid pille (**suukaudseid rasestumisvastaseid tablette**), siis järgige täpselt arstilt saadud juhiseid ning ärge jätke ühtegi annust võtmata
- mis tahes ravimid, mida kasutatakse mao happesusega seotud haiguste raviks (nt antatsiidid, mida tuleb võtta 1 tund enne või 2 tundi pärast REYATAZ'i võtmist, H<sub>2</sub>-blokaatorid nagu famotidiin ja protonpumba inhibiitorid nagu omeprasool)
- vererõhku langetavad, südame löögisagedust aeglustavad või südame rütmi korrigeerivad ravimid (amiodaroon, diltiaseem, süsteemne lidokaiin, verapamiil)
- atorvastatiin, pravastatiin ja fluvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks)
- salmeterool (kasutatakse astma raviks)
- tsüklosporiin, takroliimus ja siroliimus (ravimid immuunsüsteemi mõjutamiseks)
- teatud antibiootikumid (rifabutiin, klaritromütsiin)
- ketokonasool, itrakonasool ja vorikonasool (seentevastased ravimid)
- apiksabaan, dabigatraan, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidogreel, prasugreel ja tikagreel (kasutatakse trombidite tekkimise vältimiseks)
- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal ja lamotrigiin (epilepsia ravimid)
- enkorafeniib, ivosideniib ja irinotekaan (kasutatakse vähi raviks)
- elagoliks (gonadotropiini vabastava hormooni retseptori antagonist, kasutatakse endometrioosist tingitud tugeva valu raviks)
- fostamatiin (kasutatakse kroonilise immuuntrombotsütoopenia raviks)
- uinutid (nt süstitav midasolaam)
- buprenorfiin (kasutatakse opioidsõltuvuse ja valu raviks)
- kortikosteroidid (kõik manustamisteed; sh deksametasoon)

Koos REYATAZ'iga võetakse ritonaviiri, millega mõnel ravimil võib olla koostoimeid. Seetõttu on oluline öelda oma arstile, kui kasutate inhaleeritavat või nasaalset (ninakaudne) flutikasooni või budesoniidi (kasutatakse allergiliste vaevuste või astma korral).

## REYATAZ koos toidu ja joogiga

On oluline, et võtaksite REYATAZ'i koos söögiga (korraline söögikord või oode), see aitab omastada ravimit.

## Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

REYATAZ'i toimeaine atasanaviir eritub rinnapiima. REYATAZ'i kasutamise perioodil ei tohi last rinnaga toita.

HIV-infektsiooniga naistel *ei soovitata* last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

Kui te imetate või kavatsete imetada, *pidage otsekohe nõu* oma arstiga.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete peeringlust või uimasust, ärge juhtige autot ega töötage masinatega ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

## REYATAZ sisaldab laktoosi.

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

## 3. Kuidas REYATAZ'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Ainult sel juhul võite olla kindel, et ravimi toime on täielik ja et vähendate võimalust viiruse resistentsuse tekkeks.

**Täiskasvanutele on REYATAZ'i kapslite soovitatav annus 300 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas söögi ajal**, kombineeritult teiste HIV vastaste ravimitega. Vastavalt teie HIV infektsiooni raviskeemile võib arst REYATAZ'i annust muuta.

**Lastele (vanuses 6 kuni 18 aastat) määrab täpse annuse teie lapse arst vastavalt lapse kehakaalule.** Lapsele antav REYATAZ'i kapslite annus arvutatakse vastavalt lapse kehakaalule ning see manustatakse üks kord ööpäevas koos toidu ja 100 mg ritonaviiriga järgmiselt:

Kehakaal (kg)	REYATAZ'i üks kord ööpäevas manustatav annus (mg)	Ritonaviiri annus* üks kord ööpäevas (mg)
15...35	200	100
rohkem kui 35	300	100

\*Kas ritonaviiri kapslid, tabletid või suukaudne lahus.

Kasutamiseks vähemalt 3 kuu vanustel ja vähemalt 5 kg kaaluvatel lastel on REYATAZ saadaval ka suukaudse pulbrina. REYATAZ'i suukaudselt pulbrilt on soovitatav REYATAZ'i kapslitele üle minna niipea, kui patsiendid on võimelised järjepidevalt kapsleid neelama.

Suukaudse pulbri ja kapslite vahetamisel võib olla vaja muuta annust. Arst otsustab, milline on õige annus vastavalt teie lapse kehakaalule.

Alla 3 kuu vanustele lastele ei ole võimalik anda soovitusi REYATAZ'i annustamiseks.

**Võtke REYATAZ'i kapslid sisse alati koos toiduga** (söögi ajal või koos ootega). Neelake kapslid tervena. **Ärge avage kapsleid.**

#### **Kui te võtate REYATAZ'i rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate või teie laps võtab liiga palju REYATAZ'i, võib tekkida naha ja/või silmavalgete kollasus (ikterus) ja ebakorrapärane südametegevus (QTc-intervalli pikenemine).

Kui olete juhuslikult võtnud rohkem REYATAZ'i kapsleid kui arst määras, võtke kohe ühendust oma raviarstiga või pöörduge lähima haigla vastuvõtu osakonda.

#### **Kui te unustate REYATAZ'i võtta**

Kui unustasite õigel ajal ravimi võtmata, tuleb see võtta niipea kui see meenus koos söögiga ja seejärel jätkata ravimi võtmist samal kellaajal nagu varem määratud. Kui see meenus alles järgmise annuse võtmise ajaks, jätke unustatud annus võtmata. Võtke sellisel juhul järgmine annus selleks ettenähtud ajal. **Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.**

#### **Kui te lõpetate REYATAZ'i võtmise**

Ärge lõpetage REYATAZ'i võtmist enne, kui olete rääkinud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV infektsiooni ravides ei ole alati lihtne otsustada, kas tegemist on REYATAZ'i kõrvaltoime, mõne teise kasutatava ravimi kõrvaltoime või hoopis HIV infektsiooni kulust tingitud muutusega. Rääkige arstiga, kui märkate oma tervises midagi tavalisest erinevat.

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiidisisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest otsekohe oma arstile:

- Kirjeldatud on nahalöövet, sügelust, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Lööve kaob tavaliselt 2 nädala jooksul ilma REYATAZ-ravi muutmata. Raskekujuline lööve võib tekkida koos teiste sümptomitega, mis võivad olla tõsised. Kui teil tekib raskekujuline lööve või lööve koos gripitaolise haiguse sümptomitega, villid, palavik, suuhaavandid, lihas- või liigesvalu, näo turse, silmapõletik, mis põhjustab punetust (konjunktiviit), valulikud, kuumavad või punetavad muhud (sõlmed), lõpetage otsekohe REYATAZ'i võtmine ja pidage nõu oma arstiga.
- Sageli on teatatud naha või silmavalgete kollasusest, mida põhjustab kõrge bilirubiinisaldus veres. See kõrvaltoime ei ole tavaliselt ohtlik täiskasvanutel ja üle 3 kuu vanustel lastel, kuid see võib olla tõsise probleemi sümptom. Kui teie nahk või silmavalged muutuvad kollaseks, pidage otsekohe nõu oma arstiga.
- Mõnikord võivad tekkida südametegevuse muutused (südame rütmihäired). Kui teil tekib pearinglus, -pööritus või minestus, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Need võivad olla tõsise südameprobleemi sümptomid.
- Aeg-ajalt võivad ilmneda maksaprobleemid. Arst teeb vereanalüüse enne REYATAZ'iga ravi alustamist ja ravi ajal. Kui teil esineb probleeme maksaga, sh B- või C-hepatiit, võib tekkida maksaprobleemide süvenemine. Kui teil tekib tume (teevärvi) uriin, sügelus, naha või silmavalgete kollasus, valu kõhupiirkonnas, heledat värvi väljaheide või iiveldus, pidage otsekohe nõu oma arstiga.



- REYATAZ'i võtvatel inimestel esineb aeg-ajalt probleeme sapipõiega. Sapipõie probleemide sümptomid võivad olla valu paremal pool või keskel ülakõhus, iiveldus, oksendamine, palavik või naha või silmavalgete kollasus.
- REYATAZ võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.
- REYATAZ'i võtvatel inimestel tekivad aeg-ajalt neerukivid. Kui teil tekivad neerukivide sümptomid, milleks võivad olla alaseljavalu või alakõhuvalu, veri uriinis või valulik urineerimine, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed, mida on täheldatud REYATAZ'i võtvatel patsientidel, on järgmised:

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- peavalu
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu (ebamugavustunne või valu kõhupiirkonnas), iiveldus, düspepsia (seedehäired)
- kurnatus (äärmuslik väsimus)

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- perifeerne neuropaatia (tuimus, nõrkus, surin või valu kätes ja jalgades)
- ülitundlikkus (allergiline reaktsioon)
- astenia (ebatavaline väsimus või nõrkus)
- kehakaalu langus, kehakaalu tõus, anoreksia (söögiisu kaotus), söögiisu suurenemine
- depressioon, ärevus, unehäired
- desorientatsioon, amneesia (mäluhäire), pearinglus, somnolentsus (unisus), ebatavalised unenäod
- süntkoop (minestus), hüpertensioon (kõrge vererõhk)
- düspnoe (hingeldus)
- pankreatiit (kõhunäärme põletik), gastriit (maopõletik), aftoosne stomatiit (suuhaavandid ja villid), düsgeusia (maitsetundlikkuse häired), kõhugaasid, suukuivus, kõhupuhitus
- angioödeem (naha ja teiste kudede tugev turse kõige sagedamini huultel ja silmades)
- alopeetsia (juuste väljalangemine), pruuritus (nahasügelus)
- lihaste atroofia (lihaskoe kõhetumine), artralgia (liigete valulikkus), müalgia (lihaste valulikkus)
- interstitsiaalne nefriit (neerupõletik), hematuuria (veri uriinis), proteiinuuria (liigne valk uriinis), pollakisuuria (sage urineerimine)
- günekomastia (rindade suurenemine meestel)
- valu rindkeres, üldine halb enesetunne, palavik
- insomnia (unetus)

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- häired kõndimisel (ebanormaalne kõnnak)
- ödeem (turse)
- hepatosplenomegalia (maks ja põrna suurenemine)
- müopaatia (lihaste valulikkus, lihaste nõrkus, ei ole seotud kehalise tegevusega)
- valu neerudes

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas REYATAZ'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil, karbil või blistril.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.  
Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida REYATAZ sisaldab**

- Toimeaine on atasanaviir. Üks kapsel sisaldab 150 mg atasanaviiri (sulfaadina).
- Abiained on: krosповidооn, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat. Kapsli kesta ja trükkimiseks kasutatava tindi koostises on želatiin, šellak, ammoniumhüdroksiid, simetikoon, propüleenglükool, indigokarmiin (E132) ja titaandioksiid (E171).

### **Kuidas REYATAZ välja näeb ja pakendi sisu**

REYATAZ 150 mg kapsel sisaldab 150 mg atasanaviiri.  
Kapslid on läbipaistmatud, sinised ja kahvatusinised. Valge ja sinise toiduvärviga on ühele poole trükitud "BMS 150 mg" ja teisele poole "3624".

REYATAZ 150 mg kõvakapslid on pakendatud 60 kapsli kaupa purki.

REYATAZ 150 mg kõvakapslid võivad olla pakendatud ka blistritesse 60 kapslit karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil igas riigis.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

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

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

### **Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### REYATAZ 200 mg kõvakapslid atasanaviir

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage oma nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on REYATAZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne REYATAZ'i kasutamist
3. Kuidas REYATAZ'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas REYATAZ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on REYATAZ ja milleks seda kasutatakse

**REYATAZ on viiruste (täpsemalt retroviiruste) vastane ravim.** See on niinimetatud *proteaasi inhibiitorite* rühma üheks esindajaks. Need ravimid hoiavad inimese immuunpuudulikkuse viiruse (Human Immunodeficiency Virus, HIV) infektsiooni kontrolli all, pärssides ensüümi, mida HIV vajab paljunemiseks. See toimib vähendades HIV hulka teie organismis ja aitab nii immuunsüsteemil sellega võidelda. Sel viisil vähendab REYATAZ võimalust HIV infektsioonist tingitud haiguste kujunemiseks.

REYATAZ'i kapsleid võivad kasutada täiskasvanud ja lapsed vanuses 6 aastat ning üle selle. Arst määras teile REYATAZ'i, sest olete nakatunud inimese immuunpuudulikkuse viirusega (*Human Immunodeficiency Virus, HIV*), mis põhjustab omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (*Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS*). Tavaliselt kasutatakse seda koos teiste HIV vastaste ravimitega. Arst selgitab teile, milline nendest kombinatsioonidest REYATAZ'iga on teie jaoks parim.

#### 2. Mida on vaja teada enne REYATAZ'i kasutamist

**REYATAZ'i ei tohi võtta,**

- **kui olete** atasanaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline.**
- **kui teil on mõõdukaid või tõsiseid probleeme maksaga.** Enne kui otsustada, kas hakkate REYATAZ'i kasutama, uurib arst, kui tõsine on teie maksahaigus.
- **kui te võtate mõnd järgmistest ravimitest:** vt ka *Muud ravimid ja REYATAZ*.
  - rifampitsiin (tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum)
  - astemisool või terfenadiin (kasutatakse üldiselt allergia nähtude raviks, need ravimid võivad olla saadaval ka ilma retseptita); tsisapriid (kasutatakse maorefluksi raviks, mõnikord nimetatakse seda kõrvetisteks); pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks); kinidiin või bepridiil (kasutatakse südame rütmi korrigeerimiseks); ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin (kasutatakse peavalu korral) ja alfososiin (kasutatakse eesnäärme suurenemise raviks)
  - kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks); lurasidoon (kasutatakse skisofreenia raviks)

- ravimid, mis sisaldavad lihtnaistepuna (ravimtaim *Hypericum perforatum*) ürta
- triasolaam ja peroraalne (suukaudne) midasolaam (kasutatakse uinumise abistamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks)
- lomitapiid, simvastatiin ja lovastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks)
- grasopreviiri sisaldavad ravimid, sealhulgas elbasviiri/grasopreviiri fikseeritud annuses kombinatsioon ja glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuses kombinatsioon (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi raviks)
- apalutamiid (kasutatakse eesnäärmevähi raviks)

Ärge kasutage sildenafili koos REYATAZ'iga, kui sildenafili kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks. Sildenafilit kasutatakse ka erektsioonihäirete korral. Teatage oma arstile, kui te kasutate sildenafili erektsioonihäirete raviks.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, öelge seda oma arstile.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

**REYATAZ ei ravi teid terveks HIV infektsioonist.** Infektsioonid või teised HIV nakkusest tingitud haigused võivad siiski edasi areneda.

Mõne inimese puhul on enne REYATAZ'i võtmist või selle ajal vajalik eriline ettevaatus. Enne REYATAZ'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga ja veenduge, et ta teab:

- kui teil on B- või C-hepatiit
- kui teil tekivad sapikivide nähud või sümptomid (valu paremal pool kõhupiirkonnas)
- kui teil on A- või B-hemofiilia
- kui vajate hemodialüüsi

REYATAZ võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.

Mõnel REYATAZ'i kasutanud patsiendil on teatatud neerukivide esinemisest. Kui teil esinevad tunnused või sümptomid, mis viitavad neerukivide tekkele (valu küljes, veri uriinis, valu urineerimisel), teatage sellest kohe oma arstile.

Mõnel kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsiendil, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või teisi sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravi saaval patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude teiste tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja suurem kehamassiindeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, teatage oma arstile.

REYATAZ'i kasutanud patsientidel on esinenud hüperbilirubineemiat (bilirubiini sisalduse suurenemine veres). Selle tunnuseks on naha või silmade värvumine nõrgalt kollakaks. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, teatage oma arstile.

REYATAZ'i kasutanud patsientidel on teatatud tõsiste nahalöövete, sh Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemisest. Kui teil tekib lööve, siis teatage sellest kohe oma arstile.

Palun teatage oma arstile, kui täheldate muutusi südame rütmis (rütmihäireid). REYATAZ'i kasutataval lastel võib vajalikuks osutuda südametegevuse jälgimine. Teie lapse arst otsustab selle vajalikkuse.

## Lapsed

**Ärge andke seda ravimit lastele**, kes on alla 3 kuu vanused ja kaaluvad alla 5 kg. Alla 3 kuu vanustel ja alla 5 kg kaaluvatel lastel ei ole REYATAZ'i kasutamist uuritud tõsiste komplikatsioonide tekkeohtu tõttu.

## Muud ravimid ja REYATAZ

**REYATAZ'i ei tohi kasutada koos mõnede teiste ravimitega.** Need ravimid on loetletud lõigu 2 alguses osas Ärge võtke REYATAZ'i.

Mõnda ravimit ei tohi võtta REYATAZ'iga samaaegselt. Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on ära märkida järgmised:

- teised HIV-infektsiooni raviks kasutatavad ravimid (nt indinaviir, nevirapiin ja efavirens)
- sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks)
- sildenafil, vardenafiil või tadalafil (kasutatakse meestel erektsioonihäirete korral)
- kui te kasutate koos REYATAZ'iga raseduse vältimiseks rasestumisvastaseid pille (**suukaudseid rasestumisvastaseid tablette**), siis järgige täpselt arstilt saadud juhiseid ning ärge jätke ühtegi annust võtmata
- mis tahes ravimid, mida kasutatakse mao happesusega seotud haiguste raviks (nt antatsiidid, mida tuleb võtta 1 tund enne või 2 tundi pärast REYATAZ'i võtmist, H<sub>2</sub>-blokaatorid nagu famotidiin ja protonpumba inhibiitorid nagu omeprasool)
- vererõhku langetavad, südame löögisagedust aeglustavad või südame rütmi korrigeerivad ravimid (amiodaroon, diltiaseem, süsteemne lidokaiin, verapamiil)
- atorvastatiin, pravastatiin ja fluvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks)
- salmeterool (kasutatakse astma raviks)
- tsüklosporiin, takroliimus ja siroliimus (ravimid immuunsüsteemi mõjutamiseks)
- teatud antibiootikumid (rifabutiin, klaritromütsiin)
- ketokonasool, itrakonasool ja vorikonasool (seentevastased ravimid)
- apiksabaan, dabigatran, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidogreel, prasugreel ja tikagreel (kasutatakse trombidite tekkimise vältimiseks)
- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal ja lamotrigiin (epilepsia ravimid)
- enkorafeniib, ivosideniib ja irinotekaan (kasutatakse vähi raviks)
- elagoliks (gonadotropiini vabastava hormooni retseptori antagonist, kasutatakse endometrioosist tingitud tugeva valu raviks)
- fostamatiin (kasutatakse kroonilise immuuntrombotsütopeenia raviks)
- uinutid (nt süstitav midasolaam)
- buprenorfiin (kasutatakse opioidsõltuvuse ja valu raviks)
- kortikosteroidid (kõik manustamisteed; sh deksametasoon)

Koos REYATAZ'iga võetakse ritonaviiri, millega mõnel ravimil võib olla koostoimeid. Seetõttu on oluline öelda oma arstile, kui kasutate inhaleeritavat või nasaalset (ninakaudne) flutikasooni või budesoniidi (kasutatakse allergiliste vaevuste või astma korral).

## REYATAZ koos toidu ja joogiga

On oluline, et võtaksite REYATAZ'i koos söögiga (korraline söögikord või oode), see aitab omastada ravimit.

## Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

REYATAZ'i toimeaine atasanaviir eritub rinnapiima. REYATAZ'i kasutamise perioodil ei tohi last rinnaga toita.

HIV-infektsiooniga naistel *ei soovitata* last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

Kui te imetate või kavatsete imetada, *pidage otsekohe nõu* oma arstiga.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete pearinglust või uimasust, ärge juhtige autot ega töötage masinatega ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

## REYATAZ sisaldab laktoosi.

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

## 3. Kuidas REYATAZ'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Ainult sel juhul võite olla kindel, et ravimi toime on täielik ja et vähendate võimalust viiruse resistentsuse tekkeks.

**Täiskasvanutele on REYATAZ'i kapslite soovitatav annus 300 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas söögi ajal**, kombineeritult teiste HIV vastaste ravimitega. Vastavalt teie HIV infektsiooni raviskeemile võib arst REYATAZ'i annust muuta.

**Lastele (vanuses 6 kuni 18 aastat) määrab täpse annuse teie lapse arst vastavalt lapse kehakaalule.** Lapsele antav REYATAZ'i kapslite annus arvutatakse vastavalt lapse kehakaalule ning see manustatakse üks kord ööpäevas koos toidu ja 100 mg ritonaviiriga järgmiselt:

Kehakaal (kg)	REYATAZ'i üks kord ööpäevas manustatav annus (mg)	Ritonaviiri annus* üks kord ööpäevas (mg)
15...35	200	100
rohkem kui 35	300	100

\*Kas ritonaviiri kapslid, tabletid või suukaudne lahus.

Kasutamiseks vähemalt 3 kuu vanustel ja vähemalt 5 kg kaaluvatel lastel on REYATAZ saadaval ka suukaudse pulbrina. REYATAZ'i suukaudselt pulbrilt on soovitatav REYATAZ'i kapslitele üle minna niipea, kui patsiendid on võimelised järjepidevalt kapsleid neelama.

Suukaudse pulbri ja kapslite vahetamisel võib olla vaja muuta annust. Arst otsustab, milline on õige annus vastavalt teie lapse kehakaalule.

Alla 3 kuu vanustele lastele ei ole võimalik anda soovitusi REYATAZ'i annustamiseks.

**Võtke REYATAZ'i kapslid sisse alati koos toiduga** (söögi ajal või koos ootega). Neelake kapslid tervena. **Ärge avage kapsleid.**

#### **Kui te võtate REYATAZ'i rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate või teie laps võtab liiga palju REYATAZ'i, võib tekkida naha ja/või silmavalgete kollasus (ikterus) ja ebakorrapärane südametegevus (QTc-intervalli pikenemine).

Kui olete juhuslikult võtnud rohkem REYATAZ'i kapsleid kui arst määras, võtke kohe ühendust oma raviarstiga või pöörduge lähima haigla vastuvõtu osakonda.

#### **Kui te unustate REYATAZ'i võtta**

Kui unustasite õigel ajal ravimi võtmata, tuleb see võtta niipea kui see meenus koos söögiga ja seejärel jätkata ravimi võtmist samal kellaajal nagu varem määratud. Kui see meenus alles järgmise annuse võtmise ajaks, jätke unustatud annus võtmata. Võtke sellisel juhul järgmine annus selleks ettenähtud ajal. **Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.**

#### **Kui te lõpetate REYATAZ'i võtmise**

Ärge lõpetage REYATAZ'i võtmist enne, kui olete rääkinud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV infektsiooni ravides ei ole alati lihtne otsustada, kas tegemist on REYATAZ'i kõrvaltoime, mõne teise kasutatava ravimi kõrvaltoime või hoopis HIV infektsiooni kulust tingitud muutusega. Rääkige arstiga, kui märkate oma tervises midagi tavalisest erinevat.

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest otsekohe oma arstile:

- Kirjeldatud on nahalöövet, sügelust, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Lööve kaob tavaliselt 2 nädala jooksul ilma REYATAZ-ravi muutmata. Raskekujuline lööve võib tekkida koos teiste sümptomitega, mis võivad olla tõsised. Kui teil tekib raskekujuline lööve või lööve koos gripitaolise haiguse sümptomitega, villid, palavik, suuhaavandid, lihas- või liigesvalu, näo turse, silmapõletik, mis põhjustab punetust (konjunktiviit), valulikud, kuumavad või punetavad muhud (sõlmed), lõpetage otsekohe REYATAZ'i võtmine ja pidage nõu oma arstiga.
- Sageli on teatatud naha või silmavalgete kollasusest, mida põhjustab kõrge bilirubiinisaldus veres. See kõrvaltoime ei ole tavaliselt ohtlik täiskasvanutel ja üle 3 kuu vanustel lastel, kuid see võib olla tõsise probleemi sümptom. Kui teie nahk või silmavalged muutuvad kollaseks, pidage otsekohe nõu oma arstiga.
- Mõnikord võivad tekkida südametegevuse muutused (südame rütmihäired). Kui teil tekib pearinglus, -pööritus või minestus, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Need võivad olla tõsise südameprobleemi sümptomid.
- Aeg-ajalt võivad ilmneda maksaprobleemid. Arst teeb vereanalüüse enne REYATAZ'iga ravi alustamist ja ravi ajal. Kui teil esineb probleeme maksaga, sh B- või C-hepatiit, võib tekkida maksaprobleemide süvenemine. Kui teil tekib tume (teevärvi) uriin, sügelus, naha või silmavalgete kollasus, valu kõhupiirkonnas, heledat värvi väljaheide või iiveldus, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

- REYATAZ'i võtvatel inimestel esineb aeg-ajalt probleeme sapipõiega. Sapipõie probleemide sümptomid võivad olla valu paremal pool või keskel ülakõhus, iiveldus, oksendamine, palavik või naha või silmavalgete kollasus.
- REYATAZ võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.
- REYATAZ'i võtvatel inimestel tekivad aeg-ajalt neerukivid. Kui teil tekivad neerukivide sümptomid, milleks võivad olla alaseljavalu või alakõhuvalu, veri uriinis või valulik urineerimine, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed, mida on täheldatud REYATAZ'i võtvatel patsientidel, on järgmised:

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- peavalu
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu (ebamugavustunne või valu kõhupiirkonnas), iiveldus, düspepsia (seedehäired)
- kurnatus (äärmuslik väsimus)

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- perifeerne neuropaatia (tuimus, nõrkus, surin või valu kätes ja jalgades)
- ülitundlikkus (allergiline reaktsioon)
- astenia (ebatavaline väsimus või nõrkus)
- kehakaalu langus, kehakaalu tõus, anoreksia (söögiisu kaotus), söögiisu suurenemine
- depressioon, ärevus, unehäired
- desorientatsioon, amneesia (mäluhäire), pearinglus, somnolentsus (unisus), ebatavalised unenäod
- süntkoop (minestus), hüpertensioon (kõrge vererõhk)
- düspnoe (hingeldus)
- pankreatiit (kõhunäärme põletik), gastriit (maopõletik), aftoosne stomatiit (suuhaavandid ja villid), düsgeusia (maitsetundlikkuse häired), kõhugaasid, suukuivus, kõhupuhitus
- angioödeem (naha ja teiste kudede tugev turse kõige sagedamini huultel ja silmades)
- alopeetsia (juuste väljalangemine), pruuritus (nahasügelus)
- lihaste atroofia (lihaskoe kõhetumine), artralgia (liigete valulikkus), müalgia (lihaste valulikkus)
- interstitsiaalne nefriit (neerupõletik), hematuuria (veri uriinis), proteiinuuria (liigne valk uriinis), pollakisuuria (sage urineerimine)
- günekomastia (rindade suurenemine meestel)
- valu rindkeres, üldine halb enesetunne, palavik
- insomnia (unetus)

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- häired kõndimisel (ebanormaalne kõnnak)
- ödeem (turse)
- hepatosplenomegalia (maks ja põrna suurenemine)
- müopaatia (lihaste valulikkus, lihaste nõrkus, ei ole seotud kehalise tegevusega)
- valu neerudes

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas REYATAZ'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.



Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil, karbil või blistril.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.  
Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida REYATAZ sisaldab**

- Toimeaine on atasanaviir. Üks kapsel sisaldab 200 mg atasanaviiri (sulfaadina).
- Abiained on: krosповidоon, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat. Kapsli kesta ja trükkimiseks kasutatava tindi koostises on želatiin, šellak, ammoniumhüdroksiid, simetikoon, propüleenglükool, indigokarmiin (E132) ja titaandioksiid (E171).

### **Kuidas REYATAZ välja näeb ja pakendi sisu**

REYATAZ 200 mg kapsel sisaldab 200 mg atasanaviiri.  
Kapslid on läbipaistmatud sinised. Valge toiduvärviga on ühele poole trükitud "BMS 200 mg" ja teisele poole "3631".

REYATAZ 200 mg kõvakapslid on pakendatud 60 kapsli kaupa purki. Ühes karbis on üks või kolm 60 kõvakapsliga purki.

REYATAZ 200 mg kõvakapslid võivad olla pakendatud ka blistritesse 60 kapslit karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil igas riigis.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

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

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### REYATAZ 300 mg kõvakapslid atasanaviir

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage oma nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on REYATAZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne REYATAZ'i kasutamist
3. Kuidas REYATAZ'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas REYATAZ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on REYATAZ ja milleks seda kasutatakse

**REYATAZ on viiruste (täpsemalt retroviiruste) vastane ravim.** See on niinimetatud *proteaasi inhibiitorite* rühma üheks esindajaks. Need ravimid hoiavad inimese immuunpuudulikkuse viiruse (Human Immunodeficiency Virus, HIV) infektsiooni kontrolli all, pärssides ensüümi, mida HIV vajab paljunemiseks. See toimib vähendades HIV hulka teie organismis ja aitab nii immuunsüsteemil sellega võidelda. Sel viisil vähendab REYATAZ võimalust HIV infektsioonist tingitud haiguste kujunemiseks.

REYATAZ'i kapsleid võivad kasutada täiskasvanud ja lapsed vanuses 6 aastat ning üle selle. Arst määras teile REYATAZ'i, sest olete nakatunud inimese immuunpuudulikkuse viirusega (*Human Immunodeficiency Virus, HIV*), mis põhjustab omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (*Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS*). Tavaliselt kasutatakse seda koos teiste HIV vastaste ravimitega. Arst selgitab teile, milline nendest kombinatsioonidest REYATAZ'iga on teie jaoks parim.

#### 2. Mida on vaja teada enne REYATAZ'i kasutamist

**REYATAZ'i ei tohi võtta,**

- **kui olete** atasanaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline.**
- **kui teil on mõõdukaid või tõsiseid probleeme maksaga.** Enne kui otsustada, kas hakkate REYATAZ'i kasutama, uurib arst, kui tõsine on teie maksahaigus.
- **kui te võtate mõnd järgmistest ravimitest:** vt ka *Muud ravimid ja REYATAZ.*
  - rifampitsiin (tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum)
  - astemisool või terfenadiin (kasutatakse üldiselt allergia nähtude raviks, need ravimid võivad olla saadaval ka ilma retseptita); tsisapriid (kasutatakse maorefluksi raviks, mõnikord nimetatakse seda kõrvetisteks); pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks); kinidiin või bepridiil (kasutatakse südame rütmi korrigeerimiseks); ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin (kasutatakse peavalu korral) ja alfusosiin (kasutatakse eesnäärme suurenemise raviks)
  - kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks); lurasidoon (kasutatakse skisofreenia raviks)
  - ravimid, mis sisaldavad lihtnaistepuna (ravimtaim *Hypericum perforatum*) ürte

- triasolaam ja peroraalne (suukaudne) midasolaam (kasutatakse uinumise abistamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks)
- lomitapiid, simvastatiin ja lovastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks)
- grasopreviiri sisaldavad ravimid, sealhulgas elbasviiri/grasopreviiri fikseeritud annuses kombinatsioon ja glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuses kombinatsioon (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi raviks)
- apalutamiid (kasutatakse eesnäärmevähi raviks)

Ärge kasutage sildenafili koos REYATAZ'iga, kui sildenafili kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks. Sildenafilit kasutatakse ka erektsioonihäirete korral. Teatage oma arstile, kui te kasutate sildenafili erektsioonihäirete raviks.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, öelge seda oma arstile.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

**REYATAZ ei ravi teid terveks HIV infektsioonist.** Infektsioonid või teised HIV nakkusest tingitud haigused võivad siiski edasi areneda.

Mõne inimese puhul on enne REYATAZ'i võtmist või selle ajal vajalik eriline ettevaatus. Enne REYATAZ'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga ja veenduge, et ta teab:

- kui teil on B- või C-hepatiit
- kui teil tekivad sapikivide nähud või sümptomid (valu paremal pool kõhupiirkonnas)
- kui teil on A- või B-hemofiilia
- kui vajate hemodialüüsi

REYATAZ võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.

Mõnel REYATAZ'i kasutanud patsiendil on teatatud neerukivide esinemisest. Kui teil esinevad tunnused või sümptomid, mis viitavad neerukivide tekkele (valu küljes, veri uriinis, valu urineerimisel), teatage sellest kohe oma arstile.

Mõnel kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsiendil, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või teisi sümptomeid nagu lihaskõrge, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravi saaval patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude teiste tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja suurem kehamassiindeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, teatage oma arstile.

REYATAZ'i kasutanud patsientidel on esinenud hüperbilirubineemiat (bilirubiini sisalduse suurenemine veres). Selle tunnuseks on naha või silmade värvumine nõrgalt kollakaks. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, teatage oma arstile.

REYATAZ'i kasutanud patsientidel on teatatud tõsiste nahalöövete, sh Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemisest. Kui teil tekib lööve, siis teatage sellest kohe oma arstile.

Palun teatage oma arstile, kui täheldate muutusi südame rütmis (rütmihäireid). REYATAZ'i kasutataval lastel võib vajalikuks osutuda südametegevuse jälgimine. Teie lapse arst otsustab selle vajalikkuse.

## Lapsed

**Ärge andke seda ravimit lastele**, kes on alla 3 kuu vanused ja kaaluvad alla 5 kg. Alla 3 kuu vanustel ja alla 5 kg kaaluvatel lastel ei ole REYATAZ'i kasutamist uuritud tõsiste komplikatsioonide tekkeohtu tõttu.

## Muud ravimid ja REYATAZ

**REYATAZ'i ei tohi kasutada koos mõnede teiste ravimitega.** Need ravimid on loetletud lõigu 2 alguses osas Ärge võtke REYATAZ'i.

Mõnda ravimit ei tohi võtta REYATAZ'iga samaaegselt. Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on ära märkida järgmised:

- teised HIV-infektsiooni raviks kasutatavad ravimid (nt indinaviir, nevirapiin ja efavirens)
- sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks)
- sildenafil, vardenafiil või tadalafil (kasutatakse meestel erektsioonihäirete korral)
- kui te kasutate koos REYATAZ'iga raseduse vältimiseks rasestumisvastaseid pille (**suukaudseid rasestumisvastaseid tablette**), siis järgige täpselt arstilt saadud juhiseid ning ärge jätke ühtegi annust võtmata
- mis tahes ravimid, mida kasutatakse mao happesusega seotud haiguste raviks (nt antatsiidid, mida tuleb võtta 1 tund enne või 2 tundi pärast REYATAZ'i võtmist, H<sub>2</sub>-blokaatorid nagu famotidiin ja protonpumba inhibiitorid nagu omeprasool)
- vererõhku langetavad, südame löögisagedust aeglustavad või südame rütmi korrigeerivad ravimid (amiodaroon, diltiaseem, süsteemne lidokaiin, verapamiil)
- atorvastatiin, pravastatiin ja fluvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks)
- salmeterool (kasutatakse astma raviks)
- tsüklosporiin, takroliimus ja siroliimus (ravimid immuunsüsteemi mõjutamiseks)
- teatud antibiootikumid (rifabutiin, klaritromütsiin)
- ketokonasool, itrakonasool ja vorikonasool (seentevastased ravimid)
- apiksabaan, dabigatran, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidogreel, prasugreel ja tikagreel (kasutatakse trombidite tekkimise vältimiseks)
- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal ja lamotrigiin (epilepsia ravimid)
- enkorafeniib, ivosideniib ja irinotekaan (kasutatakse vähi raviks)
- elagoliks (gonadotropiini vabastava hormooni retseptori antagonist, kasutatakse endometrioosist tingitud tugeva valu raviks)
- fostamatiniiib (kasutatakse kroonilise immuuntrombotsütopeenia raviks)
- uinutid (nt süstitav midasolaam)
- buprenorfiin (kasutatakse opioidsõltuvuse ja valu raviks)
- kortikosteroidid (kõik manustamisteed; sh deksametasoon)

Koos REYATAZ'iga võetakse ritonaviiri, millega mõnel ravimil võib olla koostoimeid. Seetõttu on oluline öelda oma arstile, kui kasutate inhaleeritavat või nasaalset (ninakaudne) flutikasooni või budesoniidi (kasutatakse allergiliste vaevuste või astma korral).

## REYATAZ koos toidu ja joogiga

On oluline, et võtaksite REYATAZ'i koos söögiga (korraline söögikord või oode), see aitab omastada ravimit.

## Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

REYATAZ'i toimeaine atasanaviir eritub rinnapiima. REYATAZ'i kasutamise perioodil ei tohi last rinnaga toita.

HIV-infektsiooniga naistel *ei soovitata* last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

Kui te imetate või kavatsete imetada, *pidage otsekohe nõu* oma arstiga.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete pearinglust või uimasust, ärge juhtige autot ega töötage masinatega ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

## REYATAZ sisaldab laktoosi.

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

## 3. Kuidas REYATAZ'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Ainult sel juhul võite olla kindel, et ravimi toime on täielik ja et vähendate võimalust viiruse resistentsuse tekkeks.

**Täiskasvanutele on REYATAZ'i kapslite soovitatav annus 300 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas söögi ajal**, kombineeritult teiste HIV vastaste ravimitega. Vastavalt teie HIV infektsiooni raviskeemile võib arst REYATAZ'i annust muuta.

**Lastele (vanuses 6 kuni 18 aastat) määrab täpse annuse teie lapse arst vastavalt lapse kehakaalule.** Lapsele antav REYATAZ'i kapslite annus arvutatakse vastavalt lapse kehakaalule ning see manustatakse üks kord ööpäevas koos toidu ja 100 mg ritonaviiriga järgmiselt:

Kehakaal (kg)	REYATAZ'i üks kord ööpäevas manustatav annus (mg)	Ritonaviiri annus* üks kord ööpäevas (mg)
15...35	200	100
rohkem kui 35	300	100

\*Kas ritonaviiri kapslid, tabletid või suukaudne lahus.

Kasutamiseks vähemalt 3 kuu vanustel ja vähemalt 5 kg kaaluvatel lastel on REYATAZ saadaval ka suukaudse pulbrina. REYATAZ'i suukaudselt pulbrilt on soovitatav REYATAZ'i kapslitele üle minna niipea, kui patsiendid on võimelised järjepidevalt kapsleid neelama.

Suukaudse pulbri ja kapslite vahetamisel võib olla vaja muuta annust. Arst otsustab, milline on õige annus vastavalt teie lapse kehakaalule.

Alla 3 kuu vanustele lastele ei ole võimalik anda soovitusi REYATAZ'i annustamiseks.

**Võtke REYATAZ'i kapslid sisse alati koos toiduga** (söögi ajal või koos ootega). Neelake kapslid tervena. **Ärge avage kapsleid.**

## **Kui te võtate REYATAZ'i rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate või teie laps võtab liiga palju REYATAZ'i, võib tekkida naha ja/või silmavalgete kollasus (ikterus) ja ebakorrapärane südametegevus (QTc-intervalli pikenemine).

Kui olete juhuslikult võtnud rohkem REYATAZ'i kapsleid kui arst määras, võtke kohe ühendust oma raviarstiga või pöörduge lähima haigla vastuvõtu osakonda.

## **Kui te unustate REYATAZ'i võtta**

Kui unustasite õigel ajal ravimi võtmata, tuleb see võtta niipea kui see meenus koos söögiga ja seejärel jätkata ravimi võtmist samal kellaajal nagu varem määratud. Kui see meenus alles järgmise annuse võtmise ajaks, jätke unustatud annus võtmata. Võtke sellisel juhul järgmine annus selleks ettenähtud ajal. **Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.**

## **Kui te lõpetate REYATAZ'i võtmise**

Ärge lõpetage REYATAZ'i võtmist enne, kui olete rääkinud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV infektsiooni ravides ei ole alati lihtne otsustada, kas tegemist on REYATAZ'i kõrvaltoime, mõne teise kasutatava ravimi kõrvaltoime või hoopis HIV infektsiooni kulust tingitud muutusega. Rääkige arstiga, kui märkate oma tervises midagi tavalisest erinevat.

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest otsekohe oma arstile:

- Kirjeldatud on nahalöövet, sügelust, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Lööve kaob tavaliselt 2 nädala jooksul ilma REYATAZ-ravi muutmata. Raskekujuline lööve võib tekkida koos teiste sümptomitega, mis võivad olla tõsised. Kui teil tekib raskekujuline lööve või lööve koos gripitaolise haiguse sümptomitega, villid, palavik, suuhaavandid, lihas- või liigesvalu, näo turse, silmapõletik, mis põhjustab punetust (konjunktiviit), valulikud, kuumavad või punetavad muhud (sõlmed), lõpetage otsekohe REYATAZ'i võtmine ja pidage nõu oma arstiga.
- Sageli on teatatud naha või silmavalgete kollasusest, mida põhjustab kõrge bilirubiinisaldus veres. See kõrvaltoime ei ole tavaliselt ohtlik täiskasvanutel ja üle 3 kuu vanustel lastel, kuid see võib olla tõsise probleemi sümptom. Kui teie nahk või silmavalged muutuvad kollaseks, pidage otsekohe nõu oma arstiga.
- Mõnikord võivad tekkida südametegevuse muutused (südame rütmihäired). Kui teil tekib peeringlus, -pööritus või minestus, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Need võivad olla tõsise südameprobleemi sümptomid.
- Aeg-ajalt võivad ilmneda maksaprobleemid. Arst teeb vereanalüüse enne REYATAZ'iga ravi alustamist ja ravi ajal. Kui teil esineb probleeme maksaga, sh B- või C-hepatiit, võib tekkida maksaprobleemide süvenemine. Kui teil tekib tume (teevärvi) uriin, sügelus, naha või silmavalgete kollasus, valu kõhupiirkonnas, heledat värvi väljaheide või iiveldus, pidage otsekohe nõu oma arstiga.
- REYATAZ'i võtvatel inimestel esineb aeg-ajalt probleeme sapipõiega. Sapipõie probleemide sümptomid võivad olla valu paremal pool või keskel ülakõhus, iiveldus, oksendamine, palavik või naha või silmavalgete kollasus.
- REYATAZ võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.

- REYATAZ'i võtvatel inimestel tekivad aeg-ajalt neerukivid. Kui teil tekivad neerukivide sümptomid, milleks võivad olla alaseljavalu või alakõhuvalu, veri uriinis või valulik urineerimine, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed, mida on täheldatud REYATAZ'i võtvatel patsientidel, on järgmised:

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- peavalu
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu (ebamugavustunne või valu kõhupiirkonnas), iiveldus, düspepsia (seedehäired)
- kurnatus (äärmuslik väsimus)

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- perifeerne neuropaatia (tuimus, nõrkus, surin või valu kätes ja jalgades)
- ülitundlikkus (allergiline reaktsioon)
- astenia (ebatavaline väsimus või nõrkus)
- kehakaalu langus, kehakaalu tõus, anoreksia (söögiisu kaotus), söögiisu suurenemine
- depressioon, ärevus, unehäired
- desorientatsioon, amneesia (mäluhäire), pearinglus, somnolentsus (unisuus), ebatavalised unenäod
- sünkoop (minestus), hüpertensioon (kõrge vererõhk)
- düspnoe (hingeldus)
- pankreatiit (kõhunäärmepõletik), gastriit (maopõletik), aftoosne stomatiit (suuhaavandid ja villid), düsgeusia (maitsetundlikkuse häired), kõhugaasid, suukuivus, kõhupuhitus
- angioödeem (naha ja teiste kudede tugev turse kõige sagedamini huultel ja silmades)
- alopeetsia (juuste väljalangemine), pruuritus (nahasügelus)
- lihaste atroofia (lihaskoe kõhetumine), artralgia (liigeste valulikkus), müalgia (lihaste valulikkus)
- interstitsiaalne nefriit (neerupõletik), hematuuria (veri uriinis), proteiinuuria (liigne valk uriinis), pollakisuuria (sage urineerimine)
- günekomastia (rindade suurenemine meestel)
- valu rindkeres, üldine halb enesetunne, palavik
- insomnia (unetus)

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- häired kõndimisel (ebanormaalne kõnnak)
- ödeem (turse)
- hepatosplenomegalia (maks ja põrna suurenemine)
- müopaatia (lihaste valulikkus, lihaste nõrkus, ei ole seotud kehalise tegevusega)
- valu neerudes

### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas REYATAZ'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil, karbil või blistril. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.



Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida REYATAZ sisaldab**

- Toimeaine on atasanaviir. Üks kapsel sisaldab 300 mg atasanaviiri (sulfaadina).
- Abiained on: krospovidoon, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat. Kapsli kesta ja trükkimiseks kasutatava tindi koostises on želatiin, šellak, ammoniumhüdroksiid, simetikoon, punane raudoksiid, must raudoksiid, kollane raudoksiid, propüleenglükool, indigokarmiin (E132) ja titaandioksiid (E171).

### **Kuidas REYATAZ välja näeb ja pakendi sisu**

REYATAZ 300 mg kapsel sisaldab 300 mg atasanaviiri.

Kapslid on läbipaistmatud punased ja sinised. Valge toiduvärviga on ühele poole trükitud "BMS 300 mg" ja teisele poole "3622".

REYATAZ 300 mg kõvakapslid on pakendatud 30 kapsli kaupa purki. Karbis on kas üks või kolm purki 30 kõvakapsliga.

REYATAZ 300 mg kõvakapslid võivad olla pakendatud ka blistritesse 30 kapslit karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil igas riigis.

### **Müügiloo hoidja**

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

### **Tootja**

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

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

### **Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### REYATAZ 50 mg suukaudne pulber atasanaviir

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage oma nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on REYATAZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne REYATAZ'i kasutamist
3. Kuidas REYATAZ'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas REYATAZ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on REYATAZ ja milleks seda kasutatakse

**REYATAZ on viiruste (täpsemalt retroviiruste) vastane ravim.** See on niinimetatud *proteaasi inhibiitorite* rühma üheks esindajaks. Need ravimid hoiavad inimese immuunpuudulikkuse viiruse (Human Immunodeficiency Virus, HIV) infektsiooni kontrolli all, pärssides ensüümi, mida HIV vajab paljunemiseks. See toimib vähendades HIV hulka teie organismis ja aitab nii immuunsüsteemil sellega võidelda. Sel viisil vähendab REYATAZ võimalust HIV infektsioonist tingitud haiguste kujunemiseks.

REYATAZ'i suukaudset pulbrit võivad kasutada lapsed, kes on vähemalt 3 kuu vanused ja kaaluvad vähemalt 5 kg (vt lõik 3 Kuidas REYATAZ'i kasutada). Arst määras teile REYATAZ'i, sest olete nakatunud HIV-ga, mis põhjustab omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (*Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS*). Seda tuleb alati kasutada koos väikeses annuses ritonaviiri ja kombinatsioonis teiste HIV vastaste ravimitega. Arst selgitab teile, milline nendest kombinatsioonidest REYATAZ'iga on teie jaoks parim.

#### 2. Mida on vaja teada enne REYATAZ'i kasutamist

**REYATAZ'i ei tohi võtta,**

- **kui olete atasanaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.**
- **kui teil on mõõdukaid või tõsiseid probleeme maksaga.** Enne kui otsustada, kas hakkate REYATAZ'i kasutama, uurib arst, kui tõsine on teie maksahaigus.
- **kui te võtate mõnd järgmistest ravimitest:** vt ka *Muud ravimid ja REYATAZ*.
  - rifampitsiin (tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum)
  - astemisool või terfenadiin (kasutatakse üldiselt allergia nähtude raviks, need ravimid võivad olla saadaval ka ilma retseptita); tsisapriid (kasutatakse maorefluksi raviks, mõnikord nimetatakse seda kõrvetisteks); pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks); kinidiin või bepridiil (kasutatakse südame rütmi korrigeerimiseks); ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin (kasutatakse peavalu korral) ja alfososiin (kasutatakse eesnäärme suurenemise raviks)

- kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks); lurasidoon (kasutatakse skisofreenia raviks)
- ravimid, mis sisaldavad lihtnaistepuna (ravimtaim *Hypericum perforatum*) ürta
- triasolaam ja peroraalne (suukaudne) midasolaam (kasutatakse uinumise abistamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks)
- lomitapiid, simvastatiin ja lovastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks).
- grasopreviiri sisaldavad ravimid, sealhulgas elbasviiri/grasopreviiri fikseeritud annuses kombinatsioon ja glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuses kombinatsioon (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi raviks)
- apalutamiid (kasutatakse eesnäärmevähi raviks)

Ärge kasutage sildenafili koos REYATAZ'iga, kui sildenafili kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks. Sildenafili kasutatakse ka erektsioonihäirete korral. Teatage oma arstile, kui te kasutate sildenafili erektsioonihäirete raviks.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, öelge seda oma arstile.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

**REYATAZ ei ravi teid terveks HIV infektsioonist.** Infektsioonid või teised HIV nakkusest tingitud haigused võivad siiski edasi areneda.

Mõne inimese puhul on enne REYATAZ'i võtmist või selle ajal vajalik eriline ettevaatus. Enne REYATAZ'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga ja veenduge, et ta teab:

- kui teil on B- või C-hepatiit
- kui teil tekivad sapikivide nähud või sümptomid (valu paremal pool kõhupiirkonnas)
- kui teil on A- või B-hemofiilia
- kui vajate hemodialüüsi

REYATAZ võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.

Mõnel REYATAZ'i kasutanud patsiendil on teatatud neerukivide esinemisest. Kui teil esinevad tunnused või sümptomid, mis viitavad neerukivide tekkele (valu küljes, veri uriinis, valu urineerimisel), teatage sellest kohe oma arstile.

Mõnel kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsiendil, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või teisi sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravi saaval patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude teiste tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja suurem kehamassiindeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, teatage oma arstile.

REYATAZ'i kasutanud patsientidel on esinenud hüperbilirubineemiat (bilirubiini sisalduse suurenemine veres). Selle tunnuseks on naha või silmade värvumine nõrgalt kollakaks. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, teatage oma arstile.

REYATAZ'i kasutanud patsientidel on teatatud tõsiste nahalöövete, sh Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemisest. Kui teil tekib lööve, siis teatage sellest kohe oma arstile.

Palun teatage oma arstile, kui täheldate muutusi südame rütmis (rütmihäireid). REYATAZ'i kasutataval lastel võib vajalikuks osutuda südametegevuse jälgimine. Teie lapse arst otsustab selle vajalikkuse.

## Lapsed

**Ärge andke seda ravimit lastele**, kes on alla 3 kuu vanused ja kaaluvad alla 5 kg. Alla 3 kuu vanustel ja alla 5 kg kaaluvatel lastel ei ole REYATAZ'i kasutamist uuritud tõsiste komplikatsioonide tekkeohtu tõttu.

## Muud ravimid ja REYATAZ

**REYATAZ'i ei tohi kasutada koos mõnede teiste ravimitega.** Need ravimid on loetletud lõigu 2 alguses osas Ärge võtke REYATAZ'i.

Mõnda ravimit ei tohi võtta REYATAZ'iga samaaegselt. Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on ära märkida järgmised:

- teised HIV-infektsiooni raviks kasutatavad ravimid (nt indinaviir, nevirapiin ja efavirens)
- sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks)
- sildenafil, vardenafiil või tadalafil (kasutatakse meestel erektsioonihäirete korral)
- kui te kasutate koos REYATAZ'iga raseduse vältimiseks rasedumisvastaseid pille (**suukaudseid rasedumisvastaseid tablette**), siis järgige täpselt arstilt saadud juhiseid ning ärge jätke ühtegi annust võtmata
- mis tahes ravimid, mida kasutatakse mao happesusega seotud haiguste raviks (nt antatsiidid, mida tuleb võtta 1 tund enne või 2 tundi pärast REYATAZ'i võtmist, H<sub>2</sub>-blokaatorid nagu famotidiin ja protonpumba inhibiitorid nagu omeprasool)
- vererõhku langetavad, südame löögisagedust aeglustavad või südame rütmi korrigeerivad ravimid (amiodaroon, diltiaseem, süsteemne lidokaiin, verapamiil)
- atorvastatiin, pravastatiin ja fluvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks)
- salmeterool (kasutatakse astma raviks)
- tsüklosporiin, takroliimus ja siroliimus (ravimid immuunsüsteemi mõjutamiseks)
- teatud antibiootikumid (rifabutiin, klaritromütsiin)
- ketokonasool, itrakonasool ja vorikonasool (seentevastased ravimid)
- apiksabaan, dabigatraan, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidogreel, prasugreel ja tikagreloor (kasutatakse trombide tekkimise vältimiseks)
- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal ja lamotrigiin (epilepsiavastased ravimid)
- enkorafeniib, ivosideniib, irinotekaan (kasutatakse vähi raviks)
- elagoliks (gonadotropiini vabastava hormooni retseptori antagonist, kasutatakse endometrioosist tingitud tugeva valu raviks)
- fostamatiniib (kasutatakse kroonilise immuuntrombotsütopeenia raviks)
- uinutid (nt süstitav midasolaam)
- buprenorfiin (kasutatakse opioidsõltuvuse ja valu raviks)
- kortikosteroidid (kõik manustamisteed; sh deksametasoon)

Koos REYATAZ'iga võetakse ritonaviiri, millega mõnel ravimil võib olla koostoimeid. Seetõttu on oluline öelda oma arstile, kui kasutate inhaleeritavat või nasaalset (ninakaudne) flutikasooni või budesoniidi (kasutatakse allergiliste vaevuste või astma korral).

## REYATAZ koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3 Kuidas REYATAZ'i võtta.

## Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

REYATAZ'i toimeaine atasanaviir eritub rinnapiima. REYATAZ'i kasutamise perioodil ei tohi last rinnaga toita.

HIV-infektsiooniga naistel *ei soovitata* last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

Kui te imetate või kavatsete imetada, *pidage otsekohe nõu* oma arstiga.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete pearinglust või uimasust, ärge juhtige autot ega töötage masinatega ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

## REYATAZ'i suukaudne pulber sisaldab:

- 63 mg aspartaami ühes kotikeses. Aspartaam on fenüülalaniini allikas. See võib olla kahjulik, kui teil on fenüülketonuuria, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral fenüülalaniini ei lammutata ja see koguneb organismis.
- 1,3 g sahharoosi ühes kotikeses. Sellega tuleb arvestada suhkurtõvega patsientide ravimisel. Võib olla hammastele kahjulik. Kui arst on teile öelnud, et teie laps ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi lapsele andmist konsulteerima arstiga.

## 3. Kuidas REYATAZ'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Ainult sel juhul võite olla kindel, et ravimi toime on täielik ja et vähendate võimalust viiruse resistentsuse tekkeks.

**Lastele (vanuses vähemalt 3 kuud ja kehakaaluga vähemalt 5 kg) määrab täpse annuse teie lapse arst vastavalt lapse kehakaalule.** Lapsele antav REYATAZ'i suukaudse pulbri annus arvutatakse vastavalt lapse kehakaalule ning see manustatakse üks kord ööpäevas koos toidu ja ritonaviiriga järgmiselt:

Kehakaal (kg)	REYATAZ'i üks kord ööpäevas manustatav annus (mg)	Ritonaviiri üks kord ööpäevas manustatav annus (mg)
vähemalt 5 kuni alla 15	200 mg (4 kotikest <sup>a</sup> )	80 mg <sup>b</sup>
vähemalt 15 kuni alla 35	250 mg (5 kotikest <sup>a</sup> )	80 mg <sup>b</sup>
vähemalt 35	300 mg (6 kotikest <sup>a</sup> )	100 mg <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Üks kotike sisaldab 50 mg REYATAZ'i

<sup>b</sup> Ritonaviiri suukaudne lahus

<sup>c</sup> Ritonaviiri suukaudne lahus või kapsel/tablett

Täiskasvanute ja vähemalt 6-aastaste laste jaoks, kes kaaluvad vähemalt 15 kg ja on võimelised kapsleid neelama, on saadaval REYATAZ'i kapslid. REYATAZ'i suukaudselt pulbrilt on soovitatav REYATAZ'i kapslitele üle minna niipea, kui patsiendid on võimelised järjepidevalt kapsleid neelama.

Suukaudse pulbri ja kapslite vahetamisel võib olla vaja muuta annust. Arst otsustab, milline on õige annus vastavalt teie lapse kehakaalule.

Alla 3 kuu vanustele lastele ei ole võimalik anda soovitusi REYATAZ'i annustamiseks.

### **REYATAZ'i suukaudse pulbri kasutamise juhised:**

- Lapsed, kes oskavad juua tassist, peavad REYATAZ'i suukaudset pulbrit võtma koos toidu või joogiga. Kui REYATAZ'i suukaudne pulber segatakse veega, tuleb samaaegselt ka süüa.
- Laste jaoks, kes ei söö tahket toitu ega joo tassist, tuleb REYATAZ'i suukaudne pulber segada imikutoiduga ja manustada suusüstlast, mille saab osta apteegist. Imikutoiduga segatud REYATAZ'i ei tohi anda lutipudelist.
- REYATAZ'i suukaudse pulbri annuse valmistamine ja manustamine: vt „Kasutusjuhend“ pakendi infolehe lõpus.
- REYATAZ'i suukaudne pulber tuleb sisse anda 60 minuti jooksul pärast segamist.

### **Kui te võtate REYATAZ'i rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate või teie laps võtab liiga palju REYATAZ'i, võib tekkida naha ja/või silmavalgete kollasus (ikterus) ja ebakorrapärane südametegevus (QTc-intervalli pikenemine).

Kui olete kogemata võtnud või andnud rohkem REYATAZ'i suukaudset pulbrit kui arst soovitas, võtke kohe ühendust oma raviarstiga või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

### **Kui te unustate REYATAZ'i võtta**

Kui unustasite õigel ajal ravimi võtmata või lapsele andmata, tuleb see võtta või anda niipea kui meenub koos söögiga ja seejärel jätkata ravimi võtmist samal kellaajal nagu varem määratud. Kui see meenub alles järgmise annuse võtmise ajaks, jätke unustatud annus võtmata või andmata. Oodake ja võtke või andke järgmine annus selleks ettenähtud ajal. **Ärge võtke või andke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.**

### **Kui te lõpetate REYATAZ'i võtmise**

Ärge lõpetage REYATAZ'i võtmist enne, kui olete rääkinud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV infektsiooni ravides ei ole alati lihtne otsustada, kas tegemist on REYATAZ'i kõrvaltoime, mõne teise kasutatava ravimi kõrvaltoime või hoopis HIV infektsiooni kulust tingitud muutusega. Rääkige arstiga, kui märkate oma tervises midagi tavalisest erinevat.

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest otsekohe oma arstile:

- Kirjeldatud on nahalöövet, sügelust, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Lööve kaob tavaliselt 2 nädala jooksul ilma REYATAZ-ravi muutmata. Raskekujuline lööve võib tekkida koos teiste sümptomitega, mis võivad olla tõsised. Kui teil tekib raskekujuline lööve või lööve koos gripitaolise haiguse sümptomitega, villid, palavik, suuhaavandid, lihas- või liigesvalu, näo turse, silmapõletik, mis põhjustab punetust (konjunktiviit), valulikud, kuumavad või punetavad muhud (sõlmed), lõpetage otsekohe REYATAZ'i võtmine ja pidage nõu oma arstiga.
- Sageli on teatatud naha või silmavalgete kollasusest, mida põhjustab kõrge bilirubiinisaldus veres. See kõrvaltoime ei ole tavaliselt ohtlik täiskasvanutel ja üle 3 kuu vanustel lastel, kuid see

võib olla tõsise probleemi sümptom. Kui teie nahk või silmavalged muutuvad kollaseks, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

- Mõnikord võivad tekkida südametegevuse muutused (südame rütmihäired). Kui teil tekib pearinglus, -pööratus või minestus, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Need võivad olla tõsise südameprobleemi sümptomid.
- Aeg-ajalt võivad ilmneda maksaprobleemid. Arst teeb vereanalüüse enne REYATAZ'iga ravi alustamist ja ravi ajal. Kui teil esineb probleeme maksaga, sh B- või C-hepatiit, võib tekkida maksaprobleemide süvenemine. Kui teil tekib tume (teevärvi) uriin, sügelus, naha või silmavalgete kollasus, valu kõhupiirkonnas, heledat värvi väljaheide või iiveldus, pidage otsekohe nõu oma arstiga.
- REYATAZ'i võtvatel inimestel esineb aeg-ajalt probleeme sapipõiega. Sapipõie probleemide sümptomid võivad olla valu paremal pool või keskel ülakõhus, iiveldus, oksendamine, palavik või naha või silmavalgete kollasus.
- REYATAZ võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.
- REYATAZ'i võtvatel inimestel tekivad aeg-ajalt neerukivid. Kui teil tekivad neerukivide sümptomid, milleks võivad olla alaseljavalu või alakõhuvalu, veri uriinis või valulik urineerimine, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed, mida on täheldatud REYATAZ'i võtvatel patsientidel, on järgmised:

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- peavalu
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu (ebamugavustunne või valu kõhupiirkonnas), iiveldus, düspepsia (seedehäired)
- kurnatus (äärmuslik väsimus)

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- perifeerne neuropaatia (tuimus, nõrkus, surin või valu kätes ja jalgades)
- ülitundlikkus (allergiline reaktsioon)
- astenia (ebatavaline väsimus või nõrkus)
- kehakaalu langus, kehakaalu tõus, anoreksia (söögiisu kaotus), söögiisu suurenemine
- depressioon, ärevus, unehäired
- desorientatsioon, amneesia (mäluhäire), pearinglus, somnolentsus (unisus), ebatavalised unenäod
- sünnikoop (minestus), hüpertensioon (kõrge vererõhk)
- düspnoe (hingeldus)
- pankreatiit (kõhunäärmepõletik), gastriit (maopõletik), aftoosne stomatiit (suuhaavandid ja villid), düsgeusia (maitsetundlikkuse häired), kõhugaasid, suukuivus, kõhupuhitus
- angioödeem (naha ja teiste kudede tugev turse kõige sagedamini huultel ja silmades)
- alopeetsia (juuste väljalangemine), pruuritus (nahasügelus)
- lihaste atroofia (lihaskoe kõhetumine), artralgia (liigeste valulikkus), müalgia (lihaste valulikkus)
- interstitsiaalne nefriit (neerupõletik), hematuuria (veri uriinis), proteiinuuria (liigne valk uriinis), pollakisuuria (sage urineerimine)
- günekomastia (rindade suurenemine meestel)
- valu rindkeres, üldine halb enesetunne, palavik
- insomnia (unetus)

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- häired kõndimisel (ebanormaalne kõnnak)
- ödeem (turse)
- hepatosplenomegalia (maks ja põrna suurenemine)
- müopaatia (lihaste valulikkus, lihaste nõrkus, ei ole seotud kehalise tegevusega)
- valu neerudes

## **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas REYATAZ'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või kotikesel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi. Avage kotike vahetult enne kasutamist.

Pärast suukaudse pulbri segamist toidu või joogiga võib seda hoida toatemperatuuril (kuni 30°C) kuni 1 tund.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida REYATAZ sisaldab**

- Toimeaine on atasanaviir. Üks kotike sisaldab 50 mg atasanaviiri (sulfaadina).
- Teised koostisosad on aspartaam (E951), sahharoos ja apelsini-vanilje lõhna- ja maitseaine.

### **Kuidas REYATAZ välja näeb ja pakendi sisu**

Üks kotike REYATAZ 50 mg suukaudse pulbriga sisaldab 50 mg atasanaviiri.

Saadaval on üks pakendi suurus: 1 karp 30 kotikesega.

### **Müügiloo hoidja**

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

### **Tootja**

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

### **Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.



## **Kasutusjuhend**

Käesolev juhend õpetab, kuidas REYATAZ'i suukaudse pulbri annust valmistada ja manustada. Enne ravimi andmist oma lapsele peate olema juhised läbi lugenud ja nendest aru saanud. Lapse arst määrab õige annuse lapse vanuse ja kehakaalu põhjal.

Ravim tuleb alati lapsele sisse anda 60 minuti jooksul pärast segamist.

### **Enne ravimi manustamist**

1. Määrake kindlaks annus ja vajalik REYATAZ'i suukaudse pulbri kotikeste arv (vt lõik 3 Kuidas REYATAZ'i kasutada).
2. Enne kasutamist koputage vastu kotikest. Avage kotike mööda punktiirjoont lõigates.
3. Enne REYATAZ'i suukaudse pulbri andmist oma lapsele tehke sobiv valik allpool loetletust. Kasutada võib suuremaid imikutoidu, joogi või söögi koguseid. Veenduge, et kogu ravimit sisaldav imikutoit, jook või söök saab sisse võetud.

### **Ravimi valmistamine ja manustamine koos vedela imikutoiduga, kasutades ravimitopsi või väikest nõud ja suusüstalt (suusüstla saab osta apteegist):**

1. Võtke ravimitopsi või väike nõu ja kallake sinna kotikeste sisu.
2. Lisage 10 ml valmistatud vedelat imikutoitu ja segage lusikaga.
3. Pange suusüstla ots segu sisse ja tõmmake kolbi, kuni kogu imikutoit on süstlas.
4. Viige süstla ots lapse suhu, suunates selle põse sisepinna poole ja ravimi manustamiseks vajutage kolb lõpuni alla.
5. Pange topsi või nõusse veel 10 ml valmistatud imikutoitu, et topsi või nõusse jäänud suukaudne pulber eemaldada.
6. Pange süstla ots segu sisse ja tõmmake kolbi, kuni kogu imikutoit on süstlas.
7. Viige süstla ots lapse suhu, suunates selle põse sisepinna poole ja ravimi manustamiseks vajutage kolb lõpuni alla.
8. Andke lapsele ritonaviiri soovitatav annus vahetult pärast REYATAZ'i suukaudse pulbri manustamist.

### **Ravimi valmistamine ja manustamine koos joogiga**

1. Kallake kotikeste sisu väikesesse joogitopsi.
2. Lisage 30 ml jooki ja segage lusikaga.
3. Laske lapsel segu ära juua.
4. Lisage veel 15 ml jooki, segage ja laske lapsel segu ära juua.
5. Kui kasutate vett, tuleb samal ajal ka süüa.

### **Ravimi valmistamine ja manustamine koos söögiga**

1. Kallake kotikeste sisu väikesesse nõusse.
2. Lisage vähemalt üks supilusikatäis sööki ja segage.
3. Laske lapsel segu ära süüa.
4. Lisage nõusse veel supilusikatäis sööki, segage ja andke see uuesti lapsele.

Kui teil on küsimusi REYATAZ'i suukaudse pulbri annuse valmistamise või manustamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.